

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CERTICAN® 0,75 mg (Everolimus)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	0,75 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 6 blísteres de PA/AL/PVC con 10 comprimidos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	1. NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. 2. NOVARTIS PHARMA AG, Basilea, Suiza.
<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. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

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

### Contraindicaciones:

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

### Precauciones:

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

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

El everolimus no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; en consecuencia, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C<sub>0</sub>) de everolimus en pacientes con deficiencia hepática.

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

Se recomienda vigilar las concentraciones sanguíneas mínimas (C<sub>0</sub>) de everolimus al coadministrarlo con inductores o inhibidores de la CYP3A4 o al suspender la administración de los mismos (véase el apartado INTERACCIONES).

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

Los pacientes tratados con inmunodepresores, lo cual incluye a Certican, están más expuestos a las infecciones, en especial las causadas por patógenos oportunistas. En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En los ensayos clínicos con Certican se administró un tratamiento profiláctico antimicrobiano contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) durante los 12 meses siguientes al trasplante, y se recomendó un tratamiento profiláctico contra el citomegalovirus (CMV) durante los 3 meses siguientes al trasplante, en particular en los pacientes con un riesgo elevado de contraer esta infección.

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

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un fibrato debe vigilarse la posible aparición de los acontecimientos adversos descritos en la información de prescripción respectiva de tales medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Se recomienda un control regular de la función renal en todos los pacientes. En los pacientes con una creatinemia elevada debe considerarse un ajuste del régimen inmunodepresor, en particular una reducción de la dosis de ciclosporina. Debe tenerse precaución al coadministrar fármacos con efectos adversos renales comprobados.

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

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

#### **Efectos indeseables:**

Las incidencias de las reacciones adversas que se indican a continuación se derivan de tres ensayos clínicos cuyos datos acumulados abarcan 1199 pacientes. Estos tres estudios multicéntricos (2 sobre un primer trasplante de riñón y 1 sobre un primer trasplante de corazón) tuvieron un diseño controlado, aleatorizado y de doble enmascaramiento. En estos estudios, Certican se administró con dosis de 1,5 mg o 3,0 mg al día durante al menos 12 meses, junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. También se menciona la frecuencia de las reacciones adversas observadas en dos estudios sin enmascaramiento que evaluaron la eficacia y la seguridad de Certican con dosis de 1,5 y 3 mg al día, así como la reducción de la exposición a la ciclosporina en pacientes con un primer trasplante de riñón.

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

El siguiente cuadro presenta las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Certican, que se observaron en los ensayos clínicos de fase III (trasplante de riñón o de corazón), según la clasificación del MedDRA.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Infecciones víricas, bacterianas y micóticas, septicemia
Infrecuentes:	Infección de la herida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Leucopenia <sup>1</sup>
Frecuentes:	Trombocitopenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , coagulopatía, púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico
Infrecuentes:	Hemólisis
<b>Trastornos cardiacos:</b>	
Muy frecuentes:	Derrame pericárdico <sup>2</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Infrecuentes:	Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de la LH)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Frecuentes:	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipertensión, linfocele <sup>3</sup> , tromboembolia venosa
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy frecuentes:	Derrame pleural <sup>2</sup>
Frecuentes:	Neumonía
Infrecuentes:	Neumopatía intersticial
Raros:	Proteinosis alveolar pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, pancreatitis, vómito
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Infrecuentes:	Hepatitis, trastornos hepáticos, ictericia, anomalías en las pruebas de función hepática <sup>4</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	

Frecuentes:	Edema angioneurótico <sup>5</sup> , acné, complicaciones de la herida quirúrgica
Infrecuentes:	Exantema
<b>Trastornos osteomusculares</b>	
Infrecuentes:	Mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Infecciones urinarias
Infrecuentes:	Necrosis tubular renal <sup>3</sup> , pielonefritis
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>	
Frecuentes:	Edema, dolor

<sup>1</sup> Se comprobó un efecto dependiente de la dosis o una incidencia significativamente mayor en los pacientes que recibieron la dosis de 3 mg al día.

<sup>2</sup> En el trasplante de corazón.

<sup>3</sup> En el trasplante de riñón.

<sup>4</sup> Elevación de las concentraciones de  $\gamma$ -GT, AST, ALT

<sup>5</sup> Sobre todo en los pacientes que recibían inhibidores de la ECA en forma concomitante

En ensayos clínicos controlados con un periodo de observación de al menos 1 año, se observó enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 1,4 % de los pacientes que recibieron Certican (1,5 mg o 3,0 mg al día) asociado con otros inmunodepresores. El 1,3 % de los pacientes presentaron cáncer de la piel y el 1,2 % otros tipos de neoplasias.

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

En los estudios que utilizaron una dosis menor de ciclosporina, el perfil de seguridad de Certican fue similar al descrito en los 3 estudios fundamentales en los que se administró la dosis completa de ciclosporina, salvo que los aumentos de creatinina fueron menos frecuentes y las medias y medianas de la creatinemia fueron más bajas que en los otros estudios de fase III.

Pacientes tratados con rapamicinas o sus derivados, incluyendo Certican, han presentado neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) y/o fibrosis de origen no infeccioso, algunas mortales. La mayoría de las veces, esta reacción se resuelve suspendiendo Certican y/o añadiendo glucocorticoides.

#### **Posología y método de administración:**

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

## Adultos

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

Certican debe tomarse únicamente por vía oral.

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

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

## Pacientes de raza negra

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

## Uso en niños y adolescentes

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

## Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)

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

## Pacientes con insuficiencia renal

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

## Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C<sub>0</sub>) de everolimus. En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente a la mitad de la dosis normal si se cumplen dos de los siguientes criterios: bilirrubina > 34  $\mu\text{mol/l}$  (> 2 mg/dl), albúmina < 35 g/l (< 3,5 g/dl), INR (razón normalizada internacional) > 1,3 (prolongación del tiempo de protrombina > 4 segundos). Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). El everolimus no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

## Análisis farmacológico de sangre

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

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

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

### Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de riñón

Certican no debe administrarse de manera prolongada si se utiliza la dosis completa de ciclosporina. En los pacientes con trasplante de riñón tratados con Certican, el disminuir la exposición a la ciclosporina mejora la función renal; se debe empezar a reducir la exposición un mes después del trasplante. Basándose en la experiencia adquirida en el estudio A2306 (véase el apartado FARMACODINAMIA), se recomienda mantener la exposición a la ciclosporina dentro de los siguientes límites: concentraciones sanguíneas de ciclosporina medidas 2 horas después de la administración (C2) de 1000-1400 ng/ml en las semanas 0-4, 700-900 ng/ml en las semanas 5-8, 550-650 ng/ml en las semanas 9-12, y 350-450 ng/ml en las semanas 13-52. En dicho estudio se determinaron las siguientes concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina (ng/ml): mes 1:  $239 \pm 114$ ; mes 3:  $131 \pm 85$ ; mes 6:  $82 \pm 60$ ; mes 12:  $61 \pm 28$ . Es importante asegurarse de que las concentraciones de everolimus y de ciclosporina no pasen por debajo del intervalo terapéutico poco después del trasplante, a fin de minimizar el riesgo de ineficacia.

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus en el estado de equilibrio sean  $\geq 3$  ng/ml.

Se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) son inferiores a 50 ng/ml o cuando las concentraciones C2 son inferiores a 350 ng/ml durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

### Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de corazón

Durante la fase de mantenimiento tras un trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe reducirse hasta el nivel más bajo que tolere el paciente, a fin de mejorar la función renal. Si ésta se deteriora progresivamente o si la depuración de creatinina calculada es  $< 60$  ml/min, debe ajustarse el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411 en el que se administró Certican junto con ciclosporina. Las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina se redujeron de la siguiente manera: mes 1: 200-350 ng/ml,

meses 2: 150-250 ng/ml, meses 3-4: 100-200 ng/ml, meses 5-6: 75-150 ng/ml, meses 7-12: 50-100 ng/ml (las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINAMIA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C<sub>0</sub>) de everolimus en el estado de equilibrio sean  $\geq 3$  ng/ml.

En el trasplante de corazón, se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando se reducen las concentraciones mínimas de ciclosporina (C<sub>0</sub>) a 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

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

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

#### **Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y la PgP)**

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

#### **Rifampicina (inductor de la CYP3A4)**

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

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

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

Los pacientes deben ser objeto de una supervisión estrecha para detectar el desarrollo de rabdomiólisis o de otros acontecimientos adversos descritos en la información de prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

## Otras interacciones posibles

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

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

## Vacunación

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

## Uso en Embarazo y lactancia:

### Embarazo

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

### Lactancia

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

## Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

## Sobredosis:

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

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

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

## Propiedades farmacodinámicas:

El everolimus es un inhibidor de la señal de proliferación celular que evita el rechazo del aloinjerto en modelos de roedores y primates (distintos del hombre) con alotrasplante. El efecto inmunodepresor del everolimus consiste en inhibir la proliferación de linfocitos T activados por antígenos y, por ende, la expansión clonal, mediadas por interleucinas específicas de los linfocitos T, p.ej. la interleucina 2 y la interleucina 15. El everolimus inhibe

la transmisión de señales intracelulares que normalmente conducen a proliferación celular activada por la unión de estos factores de crecimiento de los linfocitos T a sus receptores. Al bloquear esta señal, el everolimus hace que el ciclo celular se detenga en la fase G<sub>1</sub>.

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

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

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

## **Ensayos clínicos**

### Trasplante de riñón

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

La disminución de la función del aloinjerto acompañada de una creatininemia elevada fue más frecuente en los sujetos que recibieron Certican asociado con una dosis completa de ciclosporina en microemulsión que en los pacientes tratados con MMF. Esto sugiere que Certican incrementa la nefrotoxicidad de la ciclosporina; este efecto puede ser reversible si se reduce la dosis de ciclosporina.

Dos ensayos clínicos de fase III b (A2306 y A2307) evaluaron la eficacia y la seguridad de dosis diarias de Certican de 1,5 y 3 mg (dosis inicial; posteriormente la dosis se basó en la concentración mínima (C0) deseada  $\geq 3$  ng/ml) asociadas con una exposición reducida a la ciclosporina (controlada en función de las concentraciones C2) en pacientes con un primer trasplante. En el estudio A2306, las concentraciones C2 deseadas fueron de 1000-1400 ng/ml en las semanas 0-4, de 700-900 ng/ml en las semanas 5-8, de 550-650 ng/ml en las semanas 9-12 y de 350-450 ng/ml en las semanas 13-52. En el estudio A2307 (Certican asociado con Simulect), las concentraciones C2 deseadas fueron de 500-700 ng/ml en las semanas 0-8 y de 350-450 ng/ml en las semanas 9-52.

El siguiente cuadro presenta las concentraciones mínimas (C0) y C2 determinadas en el estudio A2306.

**Cuadro 2. Estudio A2306: resumen estadístico de las concentraciones C0 y C2 de ciclosporina A (CsA)**

Visita	C <sub>min</sub> media de CsA (C0) ( $\pm$ DE)		C2 media de CsA ( $\pm$ DE)	
	Everolimus 1,5 mg	Everolimus 3 mg	Everolimus 1,5 mg	Everolimus 3 mg
<b>Día 7</b>	250 $\pm$ 114 N = 110	262 $\pm$ 133 N = 121	1259 $\pm$ 323 N = 111	1224 $\pm$ 324 N = 123
<b>Día 28</b>	239 $\pm$ 134 N = 101	278 $\pm$ 207 N = 110	1121 $\pm$ 359 N = 103	1167 $\pm$ 410 N = 119
<b>Mes 3</b>	131 $\pm$ 85 N = 91	140 $\pm$ 99 N = 101	685 $\pm$ 284 N = 95	754 $\pm$ 362 N = 103
<b>Mes 6</b>	82 $\pm$ 60 N = 80	83 $\pm$ 67 N = 96	534 $\pm$ 265 N = 84	545 $\pm$ 318 N = 99
<b>Mes 12</b>	61 $\pm$ 28 N = 73	71 $\pm$ 44 N = 86	412 $\pm$ 180 N = 75	403 $\pm$ 153 N = 88

En el estudio A2306, la incidencia de rechazo comprobado por biopsia en la población por intención de tratar (ITT) (N=237; 112 en el grupo tratado con 1,5 mg/día de Certican y 125 en el grupo de 3,0 mg/día) fue del 25,9 % en el grupo de 1,5 mg/día y del 19,2 % en el de 3 mg/día después de 12 meses. Las comparaciones basadas en una combinación de estudios indicaron que la función del aloinjerto era mejor que tras la administración de una dosis completa de ciclosporina. Después de 12 meses de tratamiento, la mediana de la creatininemia fue de 122  $\mu$ mol/l en el grupo de Certican tratado con 1,5 mg y de 126  $\mu$ mol/l con la dosis de 3 mg (media: 126 y 134  $\mu$ mol/l). Según la fórmula de Crockcroft-Gault, la mediana de la creatininemia durante el tratamiento fue de 69 y 62 ml/min en los dos grupos tratados con Certican (media: 69 y 65 ml/min).

El diseño del estudio A2307 fue similar al del A2306, salvo que se añadieron dos dosis de 20 mg de basiliximab en los días 0 y 4 y que se deseaba obtener menores concentraciones C2 de ciclosporina en las ocho semanas siguientes al trasplante (semanas 0-8: 500-700 ng/ml, meses 3-12: 350-450 ng/ml). Según el análisis de los resultados obtenidos al cabo de 12 meses (población ITT, N=256; 117 en el grupo de Certican tratado con 1,5 mg/día y 139 en el grupo de 3,0 mg/día), la incidencia del rechazo confirmado por biopsia fue del 13,7 % en el grupo tratado con 1,5 mg/día y del 15,8 % en el de 3 mg/día. La mediana de la

creatininemia después de 12 meses de tratamiento fue de 128  $\mu\text{mol/l}$  en el grupo de 1,5 mg y de 126  $\mu\text{mol/l}$  en el de 3 mg (media: 132 y 132  $\mu\text{mol/l}$ ). Según la fórmula de Cockcroft-Gault, la mediana de la creatininemia durante el tratamiento fue de 64 y 65 ml/min en los dos grupos tratados con Certican (media: 68 y 65 ml/min).

### Trasplante de corazón

El ensayo clínico de fase III en el trasplante de corazón (B253) comparó la coadministración de dosis de Certican de 1,5 mg/día y 3 mg/día y dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, frente a dosis de 1 a 3 mg/kg/día de azatioprina (AZA). El criterio de valoración principal consistió en una variable compuesta de la incidencia de los siguientes factores: rechazo agudo  $\geq$  grado 3A según la clasificación de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), rechazo agudo asociado con deficiencia hemodinámica, pérdida del injerto, deceso o indisponibilidad del paciente a los 6, 12 y 24 meses. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia  $\geq$  grado 3A de la ISHLT fue del 27,8 % en el grupo de 1,5 mg/día, del 19 % en el grupo de 3 mg/día y del 41,6 % en el grupo de AZA, respectivamente, después de 6 meses ( $p = 0,003$  con la dosis de 1,5 mg frente al grupo de control;  $p < 0,001$  con la dosis de 3 mg frente al grupo de control).

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

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

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

Las dosis de ciclosporina en microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones mínimas (ng/ml):

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

Las concentraciones sanguíneas medidas figuran en el Cuadro 3.

**Cuadro 3. Estudio A2411: resumen estadístico de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina A \* (media  $\pm$  DE)**

	Grupo tratado con Certican (N=91)	Grupo tratado con el MMF (N=83)
<b>Visita</b>	<b>C0</b>	<b>C0</b>
Día 4	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
Mes 1	245 $\pm$ 99 n=76	308 $\pm$ 96 n=71
Mes 3	199 $\pm$ 96 n=70	256 $\pm$ 73 n=70
Mes 6	157 $\pm$ 61 n=73	219 $\pm$ 83 n=67
Mes 9	133 $\pm$ 67 n=72	187 $\pm$ 58 n=64
Mes 12	110 $\pm$ 50 n=68	180 $\pm$ 55 n=64

\* Concentraciones sanguíneas de ciclosporina (C0)

El Cuadro 4 presenta los cambios de la función renal y el Cuadro 5 los resultados sobre la eficacia.

**Cuadro 4. Estudio A2411: variaciones de la depuración de creatinina durante el estudio (pacientes con pares de valores)**

		Depuración de creatinina estimada (Cockcroft-Gault)* (ml/min)		
		Valor inicial Media ( $\pm$ DE)	Valor en una visita Media ( $\pm$ DE)	Diferencia entre los grupos Media (IC del 95 %)
<b>Mes 1</b>	Certican (n=87)	73,8 ( $\pm$ 27,8)	68,5 ( $\pm$ 31,5)	-7,3

	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1, 3,4)
<b>Mes 6</b>	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6, 2,9)
<b>Mes 12</b>	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2, 7,5)
* Incluye los pacientes con un valor inicial y un valor en la visita en cuestión				

**Cuadro 5. Estudio A2411: Porcentajes de eficacia (incidencia en la población ITT)**

Variable de eficacia	Certican n=92	MMF n=84	Diferencia Media (IC del 95%)
<b>Después de 6 meses</b>			
Rechazo agudo comprobado por biopsia $\geq$ grado 3A de la ISHLT	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Variable compuesta de ineficacia *	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5, 5,2)
<b>Después de 12 meses</b>			
Rechazo agudo comprobado por biopsia $\geq$ grado 3A de la ISHLT	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Variable compuesta de ineficacia *	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Deceso o pérdida del injerto/retrasplante	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

\* La variable compuesta de ineficacia incluye cualquiera de los siguientes criterios: rechazo agudo  $\geq$  grado 3A, rechazo agudo con deficiencia hemodinámica, pérdida del injerto, deceso o indisponibilidad del paciente.

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

#### **Absorción**

Las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan de 1 a 2 horas después de la administración oral. En los pacientes trasplantados, las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis entre 0,25 y 15 mg. Basándose en la razón de AUC, la biodisponibilidad del comprimido dispersable relativa a la del comprimido convencional es de 0,90 (IC del 90 %: 0,76 - 1,07). Efecto de los alimentos: la  $C_{max}$  y el AUC del everolimus disminuyen un 60 % y un 16 %, respectivamente, cuando el comprimido se administra con una comida rica en grasas. Para reducir al mínimo la variabilidad, Certican debe tomarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos.

#### **Distribución**

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

#### **Metabolismo**

El everolimus es un sustrato de la CYP3A4 y de la glucoproteína P. Las principales vías metabólicas identificadas en el ser humano son la monohidroxilación y la O-desalquilación. Se forman dos metabolitos principales por hidrólisis de la lactona cíclica. El everolimus es el

principal componente en la circulación sanguínea. Ninguno de los metabolitos principales contribuye de forma significativa a la actividad inmunodepresora del everolimus.

#### Excreción

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

#### Farmacocinética en el estado de equilibrio

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

#### Insuficiencia hepática

La media del AUC del everolimus en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh) fue dos veces mayor que en 8 voluntarios sanos. El AUC mostró una correlación positiva con las concentraciones séricas de bilirrubina y con la prolongación del tiempo de protrombina, y una correlación negativa con las concentraciones séricas de albúmina. El AUC del everolimus tendió a ser mayor que en los sujetos sanos con concentraciones de bilirrubina  $> 34$   $\mu$ mol/l, INR  $> 1,3$  (prolongación del tiempo de protrombina  $> 4$  segundos) y/o concentraciones de albúmina  $< 35$  g/l. No se ha investigado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh) en el AUC del everolimus, pero probablemente será de la misma magnitud o mayor que el de la insuficiencia hepática moderada (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

#### Insuficiencia renal

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

#### Pacientes pediátricos

La CL/F del everolimus aumentó linealmente en función de la edad (de 1 a 16 años), la superficie corporal ( $0,49$ - $1,92$  m<sup>2</sup>) y el peso ( $11$ - $77$  kg) del paciente. La CL/F en el estado de equilibrio fue de  $10,2 \pm 3,0$  l/h/m<sup>2</sup> y la semivida de eliminación de  $30 \pm 11$  h. Diecinueve pacientes pediátricos con un primer trasplante renal (de 1 a 16 años) recibieron comprimidos dispersables Certican dos veces al día ( $0,8$  mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 1,5 mg) junto con ciclosporina en microemulsión. El AUC del everolimus fue de  $87 \pm 27$  ng·h/ml en estos pacientes, semejante a la de adultos tratados con 0,75 mg dos veces al día. Las concentraciones mínimas ( $C_0$ ) en el estado de equilibrio fueron de  $4,4 \pm 1,7$  ng/ml.

### Pacientes de edad avanzada

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

### Grupos étnicos

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

### Relaciones entre la exposición y la respuesta

En los pacientes con trasplante de riñón o de corazón, la media de las concentraciones mínimas (C<sub>0</sub>) de everolimus en los seis meses siguientes al trasplante mostró una relación con la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia y de trombocitopenia (véase el Cuadro 6).

### Cuadro 6.

<b>Trasplante de riñón</b>					
Concentraciones mínimas (C <sub>0</sub> ) (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 - 7,7	7,8 - 15,0
Sin rechazo	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocitopenia (< 100 x 10 <sup>9</sup> /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
<b>Trasplante de corazón</b>					
Concentraciones mínimas (C <sub>0</sub> ) (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 - 10,2	10,3 - 21,8
Sin rechazo	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocitopenia (< 75 x 10 <sup>9</sup> /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2018.