

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                                                  |                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                      | CERTICAN® 0,75 mg<br>(Everolimus)                                                                                                 |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                       | Comprimido                                                                                                                        |
| <b>Fortaleza:</b>                                                | 0,75 mg                                                                                                                           |
| <b>Presentación:</b>                                             | Estuche por 6 blísteres de PA/AL/PVC<br>con 10 comprimidos cada uno.                                                              |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad,<br/>país:</b>         | NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.                                                                                         |
| <b>Fabricante (es) del product, ciudad<br/>(es) , país (es):</b> | 1-NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza.<br>Producto terminado.<br>2- NOVARTIS PHARMA AG, Basilea, Suiza.<br>Producto terminado. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                             | M-04-268-L04                                                                                                                      |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                     | 10 de diciembre de 2004.                                                                                                          |
| <b>Composición:</b>                                              |                                                                                                                                   |
| Cada comprimido contiene:                                        |                                                                                                                                   |
| Everolimus                                                       | 0,75 mg                                                                                                                           |
| Lactosa monohidratada                                            | 6,675 mg                                                                                                                          |
| Lactosa anhidra                                                  | 111,562 mg                                                                                                                        |
| <b>Plazo de validez:</b>                                         | 36 meses                                                                                                                          |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                            | Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Protéjase de la luz y de la humedad.                                                            |

### Indicaciones terapéuticas:

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 adultos que reciben un trasplante hepático. En el trasplante hepático, Certican debe utilizarse junto con tacrólimus y corticoesteroides.

### Contraindicaciones:

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

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrólimus). 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, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

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

Combinación 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 FARMACODINÁMICA), 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 una mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de En los ensayos clínicos con Certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) y la infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**Efectos indeseables:**

Resumen del perfil toxicológico

La combinación 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 FARMACODINÁMICA).

Certican, combinado con tacrólimus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT, véase el apartado

FARMACODINÁMICA). El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplantes hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

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 pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos 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 combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 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 trasplante renal y cardíaco) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacodinámica). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

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

**Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)**

|                     | Trasplante renal<br>(estudio A2309) | Trasplante cardíaco<br>(estudio A2310) | Trasplante hepático<br>(estudio H2304) |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Reacciones adversas |                                     |                                        |                                        |

|                                                                                             |                            |         | EVR <sup>9</sup><br>1,5 mg<br>N = 274<br>(100%) | Pauta<br>con<br>MFS <sup>9</sup><br>N = 273<br>(100%) | EVR<br>1,5 mg<br>N = 279<br>(100%) | Pauta<br>con<br>MFS<br>N = 268<br>(100%) | EVR<br>+ TA<br>C<br>red. <sup>9</sup><br>N = 245<br>(100%) | TAC <sup>9</sup><br>de<br>comp.<br>N = 241<br>(100%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                                          |                            |         |                                                 |                                                       |                                    |                                          |                                                            |                                                      |
| Infección (bacteriana, micótica, vírica)                                                    | 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 <sup>1</sup> |         | 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 <sup>2</sup> |         | 68 (24,8)                                       | 66 (24,2)                                             | 22 (7,9)                           | 22 (8,2)                                 | 21 (8,6)                                                   | 11 (4,6)                                             |
| 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)<br>(3,3)                   | 0                                        | 8                                                          | 0                                                    |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>           |                            |         |                                                 |                                                       |                                    |                                          |                                                            |                                                      |
| Tumores malignos o no especificados                                                         | Frecuente                  |         | 4 (1,5)                                         | 7 (2,6)                                               | 12 (4,3)                           | 8 (3,0)                                  | 5 (2,0)                                                    | 11 (4,6)                                             |
| Frecuente                                                                                   | 3 (1,1)                    | 3 (1,1) | 6 (2,2)                                         | 5 (1,8)                                               | 2 (0,7)                            |                                          | 0                                                          | 3 (1,2)                                              |
| Neoplasias de la piel, malignas y no especificadas                                          |                            |         |                                                 |                                                       |                                    |                                          |                                                            |                                                      |
| Infrecuente                                                                                 |                            |         | 0                                               | 0                                                     | 1 (0,4)                            |                                          | 2 (0,8)                                                    | 0                                                    |
| Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante                            |                            |         |                                                 |                                                       |                                    |                                          |                                                            |                                                      |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                      |                            |         |                                                 |                                                       |                                    |                                          |                                                            |                                                      |
| Anemia eritrocitopenia                                                                      | Muy frecuente              |         | 72 (26,3)                                       | 71 (26,0)                                             | 117 (41,9)                         | 88 (32,8)                                | 23 (9,4)                                                   | 22 (9,1)                                             |
| Leucopenia frecuente                                                                        | Muy frecuente              |         | 15 (5,5)                                        | 44 (16,1)                                             | 44 (15,8)                          | 94 (35,1)                                | 35 (14,3)                                                  | 17 (7,1)                                             |
| Trombocitopenia frecuente                                                                   | Muy frecuente              |         | 6 (2,2)                                         | 31 (11,1)                                             |                                    | 29 (10,8)                                | 14 (5,7)                                                   | 5 (2,1)                                              |
| Frecuente                                                                                   | 2 (0,7)                    | 4 (1,5) | 0                                               | 0                                                     | 9 (3,7)                            |                                          |                                                            | 2 (0,8)                                              |
| Microangiopatías trombóticas                                                                | Frecuente                  |         | 4 (1,5)                                         | 0                                                     | 3 (1,1)                            | 0                                        | 0                                                          | 0                                                    |

**Eventos descritos en los ensayos de fase III  
(por indicación)**

|  | Categoría de frecuencia | Trasplante renal (estudio A2309)                |                                                 | Trasplante cardíaco (estudio A2310) |                                    | Trasplante hepático (estudio H2304)                       |                                                   |
|--|-------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|  |                         | EVR <sup>9</sup><br>1,5 mg<br>N = 274<br>(100%) | Pauta con MFS <sup>9</sup><br>N = 273<br>(100%) | EVR<br>1,5 mg<br>N = 279<br>(100%)  | Pauta con MFS<br>N = 268<br>(100%) | EVR + TA<br>+ C<br>red. <sup>9</sup><br>N = 245<br>(100%) | TAC <sup>9</sup><br>de comp.<br>N = 241<br>(100%) |

(incluye la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)

**Trastornos endocrinos**

Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)

|   |         |   |   |   |         |
|---|---------|---|---|---|---------|
| 0 | 2 (1,1) | 0 | 0 | 1 | 0 (0,6) |
|---|---------|---|---|---|---------|

**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 de reciente aparición              | 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) |
| Ansiedad frecuente | Muy frecuente | 26 (9,5)  | 19 (7,0)  | 42 (15,1) | 32 (11,9) | 11 (4,5) | 4 (1,7)  |

**Trastornos del sistema nervioso**

|         |               |           |           |           |           |           |           |
|---------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cefalea | 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 <sup>3</sup> | 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         | 19        | 5 (2,0) | 8 (3,3) |

| Eventos 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 <sup>9</sup> 1,5 mg<br>N = 274<br>(100%) | Pauta con MFS <sup>9</sup><br>N = 273<br>(100%) | EVR 1,5 mg<br>N = 279<br>(100%)     | Pauta con MFS<br>N = 268<br>(100%) | EVR + TA + C red. <sup>9</sup><br>N = 245<br>(100%) | TAC <sup>9</sup> de comp.<br>N = 241<br>(100%) |
|                                                               |                            |                                              |                                                 | (6,5)                               | (7,1)                              |                                                     |                                                |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |                            |                                              |                                                 |                                     |                                    |                                                     |                                                |
| Hipertensión frecuente                                        | Muy                        | 89 (32,5)                                    | 89 (32,6)                                       | 129 (46,2)                          | 127 (47,4)                         | 44 (18,0)                                           | 38 (15,8)                                      |
| Episodios tromboembólicos venosos                             | Muy frecuente <sup>1</sup> | 34 (12,2)                                    |                                                 |                                     | 22 (8,2)                           | 9 (3,7)                                             | 3 (1,2)                                        |
| Epistaxis                                                     | Frecuente                  | 6 (2,2) (5,4)                                | 3 (1,1)                                         | 15                                  | 7 (2,6)                            | 5 (2,0)                                             | 1 (0,4)                                        |
| Linfocele                                                     | Frecuente <sup>4</sup>     | 21 (7,7) (5,9)                               | 16                                              | 12 (4,3)                            | 6 (2,2)                            | 0                                                   | 1 (0,4)                                        |
| Trombosis del injerto renal                                   | Frecuente                  | 6 (2,2)                                      | 3 (1,1)                                         | -                                   | -                                  | -                                                   | -                                              |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |                            |                                              |                                                 |                                     |                                    |                                                     |                                                |
| Derrame pleural frecuente <sup>1</sup>                        | Muy frecuente <sup>1</sup> | 5 (1,8)                                      | 71 (25,4)                                       |                                     | 58 (21,6)                          | 11 (4,5)                                            | 11 (4,6)                                       |
| Tos frecuente <sup>1</sup>                                    | Muy frecuente <sup>1</sup> | 20 (7,3)                                     |                                                 | 30 (11,0)                           | 57 (20,4)                          | 42 (15,7)                                           | 15 (6,2)                                       |
| Muy frecuente <sup>1</sup>                                    |                            | 20 (7,3)                                     | 24 (8,8)                                        | 47 (16,8)                           | 43 (16,0)                          | 15 (6,1)                                            | 12 (5,0)                                       |
| Enfermedad pulmonar intersticial                              | Infrecuente <sup>5</sup>   | 2 (0,7)                                      | 2 (0,7)                                         | 7 (2,5)                             | 2 (0,7)                            | 1 (0,4)                                             | 1 (0,4)                                        |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          |                            |                                              |                                                 |                                     |                                    |                                                     |                                                |
| Muy frecuente                                                 |                            |                                              | Vómitos<br>Náuseas<br>Muy frecuente             | Muy frecuente                       |                                    | 51 (18,6)                                           | 81 (29,6)                                      |

40 (14,6)

---

|                                                         | 51<br>(19,5) | 63<br>(23,5) | 47<br>(15,2) | 50<br>(20,7) |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Eventos descritos en los ensayos (no indicación)</b> |              |              |              |              |
| 86<br>(31,5)                                            |              | 58<br>(20,8) | 71<br>(26,5) | 33<br>(11,6) |
| 60<br>(22,0)                                            |              | 29<br>(10,4) | 42<br>(15,7) | 14<br>(5,7)  |

| Eventos 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 <sup>9</sup> 1,5 mg<br>N = 274<br>(100%) | Pauta con MFS <sup>9</sup><br>N = 273<br>(100%) | EVR 1,5 mg<br>N = 279<br>(100%) | Pauta con MFS<br>N = 268<br>(100%)  | EVR + TA + C red. <sup>9</sup><br>N = 245<br>(100%) | TAC <sup>9</sup> de comp.<br>N = 241<br>(100%) |
| Dolor abdominal                                               | Muy frecuente           | 50 (18,2)                                    | 67 (24,5)                                       | 32 (11,5)                       | 38 (14,2)                           | 45 (18,4)                                           | 35 (14,5)                                      |
| Dolor orofaríngeo                                             | Frecuente (3,7)         | 14 (5,1)                                     | 10                                              | 17 (6,1)                        | 10 (3,7)                            | 13 (5,3)                                            | 5 (2,1)                                        |
| Pancreatitis                                                  | 1 Frecuente             | 1 (0,4)                                      | 1 (0,4)                                         | 4 (1,4)                         | 0                                   | 2 (0,8)                                             | 2 (0,8)                                        |
| Estomatitis o úlceras bucales                                 | 1 Frecuente             | 24 (8,8)                                     | 7 (2,6)                                         | 22 (8,2)                        | 12 (4,9)                            | 22 (9,4)                                            | 3 (1,2)                                        |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              |                         |                                              |                                                 |                                 |                                     |                                                     |                                                |
| Ictericia                                                     | Infrecuente             | 0                                            | 0                                               | 1 (0,4)                         | 2 (0,7)                             | 2 (0,8)                                             | 5 (2,1)                                        |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          |                         |                                              |                                                 |                                 |                                     |                                                     |                                                |
| Acné                                                          | Frecuente               | 26 (9,5)                                     | 23 (8,4)                                        | 21 (7,5)                        | 28 (10,4)                           | 4 (1,6)                                             | 0                                              |
| Angioedema                                                    | Frecuente <sup>6</sup>  | 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)                                        |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |                         |                                              |                                                 |                                 |                                     |                                                     |                                                |
| 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)                                       |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |                         |                                              |                                                 |                                 |                                     |                                                     |                                                |
| Proteinuria                                                   | Frecuente <sup>2</sup>  | 25 (9,1)                                     | 20                                              | 9 (3,2)                         | 4                                   | 7 (2,9)                                             | 2 (0,8)                                        |

|                                                                          |                                 | Eventos descritos en los ensayos de fase III<br>(por indicación) |                                                           |                                           |                                              |                                                                |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                          |                                 | Trasplante renal<br>(estudio A2309)                              |                                                           | Trasplante<br>cardíaco<br>(estudio A2310) |                                              | Trasplante<br>hepático<br>(estudio H2304)                      |                                                          |
| Reacciones adversas                                                      | Categoría<br>de<br>frecuencia   | EVR <sup>9</sup><br>1,5 mg<br>N = 274<br>(100%)                  | Pauta<br>con<br>MFS <sup>9</sup><br>N = 2<br>73<br>(100%) | EVR<br>1,5 mg<br>N = 27<br>9<br>(100%)    | Pauta<br>con<br>MFS<br>N = 2<br>68<br>(100%) | EVR<br>+ TA<br>C<br>red. <sup>9</sup><br>N = 2<br>45<br>(100%) | TAC <sup>9</sup><br>de<br>comp.<br>N = 24<br>1<br>(100%) |
|                                                                          |                                 | (7,3)                                                            | (1,5)                                                     |                                           |                                              |                                                                |                                                          |
| Necrosis tubular renal                                                   | Frecuente <sup>7</sup><br>(4,8) | 15 (5,5)                                                         | 13 <sup>2</sup> (0,7)                                     | 1                                         | 0                                            | 0 (0,4)                                                        |                                                          |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                   |                                 |                                                                  |                                                           |                                           |                                              |                                                                |                                                          |
| Disfunción eréctil                                                       | Frecuente                       | 10 (5,7)<br>(6,7)                                                | 5 (2,7)                                                   | 15                                        | 7<br>(3,2)                                   | 3 (1,7)                                                        | 5 (2,8)                                                  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                 |                                                                  |                                                           |                                           |                                              |                                                                |                                                          |
| Muy frecuente                                                            |                                 | 27 (9,9)                                                         | 27 (9,9)                                                  | 43<br>(15,4)                              | 33<br>(12,3)                                 | 10 (4,1)                                                       |                                                          |
| Fiebre                                                                   | Muy frecuente                   | 51<br>(18,6)                                                     | 41<br>(15,0)                                              | 46<br>(16,9)                              | 40<br>(14,9)                                 | 32<br>(13,1)                                                   | 25<br>(10,4)                                             |
| Edema periférico frecuente                                               | Muy                             | 123<br>(44,9)                                                    | 108<br>(39,6)                                             | 124<br>(44,4)                             | 103<br>(38,4)                                | 43<br>(17,6)                                                   | 26<br>(10,8)                                             |
| Cicatrización deficiente frecuente                                       | Muy                             | 89<br>(32,5)                                                     | 77<br>(28,2)                                              | 55<br>(19,7)                              | 52<br>(19,4)                                 | 27<br>(11,0)                                                   | 19<br>(7,9)                                              |
| Hernia incisional                                                        | Frecuente                       | 5 (1,8)                                                          | 3 (1,1)                                                   | 9 (3,2)                                   | 4 (1,5)                                      | 17<br>(6,9)                                                    | 13<br>(5,4)                                              |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |                                 |                                                                  |                                                           |                                           |                                              |                                                                |                                                          |
| Cifras anómalas de enzimas hepáticas                                     | Frecuente <sup>8</sup>          | 6 (2,2)                                                          | 12<br>(4,4)                                               | 6 (2,2)                                   | 5<br>(1,9)                                   | 16<br>(6,5)                                                    | 24<br>(10,0)                                             |

<sup>1</sup> Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

<sup>2</sup> Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

<sup>3</sup> En el trasplante cardíaco.

<sup>4</sup> En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

<sup>5</sup> La 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

|                     |                         | Eventos 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 <sup>9</sup>                                              | Pauta con MFS <sup>9</sup> | EVR                                 | Pauta con MFS  | EVR + TA + C red. <sup>9</sup>      | TAC <sup>9</sup> de comp. |
|                     |                         | 1,5 mg                                                        | N = 273 (100%)             | 1,5 mg                              | N = 268 (100%) | N = 245 (100%)                      | N = 241 (100%)            |

también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

<sup>6</sup> Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

<sup>7</sup> En el trasplante renal.

<sup>8</sup> Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT),  $\gamma$ -glutamyl-transferasa ( $\gamma$ -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.

<sup>9</sup> EVR: Everólimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrólimus.

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 se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA 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 mediastínicos

Proteinosis alveolar pulmonar

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritroderma

---

## Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Quiste ovárico

---

### Posología y modo de administración:

Solo 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 everólimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales o 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 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 con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue 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 pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - 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 everólimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos.

No obstante, se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética), pero no se pueden hacer recomendaciones posológicas (consultar apartado de farmacología y estudio clínico 12)

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad.

No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everólimus entre los pacientes de  $\geq 65$ –70 años y los adultos más jóvenes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus. 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 severa (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 FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

#### Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

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 FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética) y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus (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 medicación y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días (véase Análisis farmacológico de sangre).

Para comprimidos de Certican exclusivamente: 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.

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

#### Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everólimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus  $\geq 3,0$  ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everólimus se basan en métodos cromatográficos.

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

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas ( $C_0$ ) obtenidas > 4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everólimus, la concentración de este puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [ $C_0$ ] 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 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Grupos de Certican                    | 100 a 200 | 75 a 150  | 50 a 100  | 25 a 50    |

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINÁMICA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina ( $C_0$ ) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones  $C_2$  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, si el paciente lo tolera, 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 ( $C_0$ ) de ciclosporina de la siguiente manera:

#### Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

| $C_0$ deseada de ciclosporina (ng/ml) | Mes 1     | Mes 2     | Meses 3 a 4 | Meses 5 a 6 | Meses 7- 12 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Grupo de Certican                     | 200 a 350 | 150 a 250 | 100 a 200   | 75 a 150    | 50 a 100    |

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINÁMICA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina ( $C_0$ ) de 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 tacrólimus recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrólimus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrólimus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrólimus ( $C_0$ ), 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 tacrólimus en los ensayos clínicos comparativos.

#### Interacción con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4

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

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministran o retiran inductores o inhibidores de la CYP3A4 (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Linfomas y otras neoplasias malignas

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 protectores solares adecuados.

#### Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus 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 vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipidémicos 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 severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento 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 la información relativa a la prescripción 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.

#### Everólimus 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 esta 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.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de Certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

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 everólimus.

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 seguridad 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 linfocelo, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.

#### Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un 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 everólimus 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 severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El everólimus se metaboliza principalmente en el hígado y en menor grado en la pared intestinal por la CYP3A4. Es asimismo sustrato de la glucoproteína P (gpP), una bomba de expulsión de fármacos. Por consiguiente, la absorción y la eliminación ulterior del everólimus presente en la circulación general pueden verse influidas por fármacos que afecten a la CYP3A4 o la gpP.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Rifampicina (inductor de la CYP3A4)

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

Ketoconazol (inhibidor de la 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 del everólimus fueran 3,9 y 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 de la CYP3A4

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

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

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

Eritromicina (inhibidor de la CYP3A4)

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

Verapamilo (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de verapamilo, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de everólímus fueran 2,3 y 3,5 veces mayores, respectivamente.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

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 everólímus y octreotida de absorción lenta aumenta la  $C_{min}$  de octreotida con un cociente de medias geométricas (everólímus/placebo) de 1,47.

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

La administración de dosis únicas de Certican con atorvastatina o pravastatina a sujetos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everólímus, 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 eventos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

Midazolam (sustrato de la CYP3A4A)

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 everólímus una vez al día durante 5 días y, junto con la última dosis de everólímus, una dosis única de 4 mg de midazolam (en el período 2). La  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam fue 1,25 veces mayor (IC del 90%: 1,14; 1,37) y el  $AUC_{\infty}$ , 1,30 veces mayor (1,22; 1,39). La vida media del midazolam permaneció inalterada. Este estudio reveló que el everólímus es un inhibidor débil de la CYP3A4.

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Inductores moderados de la CYP3A4

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

Inhibidores moderados de la CYP3A4

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

Inhibidores de la gpP

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

Sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6

*In vitro*, el everólímus es un inhibidor competitivo de la CYP3A4 y la CYP2D6, capaz de aumentar las concentraciones de los fármacos eliminados por dichas enzimas. Por consiguiente, se debe tener cautela cuando se administre everólímus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la 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, por lo cual estas pueden perder eficacia durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas).

Interacciones con alimentos o bebidas

Pomelo

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

## **Uso en Embarazo y lactancia:**

### **Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

No se dispone de información suficiente acerca del uso de Certican en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos sobre la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad. 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 riesgo para el feto.

#### **Datos en animales**

En las ratas, el everólimus atravesó la placenta y fue tóxico para los fetos. Con exposiciones sistémicas inferiores a la exposición terapéutica clínica prevista, el everólimus provocó toxicidad embriofetal en forma de muertes, menor peso fetal y mayor incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas. En conejos, con exposiciones sistémicas semejantes a las clínicas se apreció toxicidad embrionaria en forma de aumento de resorciones tardías.

#### **Lactancia**

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

#### **Varones y mujeres con capacidad de procrear**

##### **Anticoncepción**

Se aconsejará a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces (con una tasa de embarazo inferior a 1%) durante el tratamiento con Certican hasta 8 semanas después de finalizado.

##### **Infecundidad**

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).

#### **-Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

En los estudios con animales, el everólimus presentó un reducido poder de causar toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad severa 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 caso aislado de ingestión fortuita de 1,5 mg de everólimus por parte de un niño de 2 años, que no dio lugar a eventos adversos. Se han administrado dosis únicas de hasta 25 mg a pacientes con trasplante, con una tolerabilidad aguda aceptable.

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

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L04AA17

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores, Agentes inmunosupresores selectivos.

##### **Modo de acción**

El everólimus, un inhibidor de la señal de proliferación celular, previene el rechazo del aloinjerto en modelos de roedores y de primates no humanos 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 everólimus 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 everólimus hace que las células se detengan en el estadio G<sub>1</sub> del ciclo celular.

A nivel molecular, el everólimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. En presencia de everólimus, 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 everólimus-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 everólimus detiene el ciclo celular.

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

El efecto del everólimus no se limita a los linfocitos T. El everólimus 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 neoíntima, 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 everólimus se observó la inhibición de la formación de la neoíntima.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción**

El everólimus alcanza su concentración máxima entre 1 y 2 horas después de la administración oral. Las concentraciones sanguíneas de everólimus 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<sub>máx</sub> y el AUC del everólimus 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 everólimus, que depende de la concentración en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml, varía entre el 17% y el 73%. La unión a proteínas plasmáticas es de 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<sub>z</sub>/F) en los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento es de 342 ± 107 l.

**Biotransformación y metabolismo**

El everólimus es sustrato de la CYP3A4 y de la gpP. Luego de la administración oral, es el componente circulante principal en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos importantes del everólimus en dicho medio: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de la apertura hidrolítica del anillo y un conjugado fosfatidilcolínico del everólimus. 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 everólimus. Por consiguiente, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica del everólimus se debe al compuesto inalterado.

**Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

La depuración aparente del everólimus (Cl/F) aumenta de forma lineal con la edad del paciente (de 1 a 16 años), la superficie corporal (de 0,49 a 1,92 m<sup>2</sup>) y el peso (de 11 a 77 kg). La Cl/F en el estado de equilibrio es de 10,2 ± 3,0 l/h/m<sup>2</sup> y la vida media de eliminación es de 30 ± 11 h. Diecinueve pacientes pediátricos (de 1 a 16 años) con trasplante renal *de novo* recibieron comprimidos dispersables de Certican en dosis de 0,8 mg/m<sup>2</sup> (máximo 1,5 mg) dos veces diarias con la ciclosporina para microemulsión. Alcanzaron un AUC de everólimus 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 de equilibrio (C<sub>0</sub>) fueron de 4,4 ± 1,7 ng/ml.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se estimó que la depuración de everólimus 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.

Raza u 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).

Eliminación

Tras la administración de una dosis única de everólimus radioactivo a receptores de trasplante que recibían ciclosporina, la mayor parte de la radioactividad (el 80%) se encontró en las heces y solo 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 de equilibrio

La farmacocinética es similar en los pacientes con trasplante renal o cardíaco que reciben simultáneamente everólimus dos veces al día y ciclosporina para microemulsión. Hacia el cuarto día se alcanza el estado de equilibrio 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 ( $T_{m\acute{a}x}$ ) después de la administración. La  $C_{m\acute{a}x}$  media es igual a  $11,1 \pm 4,6$  y a  $20,3 \pm 8,0$  ng/ml y el AUC medio igual a  $75 \pm 3$  l y  $131 \pm 59$  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 ( $C_{m\acute{i}n}$ ) 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 everólimus permanece constante durante el primer año después del trasplante. La  $C_{m\acute{i}n}$  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 ( $V_d/F$ ) es de 110 l (un 36% de variación interindividual). La variabilidad residual de las concentraciones sanguíneas es del 31%. La vida media de eliminación es de  $28 \pm 7$  h.

Disfunción renal

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

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 severa (clase C de Child-Pugh), el AUC medio de everólimus fue unas 1,6, 2,1, 3,3 y 3,6 veces mayor, respectivamente, que el observado en los sujetos con función hepática normal. La media aritmética de las vidas medias en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada y severa fue de 52, 59 y 78 horas, respectivamente. Las prolongadas vidas medias retrasan el momento en que se alcanza el estado de equilibrio en las concentraciones sanguíneas de everólimus (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 ( $C_0$ ) de everólimus 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). En los pacientes con trasplante hepático, la relación de las concentraciones mínimas de everólimus y los eventos clínicos está menos definida. No obstante, exposiciones elevadas no se correlacionan con un aumento de los eventos adversos.

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

| <b>Trasplante renal</b>                        |       |         |         |          |           |
|------------------------------------------------|-------|---------|---------|----------|-----------|
| Concentración mínima (C <sub>0</sub> ) (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 × 10 <sup>9</sup> /l)   | 10%   | 9%      | 7%      | 14%      | 17%       |
| <b>Trasplante cardíaco</b>                     |       |         |         |          |           |
| Concentración mínima (C <sub>0</sub> ) (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 × 10 <sup>9</sup> /l)    | 5%    | 5%      | 6%      | 8%       | 9%        |
| <b>Trasplante hepático</b>                     |       |         |         |          |           |
| Concentración mínima (C <sub>0</sub> ) (ng/ml) | ≤ 3   | 3-8     |         |          | ≥ 8       |
| Ausencia de RACB tratado                       | 88%   | 98%     |         |          | 92%       |
| Trombocitopenia (≤ 75 × 10 <sup>9</sup> /l)    | 35%   | 13%     |         |          | 18%       |
| Neutropenia (< 1,75 × 10 <sup>9</sup> /l)      | 70%   | 31%     |         |          | 44%       |

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Trasplante renal

En dos ensayos clínicos de fase III de trasplante renal *de novo* (B201 y B251) se investigaron los efectos de Certican, en dosis fijas de 1,5 y 3 mg/día, combinado con las dosis convencionales de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. 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 en el seguimiento) a los seis meses y el criterio compuesto de pérdida del injerto, muerte o pérdida en 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 combinado con 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 de la relación entre las concentraciones farmacológicas y el efecto farmacodinámico 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 everólimus por encima de 3 ng/ml. 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, C<sub>0</sub>, deseada de ≥ 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 no hubo 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 renal *de novo* fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de Certican (que diferían en la dosis recibida) combinado con una dosis reducida de ciclosporina o a un grupo de tratamiento convencional a base de micofenolato sódico (MFS) + ciclosporina, durante 12 meses. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con basiliximab antes del trasplante y cuatro 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 repartidos en dos tomas. A partir del día 5 se modificaron las dosis para mantener las concentraciones mínimas deseadas de everólimus 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 4. Las concentraciones sanguíneas empíricas de everólimus y ciclosporina ( $C_0$  y  $C_2$ ) se indican en la Tabla 5.

La dosis superior de Certican fue tan eficaz como la menor, pero su perfil toxicológico general fue peor y 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: concentración sanguínea mínima deseada de ciclosporina**

| <b><math>C_0</math></b> | <b>deseada</b> | <b>de ciclosporina (ng/ml)</b> |
|-------------------------|----------------|--------------------------------|
|-------------------------|----------------|--------------------------------|

---

Mes 1                      Meses 2-3                      Meses 4-5                      Meses 6-12

| <b>C<sub>0</sub> deseada de ciclosporina (ng/ml)</b> | <b>Mes 1</b> | <b>Meses 2-3</b> | <b>Meses 4-5</b> | <b>Meses 6-12</b> |
|------------------------------------------------------|--------------|------------------|------------------|-------------------|
| Grupos 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 empíricas de ciclosporina y everólimus**

| <b>Concentraciones mínimas (ng/ml)</b> | <b>Grupos de Certican (dosis reducida de ciclosporina)</b> |                      |                                      |                      | <b>MFS (dosis convencional de ciclosporina)</b> |                      |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
|                                        | <b>Certican 1,5 mg</b>                                     |                      | <b>Certican 3,0 mg</b>               |                      | <b>Myfortic 1,44 g</b>                          |                      |
|                                        | <b>C<sub>0</sub></b>                                       | <b>C<sub>2</sub></b> | <b>C<sub>0</sub></b>                 | <b>C<sub>2</sub></b> | <b>C<sub>0</sub></b>                            | <b>C<sub>2</sub></b> |
| <b>Ciclosporina</b>                    |                                                            |                      |                                      |                      |                                                 |                      |
| 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            |
| <b>Everólimus</b>                      | <b>(C<sub>0</sub> deseada: 3-8)</b>                        |                      | <b>(C<sub>0</sub> deseada: 6-12)</b> |                      |                                                 |                      |
| 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 empíricos; C<sub>0</sub> = concentración mínima, C<sub>2</sub> = concentración determinada a las 2 horas de la administración. Fuente: Apéndice 1: Tablas 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c.

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

| Tabla 6<br>Estudio A2309: Criterios compuestos e individuales de eficacia (incidencia en la población IDT) en los meses 6 y 12 | Certican 1,5 mg<br>N = 277<br>% (n) |                  | Certican 3,0 mg<br>N = 279<br>% (n) |                  | MFS 1,44 g<br>N = 277<br>% (n) |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                | 6 meses                             | 12 meses         | 6 meses                             | 12 meses         | 6 meses                        | 12 meses            |
| <b>Criterio compuesto</b><br>(criterio principal)                                                                              | <b>19,1</b><br>(53)                 | <b>25,3</b> (70) | <b>16,8</b> (47)                    | <b>21,5</b> (60) | <b>18,8</b><br>(52)            | <b>24,2</b><br>(67) |
| Diferencia porcentual (%)<br>(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)      | -                              | -                   |
| <b>Criterios individuales</b><br>(criterios secundarios)                                                                       |                                     |                  |                                     |                  |                                |                     |
| RACBt                                                                                                                          | <b>10,8</b><br>(30)                 | <b>16,2</b> (45) | <b>10,0</b> (28)                    | <b>13,3</b> (37) | <b>13,7</b><br>(38)            | <b>17,0</b><br>(47) |
| Pérdida del injerto                                                                                                            | <b>4,0</b> (11)                     | <b>4,3</b> (12)  | <b>3,9</b> (11)                     | <b>4,7</b> (13)  | <b>2,9</b> (8)                 | <b>3,2</b> (9)      |
| Muerte                                                                                                                         | <b>2,2</b> (6)                      | <b>2,5</b> (7)   | <b>1,8</b> (5)                      | <b>3,2</b> (9)   | <b>1,1</b> (3)                 | <b>2,2</b> (6)      |
| Pérdida en el seguimiento                                                                                                      | <b>3,6</b> (10)                     | <b>4,3</b> (12)  | <b>2,5</b> (7)                      | <b>2,5</b> (7)   | <b>1,8</b> (5)                 | <b>3,2</b> (9)      |
| <b>Criterios combinados</b><br>(criterios secundarios)                                                                         |                                     |                  |                                     |                  |                                |                     |
| Pérdida del injerto o muerte                                                                                                   | <b>5,8</b> (16)                     | <b>6,5</b> (18)  | <b>5,7</b> (16)                     | <b>7,5</b> (21)  | <b>4,0</b> (11)                | <b>5,4</b> (15)     |
| Pérdida del injerto o muerte o pérdida en el seguimiento                                                                       | <b>9,4</b> (26)                     | <b>10,8</b> (30) | <b>8,2</b> (23)                     | <b>10,0</b> (28) | <b>5,8</b> (16)                | <b>8,7</b> (24)     |

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 en 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 la determinación del cociente urinario de proteínas/creatinina con muestras secas, 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 el porcentaje de pacientes encuadrados en la categoría subnefrótica fue siempre mayor con Certican que con el MFS. Se observó una relación entre el grado de proteinuria y las concentraciones mínimas de everólimus, 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 del MDRD) a los 12 meses (población del análisis por intención de tratar)**

|                                                       | <b>Certican 1,5 mg<br/>N = 277</b> | <b>Certican 3,0 mg<br/>N = 279</b> | <b>MFS 1,44 g<br/>N = 277</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| FG media a los 12 meses (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 54,6                               | 51,3                               | 52,2                          |
| Diferencia de las medias (everólimus - MFS)           | 2,37<br>(-1,7; 6,4)                | -0,89<br>(-5,0; 3,2)               | -                             |
| IC del 95%                                            |                                    |                                    |                               |

Valor imputado en caso de que faltara el valor de FG a los 12 meses: pérdida del injerto = 0; muerte o pérdida en 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: [Estudio de] modificación de la dieta en la enfermedad renal.

**Tabla 8 Estudio A2309: cociente urinario de proteínas/creatinina**

**Categoría de proteinuria (mg/mmol)**

| <b>Tratamiento</b>      |                    | <b>Normal<br/>%(n)<br/>(&lt; 3,39)</b> | <b>Leve<br/>(3,39<br/>&lt; 33,9)</b> | <b>%(n) a<br/>Subnefrótica<br/>(33,9 a &lt; 339)</b> | <b>Nefrótica<br/>%(n)<br/>(&gt; 339)</b> |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Mes 12<br/>(CVT)</b> | Certican<br>1,5 mg | <b>0,4 (1)</b>                         | <b>64,2 (174)</b>                    | <b>32,5 (88)</b>                                     | <b>3,0 (8)</b>                           |
|                         | Certican<br>3 mg   | <b>0,7 (2)</b>                         | <b>59,2 (164)</b>                    | <b>33,9 (94)</b>                                     | <b>5,8 (16)</b>                          |
|                         | MFS 1,44 g         | <b>1,8 (5)</b>                         | <b>73,1 (198)</b>                    | <b>20,7 (56)</b>                                     | <b>4,1 (11)</b>                          |

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

CVT: Criterio de valoración del tratamiento (valor obtenido a los 12 meses o imputación de la última observación disponible).

**Trasplante cardíaco**

En el estudio de fase III de trasplante cardíaco (B253), las dosis de 1,5 y 3 mg/día de Certican se compararon con las dosis de 1 a 3 mg/kg/día de azatioprina (AZA), en ambos casos combinadas con las dosis habituales de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El criterio principal de valoración fue una variable compuesta de la incidencia de los eventos siguientes a los 6, 12 y 24 meses: rechazo agudo de grado  $\geq$  3A de la ISHLT, rechazo agudo asociado a compromiso hemodinámico, pérdida del injerto, muerte o pérdida en el seguimiento. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia de grado  $\geq$  3A de la ISHLT hasta el mes 6 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 ( $p = 0,003$  para 1,5 mg frente al grupo de comparación;  $p < 0,001$  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 del espesor máximo de la íntima en  $\geq 0,5$  mm con respecto al inicial en 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 combinado con 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 everólimus 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, combinado con dosis reducidas de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides, con el MFM, combinado con dosis convencionales de ciclosporina para 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 everólimus 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):

| <b>C<sub>0</sub> deseada de ciclosporina</b> | <b>Mes 1</b> | <b>Mes 2</b> | <b>Meses 3-4</b> | <b>Meses 5-6</b> | <b>Meses 7-12</b> |
|----------------------------------------------|--------------|--------------|------------------|------------------|-------------------|
| 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 en el mes 6 (65,4 y 72,2 ml/min para Certican y MFM, respectivamente) y en el mes 12 (68,7 y 71,8 ml/min para Certican y MFM, respectivamente). La eficacia, expresada como la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia (de grado  $\geq 3A$  de la ISHLT), siguió siendo comparable en ambos grupos después de 12 meses (22,8% y 29,8% para Certican y MFM, respectivamente).

En el estudio A2310, un ensayo de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado, la eficacia y seguridad de dos tratamientos con Certican combinado con dosis reducidas de ciclosporina se comparó con las de un tratamiento convencional con MFM y ciclosporina durante 24 meses. El uso de una terapia de inducción dependió de cada centro; las opciones consistieron en no usar inducción o usar una con basiliximab o con 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 everólimus 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 everólimus 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 las muertes ocurridas en este grupo no indicaron que la diferencia guardara 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 empíricas del fármaco se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 9 Estudio A2310: concentraciones sanguíneas mínimas empíricas de ciclosporina y everólimus**

| Visitas programadas | Certican 1,5 mg/dosis reducida de ciclosporina<br>N = 279 | de MFM 3 g/dosis convencional de ciclosporina<br>N = 268 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                     | Everólimus (C <sub>0</sub> ng/ml)                         | Ciclosporina (C <sub>0</sub> ng/ml)                      |
| Día 4               | 5,7 (4,6)                                                 | 153 (103)                                                |
| Mes 1               | 5,2 (2,4)                                                 | 247 (91)                                                 |
| Mes 3               | 5,7 (2,3)                                                 | 209 (86)                                                 |
| Mes 6               | 5,5 (2,2)                                                 | 151 (76)                                                 |
| Mes 9               | 5,4 (2,0)                                                 | 117 (77)                                                 |
| Mes 12              | 5,6 (2,5)                                                 | 102 (48)                                                 |

Los números expresan la media  $\pm$  DE de los valores empíricos; C<sub>0</sub> = concentración mínima.

Fuente: PT, Tablas 14.3-1.5 y 14.3-1.7<sup>a</sup>.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue una variable compuesta representativa del fracaso terapéutico, que implicaba la manifestación de alguno de los siguientes eventos: 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/repeticón del trasplante, muerte o pérdida en el seguimiento. Los resultados de eficacia obtenidos correspondientes al mes 12 se presentan en la Tabla 10.

**Tabla 10 Estudio A2310: porcentajes de incidencia de los criterios de valoración de la eficacia por grupo de tratamiento (población IDT; análisis de los datos del mes 12)**

|                                                   | Certican 1,5 mg<br>N = 279 | MFM<br>N = 271 |
|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| Criterios de valoración de la eficacia            | n (%)                      | n (%)          |
| 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/repeticón del trasplante    | 4 (1,4)                    | 5 (1,8)        |

|                                        | Certican 1,5 mg<br>N = 279 | MFM<br>N = 271 |
|----------------------------------------|----------------------------|----------------|
| Criterios de valoración de la eficacia | n (%)                      | n (%)          |
| – Pérdida en el seguimiento*           | 9 (3,2)                    | 10 (3,7)       |

|                                                                                       |           |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| Secundarios:                                                                          |           |          |
| - Pérdida del injerto/repetición del trasplante, muerte o pérdida en el seguimiento** | 33 (11,7) | 24 (8,9) |
| - Pérdida en el seguimiento**                                                         | 11 (3,9)  | 11 (4,1) |
| - Rechazo agudo tratado con anticuerpos                                               | 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 (RA) asociado a compromiso hemodinámico, pérdida del injerto/repetición del trasplante, muerte o pérdida en el seguimiento.*

\* Pérdida en el seguimiento en lo tocante al criterio de valoración pertinente (principal o secundario).

Fuente: PT-Tabla 14.2-1.1<sup>a</sup>.

La mayor mortalidad en el grupo de Certican frente al grupo del MFM se debió básicamente a las 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 severas con Certican que con el MFM en el subgrupo de la timoglobulina parece reflejar la mayor potencia inmunodepresora. El hecho de que la diferencia de mortalidad en el subgrupo de la timoglobulina fuera 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 infecciosas.

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 en el mes 12) en un segmento de la arteria coronaria anterior izquierda descendente. Los resultados de la determinación de la variación del 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  $\geq 0,5$  mm) se detallan en la Tabla 11.

**Tabla 11 Variación del espesor máximo medio de la íntima (mm) entre la visita inicial y el mes 12 e incidencia de vasculopatía del aloinjerto según la presencia o ausencia de enfermedad del donante y el tratamiento (población con ecografías intravasculares; análisis de los datos del mes 12)**

|                                                                                                 | <b>Certican 1,5 mg<br/>N = 88</b> | <b>MFM<br/>N = 101</b> | <b>Valor de p de la prueba de la t (Certican frente a MFM)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Variación del espesor máximo medio de la íntima (mm) entre la visita inicial y el mes 12</b> |                                   |                        |                                                                |
| Media (DE)                                                                                      | 0,03 (0,05)                       | 0,07 (0,11)            | < 0,001                                                        |

|                                                                                                             | <b>Certican 1,5 mg<br/>N = 88</b> | <b>MFM<br/>N = 101</b> | <b>Valor de p de la prueba de la t (Certican frente a MFM)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Mediana (intervalo de valores)                                                                              | 0,02 (-0,12; 0,19)                | 0,03 (-0,15; 0,56)     |                                                                |
| <b>Vasculopatía del aloinjerto según la presencia o ausencia de enfermedad del donante y el tratamiento</b> |                                   |                        |                                                                |

| Presencia de enfermedad del donante | <i>n/M (%)</i> | <i>n/M (%)</i> | <i>n/M (%)</i> |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| -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 evento 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 coronaria observado en los pacientes tratados con Certican frente a los que recibieron el MFM fue independiente de la edad, el sexo, la presencia o ausencia de diabetes y las concentraciones séricas máximas de colesterol medidas hasta el mes 12.

A lo largo del estudio A2310, la función renal, que se evaluó mediante la filtración glomerular calculada con la fórmula del MDRD, revela una diferencia estadísticamente significativa de 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC del 97,5%: -10,9; -0,2) menos en el grupo tratado con 1,5 mg de everólimus 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 m<sup>2</sup> 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 aleatoriamente 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. De ahí en adelante, la disminución de la FG media entre el mes 1 y el mes 12 fue significativamente menor en el grupo del everólimus que en el grupo de comparación (-6,4 frente a -13,7 ml/min, *p* = 0,002).

La proteinuria, expresada como el cociente urinario de proteínas/creatinina medido con muestras secas, 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 del estudio A2310 que recibió 1,5 mg de everólimus 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 tacrólimus (exposición reducida) y Certican (1,0 mg dos veces al día) en pacientes HCV+ y HCV- en comparación con la exposición estándar al tacrólimus. La primera dosis de Certican se administró aproximadamente a las 4 semanas del trasplante, y el estudio transcurrió durante los 36 meses posteriores al trasplante (24 meses en la fase principal y otros 12 meses en la fase de extensión). En el grupo de Certican + tacrólimus (exposición reducida), se ajustó la dosis de Certican para que su concentración sanguínea mínima se mantuviera en la cifra deseada de entre 3 y

8 ng/ml. En este grupo, la concentración mínima media de everólimus (entre 3,4 y 6,3 ng/ml) estuvo en todo momento dentro del intervalo deseado. Posteriormente se redujo la dosis de tacrólimus hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml hasta el mes 12 en el grupo de Certican + tacrólimus (exposición reducida).

El objetivo principal del estudio fue comparar con la exposición estándar al tacrólimus el porcentaje de falta de eficacia en el mes 12 (definida como el criterio compuesto de rechazo agudo comprobado por biopsia y tratado y de pérdida del injerto o muerte) obtenido con la minimización temprana del tacrólimus facilitada por la introducción del tratamiento con Certican aproximadamente 4 semanas después del trasplante hepático.

En general, el análisis de los datos del mes 12 reveló que la incidencia del criterio compuesto (RACBt, pérdida del injerto o muerte) era menor (6,7%) en el grupo de Certican + tacrólimus (exposición reducida) que en el del tacrólimus (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 + tacrólimus (exposición reducida) no fue inferior al del tacrólimus con respecto a los porcentajes de pérdida del injerto y de muertes, 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 + tacrólimus (exposición reducida) fue menor (3,7%), de forma estadísticamente significativa, que en el del tacrólimus (10,7%) (Tabla 13). Se obtuvieron resultados similares en pacientes HCV+ y HCV-.

**Tabla Estudio H2304: comparación intergrupar de los porcentajes de incidencia (estimados por el método de Kaplan-Meier) de los criterios principales de valoración de la eficacia (población IDT; análisis de los datos de los meses 12 y 24)**

| Estadístico                                                                                                                                              | EVR + TAC<br>n = 245 |               | TAC de comp.<br>n = 243 |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|-------------------------|--------|
|                                                                                                                                                          | Mes 12               | Mes 24        | Mes 12                  | Mes 24 |
| Número de eventos indicativos de falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) desde la aleatorización hasta los         | 16                   | 24            | 23                      | 29     |
| meses 12 y 24                                                                                                                                            |                      |               |                         |        |
| Estimador de KM del porcentaje de incidencia de la falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) hasta los meses 12 y 24 | 6,7%                 | 10,3%         | 9,7%                    | 12,5%  |
| Diferencia entre los estimadores de KM (frente al grupo de comparación)                                                                                  | -3,0%                | -2,2%         |                         |        |
| IC (del 97,5%) de la diferencia                                                                                                                          | (-8,7%; 2,6%)        | (-8,8%; 4,4%) |                         |        |
| Valor de p de la prueba de la Z (TAC en exposición reducida – grupo de comparación = 0) (prueba de ausencia de diferencia)                               | 0,230                | 0,452         |                         |        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |         |         |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|--|--|
| Valor de $p^*$ de la prueba de la Z (TAC en exposición reducida – grupo de comparación $\geq 0,12$ ) (prueba de ausencia de inferioridad)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | < 0,001 | < 0,001 |  |  |
| <p>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.</p> <p>2. *El valor de <math>p</math> 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.</p> <p>3. En el estimador de Kaplan-Meier, el día de censura estadística para los pacientes sin eventos es el último día de contacto.</p> |         |         |  |  |

**Tabla 13 Estudio H2304: comparación intergrupar de los porcentajes de incidencia de los criterios secundarios de valoración de la eficacia (población IDT; análisis de los datos de los meses 12 y 24)**

| Criterios de valoración de la eficacia | EVR + TAC red.<br>N = 245<br>n (%) | TAC de comp.<br>N = 243<br>n (%) | Diferencia de riesgo (IC*) | Valor de $p$ |
|----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------|
| <b>Pérdida del injerto**</b>           |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 6 (2,4)                            | 3 (1,2)                          | 1,2 (-7,8; 10,2)           | 0,5038       |
| Mes 24                                 | 9 (3,9)                            | 7 (3,2)                          | 0,8% (-3,2; 4,7)           | 0,6605       |
| <b>Muerte**</b>                        |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 9 (3,7)                            | 6 (2,5)                          | 1,2 (-7,8; 10,1)           | 0,6015       |
| Mes 24                                 | 12 (5,2)                           | 10 (4,4)                         | 0,8% (-3,7; 5,2)           | 0,7012       |
| <b>RA</b>                              |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 9 (3,7)                            | 26 (10,7)                        | -7,0 (-11,6; -2,5)         | 0,0026       |
| Mes 24                                 | 11 (4,8)                           | 28 (12,4)                        | -7,6 (-13,5; -1,7)         | 0,0039       |
| <b>RA<sub>t</sub></b>                  |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 6 (2,4)                            | 17 (7,0)                         | -4,5 (-8,3; -0,8)          | 0,0178       |
| Mes 24                                 | 8 (3,5)                            | 17 (7,2)                         | -3,7 (-8,3; 1,0)           | 0,0765       |
| <b>RACB</b>                            |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 10 (4,1)                           | 26 (10,7)                        | -6,6 (-11,2; -2,0)         | 0,0052       |
| Mes 24                                 | 14 (6,1)                           | 30 (13,3)                        | -7,2% (-13,5; -0,9)        | 0,0100       |
| <b>RACB<sub>t</sub></b>                |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 7 (2,9)                            | 17 (7,0)                         | -4,1 (-8,0; -0,3)          | 0,0345       |
| Mes 24                                 | 11 (4,8)                           | 18 (7,7)                         | -2,9 (-7,9; 2,2)           | 0,2031       |
| <b>RA subclínico**</b>                 |                                    |                                  |                            |              |
| Mes 12                                 | 1 (0,4)                            | 5 (2,1)                          | -1,6 (-10,6; 7,3)          | 0,1216       |

|        |         |         |                  |        |
|--------|---------|---------|------------------|--------|
| Mes 24 | 3 (1,4) | 7 (3,5) | -2,1 (-5,6; 1,3) | 0,1640 |
|--------|---------|---------|------------------|--------|

1. RA = Rechazo agudo; RACB = rechazo agudo comprobado por biopsia; RACBt = rechazo agudo comprobado por biopsia y tratado; RAT = Rechazo agudo 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 en el seguimiento en el criterio compuesto de «pérdida del injerto, muerte o pérdida en 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 margen permitido para la visita del mes 12 o 24».

3. \* Para la diferencia de riesgo se indica el IC del 95% en el caso de los datos del mes 12 y el IC del 97,5% en el caso de los datos del mes 24.

4. \*\* = 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.

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

Fase de extensión: resultados de la variable principal de eficacia correspondientes al mes 36. De los 231 pacientes que ingresaron a la fase de extensión con Certican + tacrólimus en dosis reducida ( $n = 106$ ) y con tacrólimus como fármaco comparativo ( $n = 125$ ), el 84% y el 86% finalizaron el tratamiento con el medicamento experimental, el 91% y el 94% finalizaron la fase del estudio y al 16% y al 14% se les retiró permanentemente el medicamento experimental, respectivamente.

La incidencia de pacientes que presentaron eventos indicativos de falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) al cabo del mes 36 (con respecto a la visita inicial de la fase de extensión, mes 24) fue baja y semejante en los dos grupos de tratamiento: 1,9% ( $n = 2$ ) y 2,4% ( $n = 3$ ) en los grupos de Certican + tacrólimus en dosis reducidas y tacrólimus como fármaco comparativo, respectivamente.

Para la población por intención de tratar (compuesta por todos los pacientes aleatorizados en la fase principal del estudio), el estimador de Kaplan-Meier para el criterio principal compuesto de valoración de la eficacia (RACBt, pérdida del injerto o muerte) al cabo del mes 36 fue menor en el grupo de Certican + tacrólimus en dosis reducida (11,5%) que en el grupo comparativo con tacrólimus (14,6%). La diferencia entre ambos grupos fue de -3,2% (IC del 97,5%: -10,5%; 4,2%; valor de  $p = 0,3337$ ).

Función renal

En la Tabla 14 se presenta una comparación intergrupar de la variación de la FGc (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] desde el momento de la aleatorización (día 30) hasta los meses 12, 24 y 36 en la población IDT. La FGc del mes 12 fue mayor en el grupo de Certican + tacrólimus en dosis reducidas (80,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que en el grupo comparativo con tacrólimus (70,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y durante todo el estudio se observó también una mayor FGc.

**Tabla 14 Estudio H2304: comparación intergrupar de la FGc (MDRD4) (población IDT; análisis de los datos de los meses 12, 24 y 36)**

| Tratamiento    | N   | Media de los MC (EE) | Diferencia con respecto al grupo de comparación |               |                  |                  |
|----------------|-----|----------------------|-------------------------------------------------|---------------|------------------|------------------|
|                |     |                      | Media de los MC (EE)                            | IC del 97,5%  | Valor de $p$ (1) | Valor de $p$ (2) |
| EVR + TAC red. |     |                      |                                                 |               |                  |                  |
| Mes 12         | 244 | -2,23 (1,54)         | 8,50 (2,12)                                     | (3,74; 13,27) | < 0,0001         | < 0,0001         |
| Mes 24         | 245 | -7,94 (1,53)         | 6,66 (2,12)                                     | (1,9; 11,42)  | < 0,0001         | 0,0018           |

|              |     |                  |                 |               |          |          |
|--------------|-----|------------------|-----------------|---------------|----------|----------|
| Mes 36       | 106 | -4,98 (2,06)     | 12,37<br>(2,66) | (6,38; 18,37) | < 0,0001 | < 0,0001 |
| TAC de comp. |     |                  |                 |               |          |          |
| Mes 12       | 243 | -10,73<br>(1,54) |                 |               |          |          |
| Mes 24       | 243 | -14,60<br>(1,54) |                 |               |          |          |
| Mes 36       | 125 | -17,36<br>(1,88) |                 |               |          |          |

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, 24 y 36: 1) se usó el último valor disponible antes o en el momento de la aleatorización en los pacientes que no disponían de valores de FGc después de la aleatorización; 2) se usó el valor mínimo entre el momento de la aleatorización y el mes 6, si el último valor se observó (registró) entre el momento de la aleatorización y el mes 6; 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; 4) se usó el valor mínimo entre el mes 12 y el mes 24, si el último valor se observó al mes 12 o después del mes 12; 5) se usó el valor mínimo entre el mes 24 y el mes 36, si el último valor se observó al mes 24 o después del mes 24; 6) se usó el valor de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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/1,73 m<sup>2</sup> 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.

Se observó una diferencia intergrupala estadísticamente significativa en favor del grupo de Certican + tacrólimus en dosis reducidas (con respecto al grupo comparativo con tacrólimus) en la FGc media observada entre la semana 6 y el mes 36 (lo cual incluye las observadas al final del tratamiento y al final del estudio). En la visita de aleatorización, la FGc media era de 85,0 y 78,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para el grupo de Certican + tacrólimus en dosis reducidas y el grupo comparativo con tacrólimus, respectivamente. En el mes 36, la diferencia en la FGc media entre ambos grupos fue de 15,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dado que los valores de FGc media fueron de 78,7 y 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para el grupo de Certican + tacrólimus en dosis reducidas y el grupo comparativo con tacrólimus, respectivamente.

Se llevó a cabo un estudio comparativo, aleatorizado, sin enmascaramiento, multicéntrico y de 24 meses de duración (H2307) en pacientes adultos con trasplante hepático de donantes vivos (THDV) tratados con everólimus en combinación con tacrólimus en dosis reducidas (EVR + TACr) en comparación con la exposición estándar al tacrólimus (TACe) para demostrar una eficacia similar en función de los eventos indicativos de falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) y una función renal al menos similar según la FGe. La concentración sanguínea total recomendada antes de la exposición mínima (3 a 8 ng/ml) de la dosis matutina (C-0 h) en el grupo de EVR + TACr se mantuvo durante el estudio. Para el grupo de TACe se eligió el intervalo deseado de tacrólimus de 3 a 5 ng/ml en combinación con everólimus. Este criterio se vio respaldado por los datos de 12 meses del estudio H2304. En este estudio, la mayoría (N = 223, 78,5%) de los pacientes eran de origen asiático. Se aleatorizaron 284 pacientes al grupo de EVR + TACr (N = 142) o al grupo de TACe (N = 142). Las estimaciones de KM para la incidencia de los eventos indicativos de falta de eficacia (criterio principal compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) en el mes 12 y el mes 24 para el grupo de EVR + TACr fueron similares a las del grupo comparativo de TACe. La FGe mejoró en el mes 12 y se mantuvo sistemáticamente hasta el mes 24. Los resultados del estudio indican que los receptores de THDV del grupo de EVR + TACr presentaron una eficacia similar a la del grupo comparativo de TACe, además de una mejor función renal y una menor reaparición del CHC. Los resultados de eficacia y seguridad del estudio H2307 con pacientes con THDV *de novo* estuvieron en consonancia con los observados en el estudio H2304 con pacientes con trasplante hepático de donante fallecido (THDF) *de novo* [72].

En la fase de extensión del estudio H2307 (H2307E1), 18 pacientes (solo japoneses) se distribuyeron entre el grupo de EVR + TACr ( $n = 13$ ) y el grupo comparativo de TACe ( $n = 5$ ). En el mes 36, la menor tasa de eventos indicativos de falta de eficacia como criterio compuesto.00000000000000000000 se mantuvo en el grupo de EVR + TACr frente al grupo comparativo de TACe, junto con una función renal similar y ninguna reaparición adicional de CHC en ambos grupos de tratamiento.

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La toxicidad preclínica del everólimus se evaluó en ratones, ratas, cerdos minipig, macacos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor masculino y femenino (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) de varias especies y, solo 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 lipofuscina del epitelio tubular en función de la edad) y el ratón (exacerbación de lesiones subyacentes). No hubo signos de nefrotoxicidad en los macacos ni en los cerdos minipig.

El everólimus 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 macacos, infestación coccidial en el tubo digestivo de los cerdos minipig, lesiones cutáneas en los ratones y los macacos). 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 combinación de ciclosporina y everólimus aumentó la exposición sistémica al everólimus e incrementó la toxicidad. No se hallaron nuevos órganos afectados en la rata. En los macacos 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 (que quedan dentro del intervalo de exposición terapéutica) 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.

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 everólimus a ratones y ratas durante un máximo de 2 años no reveló poder oncogénico alguno, ni siquiera con las dosis más elevadas, que se traducían en exposiciones 8,6 y 0,3 veces mayores que la exposición clínica estimada, respectivamente.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2023.