FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Certican 0,25 mg comprimidos
Certican 0,5 mg comprimidos
Certican 0,75 mg comprimidos
Certican 1,0 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 mg de everolimus.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 2 / 4 / 7 / 9 mg de lactosa monohidrato y 51 / 74 / 112 / 149 mg de lactosa anhidra.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido
Comprimidos redondos, planos, de color blanco a amarillento, veteados y con bordes biselados.
0,25 mg (diámetro de 6 mm): con la inscripción "C" en una cara y "NVR" en la otra.
0,5 mg (diámetro de 7 mm): con la inscripción "CH" en una cara y "NVR" en la otra.
0,75 mg (diámetro de 8,5 mm): con la inscripción "CL" en una cara y "NVR" en la otra.
1,0 mg (diámetro de 9 mm): con la inscripción "CU" en una cara y "NVR" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trasplante renal y cardíaco
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con bajo a moderado riesgo inmunológico que reciben un trasplante renal o cardíaco alogénico. En estas indicaciones, Certican debe utilizarse en combinación con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Trasplante hepático
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que reciben un trasplante hepático. En esta indicación, Certican debe utilizarse en combinación con tacrolimus y corticosteroides.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Certican debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, y que además tengan la posibilidad de monitorizar las concentraciones de everolimus en sangre total.

Posología

Adultos

Se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día en administración concomitante con ciclosporina para la población general de pacientes con trasplante de riñón y corazón, administrados tan pronto como sea posible después del trasplante.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda la dosis de 1,0 mg dos veces al día en administración concomitante con tacrolimus para la población de pacientes con trasplante hepático que reciben la dosis inicial aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Los pacientes que reciben Certican pueden requerir ajustes en la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, tolerabilidad, respuesta individual, cambio en la medicación concomitante y situación clínica. Los ajustes de dosis pueden realizarse a intervalos de 4-5 días (ver *Monitorización Terapéutica del Fármaco*).

Población especial
Pacientes de raza negra

La incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia, fue significativamente más elevada en pacientes de raza negra con trasplante renal en comparación con pacientes que no son de raza negra. Hay escasa información que indique que los pacientes de raza negra, puedan requerir una dosis mayor de Certican para alcanzar una eficacia similar a la de los pacientes que no son de raza negra (ver sección 5.2). Actualmente, los datos de eficacia y seguridad son insuficientes para proporcionar recomendaciones específicas sobre el uso de everolimus en pacientes de raza negra.

Población pediátrica
Certican no se debe utilizar en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Certican en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada. Aunque los datos sean escasos, no existe diferencia aparente en la farmacocinética de everolimus en pacientes ≥65-70 años de edad (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No se precisan ajustes de dosis (ver sección 5.2.).

Pacientes con función hepática alterada

En pacientes con la función hepática alterada, se deberán monitorizar estrechamente las concentraciones valle de everolimus en sangre total. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Clasificación de Child-Pugh A), deberá reducirse la dosis a aproximadamente dos tercios de la dosis normal, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación de Child-Pugh B) deberá reducirse la dosis a aproximadamente la mitad de la dosis normal y en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C) a aproximadamente un tercio de la dosis normal. Las posteriores titulaciones de la dosis deberán estar basadas en la monitorización terapéutica del fármaco (ver sección 5.2). Se describen a continuación las dosis reducidas, redondeadas a la concentración de los comprimidos más cercana:

Tabla 1 Reducción de dosis de Certican en pacientes con insuficiencia hepática

	Función hepática normal	**Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)**	**Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)**	**Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)**
Trasplante renal y cardíaco	0,75 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*	0,25 mg b.i.d
Trasplante	1 mg *b.i.d*	0,75 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hepático				

Monitorización Terapéutica del Fármaco

Se recomienda el uso de tests de determinación de fármacos con características de rendimiento adecuadas cuando va dirigido a concentraciones bajas de ciclosporina o tacrolimus.

Certican posee un estrecho margen terapéutico por lo que puede necesitar ajustes en la dosis para mantener la respuesta terapéutica. Se recomienda la monitorización rutinaria de las concentraciones terapéuticas de everolimus en sangre total. Basándose en los datos de exposición-eficacia y exposición-seguridad, se ha observado que los pacientes que alcanzan concentraciones valle de everolimus en sangre total ≥3,0 ng/ml, tienen una menor incidencia de rechazo agudo, confirmado mediante biopsia, en trasplante renal, cardíaco y hepático, comparado con los pacientes cuyas concentraciones valle son inferiores a 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado dentro del margen terapéutico es de 8 ng/ml. No se ha estudiado la exposición por encima de 12 ng/ml. Estos márgenes recomendados para everolimus están basados en un método cromatográfico.

Es especialmente importante monitorizar las concentraciones sanguíneas de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática, durante la administración concomitante de inductores e inhibidores potentes del CYP3A4, cuando se cambia de formulación y/o si la dosis de ciclosporina se reduce notablemente (ver sección 4.5). Las concentraciones de everolimus pueden ser ligeramente inferiores tras la administración de los comprimidos dispersables.

Idealmente, los ajustes en la dosificación de Certican deberían estar basados en las concentraciones valle obtenidas durante más de 4-5 días después del cambio de dosificación anterior. Existe una interacción entre ciclosporina y everolimus, por lo tanto, las concentraciones de everolimus pueden disminuir si la exposición a la ciclosporina se reduce notablemente (es decir, concentración valle <50 ng/ml).

Los pacientes con insuficiencia hepática deben presentar preferiblemente concentraciones valle en la parte superior del intervalo de exposición de 3-8 ng/ml.

Después de iniciar el tratamiento o después de un ajuste de dosis, se debe realizar una monitorización cada 4 a 5 días hasta que 2 concentraciones valle consecutivas muestren concentraciones de everolimus estable ya que la semivida prolongada en pacientes con insuficiencia hepática retarda el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario (ver secciones 4.4 y 5.2). Los ajustes de dosis se deben basar en concentraciones valle de everolimus estable.

Recomendación de la dosis de ciclosporina en trasplante renal

Certican no debe utilizarse a largo plazo junto con dosis plenas de ciclosporina En los pacientes con trasplante renal tratados con Certican, una reducción en la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. En base a la experiencia obtenida del ensayo A2309, la reducción de la dosis de ciclosporina debe iniciarse inmediatamente después del trasplante, con los siguientes intervalos de concentraciones valle en sangre total recomendados:

Tabla 2 Trasplante renal: intervalos recomendados de concentraciones valle diana de ciclosporina en sangre

Ciclosporina diana C0 (ng/mL)	**Mes 1**	**Meses 2-3**	**Meses 4-5**	**Meses 6-12**
Grupos Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(En la sección 5.1 se muestran las concentraciones C_0 y C2 medidas).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina debe comprobarse que las concentraciones valle de everolimus en sangre total en estado estacionario son iguales o superiores a 3 ng/ml.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Existen datos limitados con respecto a la dosis de Certican con concentraciones valle de ciclosporina por debajo de 50 ng/ml, o concentraciones C2 por debajo de 350 ng/ml, en la fase de mantenimiento. Si los pacientes no toleran una reducción de la exposición a la ciclosporina, se deberá considerar si se continúa con la administración de Certican.

Recomendación de la dosis de ciclosporina en trasplante cardíaco
Los pacientes con un trasplante cardíaco en fase de mantenimiento deben recibir dosis reducidas de ciclosporina, al nivel que toleren, con el fin de mejorar la función renal. Si el deterioro de la función renal es progresivo o si el aclaramiento de creatinina calculado es < 60 ml/min, deberá reajustarse la pauta de tratamiento. En pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina puede estar basada en las concentraciones valle de ciclosporina en sangre. Ver sección 5.1 para la experiencia con concentraciones reducidas de ciclosporina en sangre.

En trasplante cardíaco, existen datos limitados con respecto a la dosis de Certican con concentraciones valle de ciclosporina de 50-100 ng/ml después de 12 meses.

Antes de reducir la dosis de ciclosporina debe comprobarse que las concentraciones valle de everolimus en sangre total en estado estacionario son iguales o superiores a 3 ng/ml.

Recomendación de la dosis de tacrolimus en trasplante hepático
Los pacientes con un trasplante hepático deben tener reducida la exposición a tacrolimus para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. Debe reducirse la dosis de tacrolimus empezando aproximadamente 3 semanas después de iniciar la administración conjunta con Certican, en base a las concentraciones valle de tacrolimus en sangre (C_0) establecidos de 3-5 ng/ml. En un ensayo clínico controlado, la retirada completa de tacrolimus se ha asociado con un mayor riesgo de rechazos agudos.

No se ha evaluado Certican con dosis completas de tacrolimus en ensayos clínicos controlados.

Forma de administración

Certican es únicamente para uso oral.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral, dividida en dos dosis, ya sea con o sin alimentos, pero siempre del mismo modo (ver sección 5.2) y al mismo tiempo que ciclosporina para microemulsión o tacrolimus (ver *Monitorización Terapéutica del Fármaco*).

Los comprimidos de Certican deben tomarse enteros con un vaso de agua y no partirse antes de usar. Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, también se dispone de Certican comprimidos dispersables (ver Ficha Técnica de Certican comprimidos dispersables).

4.3. Contraindicaciones

Certican está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a everolimus, sirolimus, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Manejo de la inmunosupresión
En los ensayos clínicos, Certican se ha administrado asociado a ciclosporina para microemulsión, basiliximab, o con tacrolimus y corticosteroides. No se ha investigado de forma adecuada la administración de Certican junto con otros fármacos inmunosupresores distintos de los descritos anteriormente.

Certican no se ha estudiado de forma adecuada en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Combinación con timoglobulina para inducción
Se recomienda precaución estricta con el uso de timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) como inducción y el régimen de tratamiento con Certican/ciclosporina/esteroides. En un ensayo clínico en receptores de trasplante de corazón (Ensayo A2310, ver sección 5.1), se observó una mayor incidencia de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

infecciones graves incluyendo infecciones mortales en los tres primeros meses después del trasplante en el subgrupo de pacientes que habían recibido inducción con globulina antitimocítica de conejo.

Infecciones graves y oportunistas
Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Certican, presentan un mayor riesgo para infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias). Entre estos estados se encuentra la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están, a menudo, relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y pueden conducir a estados graves o letales que el médico deberá tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han notificado infecciones letales y sepsis en pacientes tratados con Certican (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos con Certican, se recomendó profilaxis antimicrobiana para la neumonía provocada por el *Pneumocystis jiroveci (carinii)* y por el Citomegalovirus (CMV) después del trasplante, principalmente para pacientes con un mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas.

Alteración de la función hepática
Se recomienda monitorización estrecha de las concentraciones valle de everolimus en sangre total (C0) y ajuste de dosis de everolimus en pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 4.2).

Debido a la larga semivida de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2), se debe realizar una monitorización terapéutica de everolimus después de iniciar el tratamiento o después de un ajuste de dosis, hasta que se alcancen concentraciones estables.

Interacción con sustratos orales del CYP3A4
Se debe tener precaución cuando Certican se administra en combinación con sustratos del CYP3A4 con estrecho margen terapéutico, administrados vía oral, debido al potencial de interacción con fármacos. Si Certican se administra con sustratos del CYP3A4 con estrecho margen terapéutico, administrados vía oral (p.ej. pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o derivados del alcaloide ergot), se debe monitorizar al paciente en relación a las reacciones adversas descritas en la Ficha Técnica de los sustratos del CYP3A4 administrados vía oral (ver sección 4.5).

Interacción con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 y/o de la glicoproteína-P (gp-P)
La administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o de la bomba de efflujo multimedicamentos glicoproteína-P (gp-P) (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) puede aumentar los niveles en sangre de everolimus y no se recomienda a no ser que el beneficio supere el riesgo.

No se recomienda la administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P (p.ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina), a no ser que el beneficio supere el riesgo.

Si no se puede evitar la administración concomitante de inductores o inhibidores del CYP3A4 y/o de la gp-P, se recomienda monitorizar las concentraciones valle de everolimus en sangre total y el estado clínico del paciente cuando se administren conjuntamente con everolimus y después de su interrupción. Puede ser necesario ajustar la dosis de everolimus (ver sección 4.5).

Linfomas y otras neoplasias malignas
Los pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor, incluido Certican, poseen un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, especialmente neoplasias de la piel (ver sección 4.8). El riesgo absoluto parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un fármaco específico. Se deberán controlar regularmente la aparición de neoplasias de la piel y se deberá aconsejar a los pacientes que reduzcan al máximo la exposición a la luz UV y luz solar y que utilicen un filtro solar adecuado.

Hiperlipidemia
El uso de Certican con ciclosporina para microemulsión o tacrolimus en pacientes trasplantados se ha asociado con un incremento del colesterol y triglicéridos séricos que puede requerir tratamiento. En los pacientes que reciben Certican se deberán monitorizar los lípidos séricos y, si es necesario, tratar con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fármacos hipolipemiantes y realizar ajustes adecuados en la dieta (ver sección 4.5). Deberá considerarse el riesgo/beneficio en pacientes con hiperlipidemia establecida antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor que incluya Certican. De forma similar, deberá reevaluarse el riesgo/beneficio para la continuación del tratamiento con Certican, en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave. Los pacientes que están siendo tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un fibrato, deberán ser monitorizados en cuanto al posible desarrollo de rabdomiolisis y otros efectos adversos, tal y como se describe en las Fichas Técnicas correspondientes para este(os) fármaco(s) (ver sección 4.5).

Angioedema
Certican se ha asociado con el desarrollo de angioedema. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes estaban recibiendo inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) como medicación concomitante.

Disfunción renal inducida por everolimus e inhibidores de la calcineurina
En trasplante renal y cardíaco, Certican con dosis plenas de ciclosporina incrementa el riesgo de disfunción renal. Se requieren dosis reducidas de ciclosporina para su uso en combinación con Certican, con el fin de evitar la disfunción renal. En pacientes con niveles elevados de creatinina sérica, deberá considerarse un ajuste adecuado del tratamiento inmunosupresor, en particular la reducción de la dosis de ciclosporina.

En un ensayo en trasplante hepático, no se ha observado que Certican con exposición reducida de tacrolimus, empeore la función renal en comparación con la exposición estándar a tacrolimus sin Certican. Se recomienda un control regular de la función renal en todos los pacientes. Deberá tenerse precaución cuando se administran conjuntamente otros fármacos que se conoce poseen un efecto negativo sobre la función renal.

Proteinuria
El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante se ha asociado con un incremento de la proteinuria. El riesgo se incrementa con concentraciones en sangre superiores de everolimus. En pacientes con trasplante renal con proteinuria leve que están siendo tratados con una terapia inmunosupresora de mantenimiento incluyendo un inhibidor de la calcineurina (ICN), se ha notificado empeoramiento de la proteinuria cuando el ICN se ha reemplazado por Certican. Se ha observado reversibilidad al interrumpir el tratamiento con Certican y reintroducir el ICN. No se ha establecido la seguridad y eficacia del cambio de un ICN a Certican en dichos pacientes. Los pacientes que reciben Certican deben ser monitorizados en relación a la proteinuria.

Trombosis del injerto renal
Se ha notificado un mayor riesgo de trombosis arterial y venosa renal, dando lugar a pérdida del injerto, mayoritariamente durante los 30 primeros días postrasplante.

Complicaciones en la cicatrización de la herida
Certican, al igual que otros inhibidores de la mTOR, puede empeorar la cicatrización incrementando la aparición de complicaciones postrasplante tales como, dehiscencia de la herida, acúmulo de fluidos e infección de la herida, que pueden requerir atención quirúrgica posterior. El linfocele es el efecto notificado con más frecuencia en receptores de trasplante renal y tiende a ser más frecuente en pacientes con un mayor índice de masa corporal. La frecuencia de derrame pericárdico y pleural se incrementa en receptores de trasplante cardíaco y en receptores de trasplante hepático se incrementa la frecuencia de hernias incisionales.

Microangiopatía trombótica/Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome urémico hemolítico
La administración concomitante de Certican con un inhibidor de la calcineurina (ICN) puede incrementar el riesgo de microangiopatía trombótica/púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico inducido por el ICN.

Vacunas
Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, pudiendo ser menos efectiva durante el tratamiento con los mismos, incluido everolimus. Debe evitarse el uso de vacunas de microorganismos vivos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis no infecciosa
Deberá considerarse el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes que presentan síntomas compatibles con neumonía infecciosa pero que no responden a tratamiento antibiótico y en quienes las infecciones, neoplasias y otras causas no relacionadas con el fármaco han sido descartadas a través de las pruebas diagnósticas adecuadas. Se han notificado casos de EPI con Certican que se resuelven generalmente tras la interrupción del fármaco, con o sin tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, también se han observado casos con desenlace fatal (ver sección 4.8).

Diabetes mellitus de nuevo inicio
Certican ha demostrado que incrementa el riesgo de diabetes mellitus de nuevo inicio después del trasplante. En los pacientes tratados con Certican deben monitorizarse estrechamente las concentraciones de glucosa en sangre.

Infertilidad masculina
Existen datos bibliográficos de oligospermia y azoospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Estudios de toxicología preclínica han demostrado que everolimus puede reducir la espermatogénesis, por lo que la infertilidad masculina debe considerarse como un riesgo potencial del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia de excipientes
Certican comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Everolimus se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4 y en pequeña proporción en la pared intestinal y es un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P). Por lo tanto, la absorción y la subsiguiente eliminación del everolimus absorbido sistémicamente, puede estar influenciada por fármacos que afectan al CYP3A4 y/o glicoproteína P. No se recomienda el tratamiento conjunto con inhibidores e inductores potentes de la enzima 3A4. Los inhibidores de la glicoproteína P pueden disminuir el flujo de everolimus de las células intestinales e incrementar las concentraciones sanguíneas del mismo. Everolimus *in vitro* fue un inhibidor competitivo del CYP3A4 y un inhibidor mixto del CYP2D6. Todos los estudios de interacción *in vivo* se realizaron sin la administración concomitante de ciclosporina.

Tabla 3. Efectos de otros principios activos sobre everolimus

Principio activo por interacción	**Interacción – Cambio en el AUC/C_{max} de Everolimus Tasa media geométrica (intervalo observado)**	**Recomendaciones en relación a la administración conjunta**
Inhibidores *potentes* del CYP3A4/gp-P		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-veces (intervalo 11,2-22,5) C_{max} ↑4.1-veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4/gp-P a no ser que el beneficio supere al riesgo.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiado. Se espera un gran aumento de las concentraciones de everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidores *moderados* del CYP3A4/gp-P		
Eritromicina	AUC ↑4,4-veces (intervalo 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-veces (intervalo 0,9-3,5)	Se deben monitorizar las concentraciones valle de everolimus en sangre completa siempre que los inhibidores del CYP3A4/gp-P se administren conjuntamente y después de su interrupción. Se debe tener precaución cuando se administren conjuntamente inhibidores moderados del CYP3A4 o gp-P. Se debe monitorizar estrechamente los efectos adversos y ajustar la dosis de everolimus según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).
Imatinib	AUC ↑3,7-veces C_{max} ↑2,2-veces	
Verapamilo	AUC ↑3,5-veces (intervalo 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-(intervalo 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7-veces (intervalo 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-veces (intervalo 1,3-2,6)	
Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)	AUC ↑2,5-veces C_{max} ↑2,5-veces	
Fluconazol **Diltiazem, nicardipino**	No estudiado. Se espera un incremento en la exposición.	
Dronedarona	No estudiado. Se espera un incremento en la exposición.	
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiado. Se espera un incremento en la exposición.	
Zumo de pomelo u otro alimento que afecte al CYP3A4/gp-P	No estudiado. Se espera un incremento en la exposición (el efecto es muy variable).	Se debe evitar la combinación.
Inductores *potentes* y *moderados* del CYP3A4		
Rifampicina	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C_{max} ↓58% (intervalo 10-70%)	No se recomienda la administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4, a no ser que el beneficio supere al riesgo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Rifabutina	No estudiado. Se espera una disminución en la exposición.	
Carbamazepina	No estudiado. Se espera una disminución en la exposición.	
Fenitoina	No estudiado. Se espera una disminución en la exposición.	
Fenobarbital	No estudiado. Se espera una disminución en la exposición.	Se deben monitorizar las concentraciones valle de everolimus en sangre completa siempre que los inductores del CYP3A4 se administren conjuntamente y después de su interrupción.
Efavirenz, nevirapina	No estudiado. Se espera una disminución en la exposición.	
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	No estudiado. Se espera una gran disminución en la exposición.	No se deben utilizar las preparaciones que contengan Hierba de San Juan durante el tratamiento con everolimus

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas se pueden alterar por everolimus:

Octreótida
La administración conjunta de everolimus (10 mg al día) con octreótida de acción prolongada incrementó la C_{min} de octreótida con una tasa media geométrica (everolimus/placebo) de 1,47-veces.

Ciclosporina
Certican tiene una influencia clínica de escasa relevancia clínica sobre la farmacocinética de la ciclosporina en pacientes con trasplante renal y cardíaco que reciben ciclosporina para microemulsión.

Atorvastatina (sustrato de CYP3A4) y pravastatina (sustrato de gp-P)
La administración de Certican a dosis única con atorvastatina o pravastatina a voluntarios sanos no influyó sobre la farmacocinética de atorvastatina, pravastatina y everolimus, así como, sobre la biorreactividad de la HMG-CoA reductasa total en plasma, a un nivel clínicamente relevante. Sin embargo, estos resultados no pueden extrapolarse a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Debe controlarse el desarrollo de rabdomiolisis y otras reacciones adversas, tal y como se describe en la Ficha Técnica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Sustratos orales del CYP3A4A
En base a los resultados in vitro, las concentraciones sistémicas obtenidas tras las dosis diarias orales de 10 mg hacen improbable la inhibición del gp-P, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no se debe excluir la inhibición del CYP3A4 y gp-P en el intestino. Un estudio de interacción en voluntarios sanos demostró que la administración conjunta de una dosis oral de midazolam, un sustrato de prueba sensible del CYP3A4, con everolimus dio como resultado un incremento del 25% en la Cmax de midazolam y del 30% en el AUC del mismo. El efecto es debido probablemente a la inhibición del CYP3A4 intestinal por everolimus. Por tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de sustratos del CYP3A4 administrados conjuntamente por vía oral. Sin embargo, no se espera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los sustratos del CYP3A4 administrados vía sistémica. Si everolimus se administra con sustratos del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, administrados vía oral (p-ej. pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o derivados del alcaloide ergot), se debe monitorizar al paciente en relación a las reacciones adversas descritas en la Ficha Técnica de los sustratos del CYP3A4 administrados vía oral.

Vacunas
Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, pudiendo ser menos efectiva durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas de organismos vivos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo embrio/fetotoxicidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Certican no debe administrarse a mujeres embarazadas a no ser que el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz, durante el tratamiento y durante las 8 semanas posteriores al cese del mismo.

Lactancia

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna. En estudios en animales, everolimus y/o sus metabolitos se transfirieron rápidamente a la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, las mujeres que estén tomando Certican no deben amamantar.

Fertilidad

Existen datos bibliográficos de azoospermia y oligospermia reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.3). Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en hombres y mujeres, pero se ha observado infertilidad masculina y amenorrea secundaria.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Certican sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación derivan del análisis de incidencias de efectos notificados durante 12 meses en ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos que investigan Certican en combinación con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticosteroides en receptores de trasplantes adultos. Dos de los ensayos (en trasplante renal) incluyeron brazos con tratamiento estándar basado en ICN, sin Certican. Certican combinado con ciclosporina se estudió en cinco ensayos en receptores de trasplante renal con un total de 2.497 pacientes (incluyendo dos estudios sin un grupo control sin Certican), y tres ensayos en receptores de trasplante cardíaco con un total de 1.531 pacientes (población por intención de tratar, ver sección 5.1).

En un ensayo se estudió Certican combinado con tacrolimus, el cual incluyó 719 receptores de trasplante hepático (población por intención de tratar, ver sección 5.1).

Las reacciones adversas más frecuentes son: infecciones, anemia, hiperlipidemia, diabetes mellitus de nuevo inicio, insomnio, cefalea, hipertensión, tos, estreñimiento, náusea, edema periférico, alteración de la cicatrización (incluyendo derrame pleural y pericárdico).

La aparición de reacciones adversas puede depender del tratamiento inmunosupresor (es decir, grado y duración). En los ensayos que combinaron Certican con ciclosporina, se observó creatinina sérica elevada, más frecuentemente en pacientes tratados con Certican en combinación con una dosis plena de ciclosporina para microemulsión, que en los pacientes control. La incidencia global de reacciones adversas fue inferior con dosis reducidas de ciclosporina para microemulsión (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El perfil de seguridad de Certican administrado con dosis reducidas de ciclosporina fue similar al descrito en los tres ensayos pivotales en los que se administró con dosis plenas de ciclosporina, excepto la elevación de la creatinina sérica que fue menos frecuente, y los valores medios y la mediana de la creatinina sérica que fueron inferiores a los de los ensayos en fase III.

b) Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 4 contiene las reacciones adversas posiblemente relacionadas con Certican y observadas en los ensayos clínicos de fase III. Si no se indica lo contrario, estas alteraciones se han identificado por una mayor incidencia en los estudios de fase III que comparaban pacientes tratados con Certican con pacientes bajo un régimen de tratamiento estándar, sin Certican, o la misma incidencia en el caso de que sea una reacción adversa conocida del comparador MPA en estudios de trasplante renal y cardíaco (ver sección 5.1). Excepto cuando se indica lo contrario, el perfil de reacciones adversas es relativamente consistente para todas las indicaciones de trasplante. Se ha cumplimentado de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con sus frecuencias que se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Tabla 4: Reacciones adversas posiblemente relacionadas con Certican

Sistema corporal	Incidencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones (víricas, bacterianas y fúngicas), infección de las vías altas y bajas del tracto respiratorio y del pulmón (incluyendo neumonía)[1], infecciones del tracto urinario[2]
	Frecuentes	Sepsis, infección de la herida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Frecuentes	Tumores malignos o no especificados, neoplasias de la piel malignas y no especificadas
	Poco frecuentes	Linfomas/alteraciones linfoproliferativas postrasplante (ALPT)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, anemia/eritropenia, trombocitopenia[1]
	Frecuentes	Pancitopenia, microangiopatía trombótica(incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica /síndrome hemolítico urémico)
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de la LH y FSH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos), diabetes mellitus de nuevo inicio, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Derrame pericárdico[3]
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión, acontecimientos tromboembólicos venosos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Linfocele[4], epistaxis, trombosis del injerto renal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Derrame pleural[1], tos[1], disnea[1]
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial[5]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal[9], diarrea, náusea, vómitos
	Frecuentes	Pancreatitis, estomatitis/ulceración bucal, dolor orofaríngeo
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis no infecciosa, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Angioedema[6], acné, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria[2], necrosis tubular renal[7]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, trastorno menstrual (incluyendo amenorrea y menorragia)
	Poco frecuentes	Quiste ovárico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico, dolor, alteración de la cicatrización, pirexia
	Frecuentes	Hernia incisional
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Alteración de la enzima hepática[8]

[1]frecuentes en trasplante renal y hepático
[2]frecuentes en trasplante cardiaco y hepático
[3]en trasplante cardíaco
[4]en trasplante renal y cardíaco
[5]la búsqueda basada en SMQ para ILD mostró la frecuencia de ILD en los ensayos clínicos. Esta amplia búsqueda también incluyó casos causados por reacciones adversas relacionadas, p.ej. por infecciones. La categoría de frecuencia descrita en este caso deriva de la revisión médica de los casos conocidos.
[6]predominantemente en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la ECA
[7]en trasplante renal
[8] γ-GT, AST, ALT elevada

c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Dado que los estudios toxicológicos preclínicos han mostrado que everolimus puede reducir la espermatogénesis, la infertilidad masculina debe ser considerada como un riesgo potencial del tratamiento prolongado con Certican. Existen datos bibliográficos de oligospermia y azospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR.

En ensayos clínicos controlados, un total de 3.256 pacientes que recibieron Certican en combinación con otros inmunosupresores, se monitorizaron durante un mínimo de 1 año y un total del 3,1% desarrolló enfermedades malignas, siendo el 1,0% enfermedades malignas de la piel y el 0,60% linfoma o trastorno linfoproliferativo.

Se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial, con inflamación intraparenquimatosa pulmonar (neumonitis) y/o fibrosis de etiología no infecciosa, algunos con desenlace fatal, en pacientes que recibían rapamicina y derivados, incluido Certican. La mayoría de las veces, esta afección se resuelve tras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la interrupción del tratamiento con Certican y/o la adición de glucocorticoides. Sin embargo, también se han producido casos con desenlace fatal.

d) Reacciones adversas de los informes espontáneos poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas derivan de la experiencia poscomercialización con Certican a partir de informes de casos espontáneos y datos bibliográficos. Debido a que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de forma fidedigna, por lo que se categoriza como frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se describen de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5 Reacciones adversas a partir de informes de casos espontáneos y de datos bibliográficos (frecuencia no conocida)

Sistema corporal	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Deficiencia de hierro
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Vasculitis leucocitoclástica, linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritroderma

Población pediátrica

La información de seguridad en niños y adolescentes está basada en los datos de 36 meses de pacientes pediátricos con trasplante renal y de 24 meses de pacientes pediátricos con trasplante hepático (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En estudios en animales, everolimus mostró un bajo potencial tóxico agudo. No se observó letalidad o toxicidad grave después de dosis orales únicas de 2.000 mg/kg (ensayo límite) tanto en ratas como en ratones.

La experiencia comunicada con sobredosis en humanos es muy limitada, existe un solo caso de ingestión accidental de 1,5 mg de everolimus en un niño de 2 años de edad, en el cual no se observaron reacciones adversas. Se han administrado dosis únicas de hasta 25 mg a pacientes trasplantados con una tolerabilidad aguda aceptable.

Deberán iniciarse medidas de apoyo generales en todos los casos de sobredosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la quinasa diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Código ATC: L04A H02.

Mecanismo de acción
Everolimus, un inhibidor de la señal de proliferación, previene el rechazo del injerto en modelos de roedores y primates no humanos de alotrasplante. Ejerce su efecto inmunosupresor inhibiendo la proliferación, y por lo tanto, la expansión clonal de las células T activadas por antígenos, lo cual es mediado por interleucinas específicas de las células T, p.ej. interleucina-2 e interleucina-15. Everolimus inhibe una vía de señalización intracelular que se activa con la unión de estos factores de crecimiento de las células T a sus receptores respectivos, lo cual conduce normalmente a la proliferación celular. El bloqueo de esta señal por el everolimus conduce a una detención de las células en la etapa G_1 del ciclo celular.

A nivel molecular, everolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. En presencia de everolimus se inhibe la fosforilación de la p70 S6 cinasa, estimulada por el factor de crecimiento. Como la fosforilación de la p70 S6 cinasa está bajo el control del FRAP (también denominado m-TOR), este hallazgo sugiere que el complejo everolimus-FKBP-12 se une al FRAP y por lo tanto, interfiere con su función. El FRAP es una proteína reguladora clave que gobierna el metabolismo, crecimiento y proliferación celular; la inhibición de la función del FRAP explica la detención del ciclo celular causada por everolimus.

Por lo tanto, everolimus tiene un mecanismo de acción diferente a ciclosporina. En los modelos preclínicos de alotrasplante, la combinación de everolimus y ciclosporina fue más efectiva que la de los fármacos por separado.

El efecto de everolimus no está restringido a las células T. Inhibe, en general, la proliferación de las células hematopoyéticas así como de las no hematopoyéticas, estimulada por el factor de crecimiento, como por ejemplo, las células del músculo liso vascular. La proliferación de las células del músculo liso vascular estimulada por el factor de crecimiento, activada por el daño en las células endoteliales y conduciendo a la formación de neoíntima, juega un papel importante en la patogénesis del rechazo crónico. Los estudios preclínicos realizados con everolimus han mostrado inhibición de la formación de neoíntima en un modelo de alotrasplante de la aorta en ratas.

Eficacia clínica y seguridad
Trasplante renal
Se investigó Certican a dosis fijas de 1,5 mg/día y 3 mg/día, en combinación con dosis convencionales de ciclosporina para microemulsión y corticosteroides en dos ensayos de fase III de trasplante renal en adultos *de novo* (B201 y B251). Se utilizó como comparador micofenolato de mofetilo (MMF) a la dosis de 1 g dos veces al día. La co-variable principal compuesta fue fallo de eficacia (rechazo agudo confirmado mediante biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del seguimiento) a los 6 meses y pérdida del injerto, muerte o pérdida del seguimiento a los 12 meses. En general, Certican no fue inferior a MMF en estos ensayos. La incidencia del rechazo agudo confirmado mediante biopsia a los 6 meses en el ensayo B201 fue del 21,6%, 18,2% y 23,5% para los grupos de Certican 1,5 mg/día, Certican 3 mg/día y MMF, respectivamente. En el ensayo B251, las incidencias fueron de 17,1%, 20,1% y 23,5% para los grupos de Certican 1,5 mg/día, Certican 3 mg/día y MMF, respectivamente.

Se observó una disminución de la función del aloinjerto con un aumento de la creatinina sérica, con mayor frecuencia en pacientes tratados con Certican en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión, que en pacientes tratados con MMF. Este efecto sugiere que Certican aumenta la nefrotoxicidad de la ciclosporina. El análisis farmacodinámico-concentración de fármaco mostró que la función renal no empeoraba con exposición reducida a ciclosporina mientras conservaba la eficacia durante tanto tiempo como la concentración valle de everolimus en sangre se mantenía por encima de 3 ng/ml. Este concepto fue posteriormente confirmado en dos ensayos posteriores de Fase III (A2306 y A2307, que incluían 237 y 256 pacientes, respectivamente) que evaluaron la eficacia y seguridad de Certican 1,5 mg y 3 mg al día (dosis inicial y dosis posteriores basadas en la concentración valle diana ≥3 ng/ml), en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

combinación con exposición reducida a ciclosporina. En ambos ensayos, se preservó la función renal sin comprometer la eficacia. Sin embargo, en estos ensayos no hubo un brazo comparativo sin Certican. Se ha completado el ensayo A2309 controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico, de Fase III, en el cual, 833 receptores de trasplante renal *de novo* se aleatorizaron a uno de los dos regímenes de Certican que diferían en la dosis, y se combinaron con ciclosporina a dosis reducida o a un régimen estándar de micofenolato de sodio (MPA) + ciclosporina y se trataron durante 12 meses. Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción con basiliximab antes del trasplante y en el Día 4 postrasplante. Los esteroides se administraron tal y como eran requeridos después del trasplante.

Las dosis de inicio en los dos grupos de Certican fueron de 1,5 mg/día y 3 mg/día, divididas en dos dosis, siendo modificadas a partir del Día 5 en adelante para mantener las concentraciones valle diana de everolimus en sangre de 3-8 ng/ml y 6-12 ng/ml, respectivamente. La dosis de micofenolato de sodio fue de 1,44 g/día. Las dosis de ciclosporina se adaptaron para mantener los intervalos de concentraciones valle diana en sangre, tal y como se muestra en la tabla 6. En la tabla 7 se muestran los valores reales medidos de las concentraciones sanguíneas de everolimus y ciclosporina (C_o y C2).

Aunque el régimen de Certican a la dosis más elevada fue tan efectivo como el régimen a la dosis más baja, la seguridad en general fue más pobre y por lo tanto, el régimen de dosis más elevado no está recomendado.

Se recomienda el régimen de dosis más bajo para Certican (ver sección 4.2).

Tabla 6 Ensayo A2309: Intervalos de concentraciones valle diana de ciclosporina en sangre

Ciclosporina diana C_0 (ng/ml)	**Mes 1**	**Meses 2-3**	**Meses 4-5**	**Meses 6-12**
Grupos de Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupo MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabla 7 Ensayo A2309: Concentraciones valle de ciclosporina y everolimus medidos en sangre

Concentraciones valle (ng/ml)	**Grupos de Certican** (dosis baja de ciclosporina)				**MPA** (ciclosporina estándar)	
	Certican 1,5 mg		**Certican 3,0 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Ciclosporina	*Co*	*C2*	*Co*	*C2*	*Co*	*C2*
Día 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mes 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mes 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mes 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mes 9	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mes 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(Co diana 3-8)		(Co diana 6-12)			
Día 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Mes 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Mes 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Mes 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Mes 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Mes 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	
Los valores son la media ± DE de valores medidos con C_o = concentraciónvalle, C2 = valor a las 2 horas después de la dosis.						

La variable principal de eficacia fue un fallo compuesto (rechazo agudo confirmado mediante biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del seguimiento). Los resultados se muestran en la tabla 8.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 8 **Ensayo A2309: Variables de eficacia compuesta e individual a los 6 y 12 meses (incidencia en población por intención de tratar)**

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		**Certican 3,0 mg N=279 % (n)**		**MPA 1,44 g N=277 % (n)**	
	6 meses	**12 meses**	**6 meses**	**12 meses**	**6 meses**	**12 meses**
Variable compuesta (1º criterio)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
Diferencia % *(Certican - MPA)* 95% IC	0,4% (-6,2, 6,9)	1,1% (-6,1, 8,3)	-1,9% (-8,3, 4,4)	-2,7% (-9,7, 4,3)	- -	- -
Variable individual (2º criterio)						
RACB tratado	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10,0** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17,0** (47)
Pérdida del injerto	**4,0** (11)	**4,3** (12)	**3,9** (11)	**4,7** (13)	**2,9** (8)	**3,2** (9)
Muerte	**2,2** (6)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)	**1,1** (3)	**2,2** (6)
Pérdida del seguimiento	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Variable compuesta (2º criterio)						
Pérdida del injerto / Muerte	**5,8** (16)	**6,5** (18)	**5,7** (16)	**7,5** (21)	**4,0** (11)	**5,4** (15)
Pérdida del injerto / Muerte / Pérdida del seguimiento	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10,0** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

1^0 = principal, 2^0 = secundaria, IC = intervalo de confianza, el margen de no inferioridad fue del 10%
Variable compuesta: rechazo agudo confirmado mediante biopsia tratado (RACB), pérdida del injerto, muerte, o pérdida del seguimiento

En la tabla 9 se muestran los cambios en la función renal, observados por la tasa de filtrado glomerular (TFG) calculada utilizando la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Se evaluó la proteinuria en visitas programadas mediante el análisis del ratio proteína/creatinina en orina fresca (ver tabla 10). Se observó un efecto de la concentración relacionando los niveles de proteinuria con las concentraciones valle de everolimus principalmente a los valores de C_{min} por encima de 8 ng/ml.

En la Tabla 4 descrita anteriormente se han incluido las reacciones adversas que se han descrito con mayor frecuencia en el régimen de Certican recomendado (dosis bajas) en comparación con el grupo control de MPA. Se notificó una menor frecuencia de infecciones víricas en los pacientes tratados con Certican, resultando principalmente de las tasas de notificación más bajas para infección por CMV (0,7% vs. 5,95%) e infección por el virus BK (1,5% vs. 4,8%).

Tabla 9 **Ensayo A2309: Función renal (TFG calculada mediante MDRD) a los 12 meses (población por intención de tratar)**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Falta de imputación de valor de la TFG a los 12 meses: pérdida del injerto = 0; muerte o pérdida del seguimiento de la función renal = UORS1 (última observación realizada del seguimiento aproximación 1: Finalización del tratamiento (hasta el Mes 12)).

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Tabla 10 Ensayo A2309: Tasa de proteína urinaria en relación a creatinina

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

1 mg/mmol = 8.84 mg/g

CVT: Criterio de valoración de tratamiento (valor al Mes 12 o última observación realizada del seguimiento)

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, de 24-meses y 2-brazos (A2433), 2.037 receptores adultos con bajo riesgo inmunológico se aleatorizaron dentro de las 24 horas posteriores al trasplante renal para recibir everolimus y dosis reducida de CNI (EVR+CNIr) o MPA y dosis estándar de CNI (MPA+CNIs). En el grupo EVR+CNIr, la dosis de inicio de everolimus fue de 3 mg/día administrados como 1,5 mg *b.i.d* (cuando se administró con tacrolimus) o de 1,5 mg/día administrados como 0,75 mg *b.i.d* (cuando se administró con ciclosporina). Las tasas de incidencia de todas las variables de eficacia en el mes 12 y el mes 24 se resumen en la Tabla 11. Los hallazgos de seguridad son consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de everolimus, MPA, ciclosporina y tacrolimus. La incidencia de infecciones víricas como las infecciones por CMV y BKV fue de 28 (2,8%) y 59 (5,8%) respectivamente, en el grupo de EVR+CNIr y de 137 (13,5%) y 104 (10,3%) respectivamente, en el grupo de MPA+CNIs.

Tabla 11 Ensayo A2433: Comparación entre tratamientos para las tasas de incidencia de las variables compuestas (conjunto de análisis completo)

Variables de eficacia	**EVR+ CNIr N = 1022**	**MPA+ CNIs N = 1015**	**Diferencia (95% IC)**	***valor P***	**EVR+ CNIr N = 1022**	**MPA+ CNIs N = 1015**	**Diferencia (95% IC)**	***valor P***
	Mes 12				**Mes 24**			
TFGe < 50mL/min/1,73m^2 o RACBt[#]	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (-1,4, 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (-0,3, 8,7)	0,067
RACBt, pérdida del injerto, o muerte	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 (−1,6, 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (−4,6, 6,1)	0,782
RACBt	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (−1,1, 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (−4,4, 5,8)	0,794
Pérdida del injerto	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (−1,0, 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (−1,1, 2,1)	0,572
Muerte	20 (2,0)	28 (2,8)	-0,8 (−2,2, 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	−0,5 (−2,7, 1,6)	0,634

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pérdida del injerto o muerte	51 (5)	54 (5,4)	-0,3 (-2,3,1,6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (-2,5, 2,6)	0,970
TFGe < 50mL/min/1 ,73m^2#	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (-1,5, 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2, 9,2)	0,040

IC del 95% y valor p para analizar que no hay diferencia ([EVR+CNIr] – [MPA+CNIs] = 0); la variable remarcada con # se compara utilizando las tasas de incidencia brutas, otras variables se comparan utilizando las tasas de incidencia de Kaplan-Meier;
RACBt: rechazo agudo confirmado mediante biopsia tratado; IC: intervalo de confianza; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; EVR: everolimus; MPA: ácido micofenólico; CNIr: inhibidor de la calcineurina a dosis reducida; CNIs: inhibidor de la calcineurina a dosis estándar.

Trasplante cardíaco

En el ensayo de trasplante cardíaco de fase III (B253), se investigó Certican 1,5 mg/día y 3 mg/día en combinación con dosis convencionales de ciclosporina para microemulsión y corticosteroides, vs. azatioprina (AZA), 1-3 mg/kg/día. La variable principal estaba compuesta por la incidencia de rechazo agudo ≥ grado 3A de ISHLT, rechazo agudo asociado con compromiso hemodinámico, pérdida del injerto, muerte del paciente o pérdida del seguimiento a los 6, 12 y 24 meses. Ambas dosis de Certican fueron superiores a AZA a los 6, 12 y 24 meses. La incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia ≥ grado 3A de ISHLT en el 6º mes fue de 27,8% para el grupo de 1,5 mg/día, 19% para el grupo de 3 mg/día y 41,6% para el grupo AZA, respectivamente (p = 0,003 para el grupo de 1,5 mg vs control, < 0,001 para el grupo de 3 mg vs control).

Basándose en los datos de ecografía intravascular de la arteria coronaria obtenidos de un subgrupo de la población en estudio, ambas dosis de Certican fueron más efectivas que AZA de forma estadísticamente significativa, en la prevención de la vasculopatía del aloinjerto (definida como un incremento en el grosor máximo de la íntima con respecto al valor basal ≥ 0,5 mm, en al menos un corte emparejado de una secuencia de retroceso automático), un importante factor de riesgo para la pérdida del injerto a largo plazo.

En los pacientes tratados con Certican en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión, se observó la elevación de la creatinina sérica con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con AZA. Estos resultados indicaron que Certican incrementa la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina.

El ensayo A2411 era un ensayo abierto, aleatorizado, de 12 meses de duración, comparativo entre Certican en combinación con dosis reducidas de ciclosporina para microemulsión y corticosteroides y micofenolato de mofetilo (MMF) y dosis estándar de ciclosporina para microemulsión y corticosteroides en pacientes con trasplante cardiaco *de novo*. Certican se inició con dosis de 1,5 mg/día y se ajustó para mantener las concentraciones valle diana de everolimus en sangre entre 3-8 ng/ml. La dosis inicial de MMF fue de 1.500 mg dos veces al día. Las dosis de ciclosporina para microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones valle diana (ng/ml):

Tabla 12 Concentraciones valle diana de ciclosporina por mes

Ciclosporina diana C_0	**Mes 1**	**Mes 2**	**Meses 3-4**	**Meses 5-6**	**Meses 7-12**
Grupo Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupo MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

En la tabla 13 se muestran las concentraciones sanguíneas reales determinadas.

Tabla 13 Ensayo A2411: Datos estadísticos de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina (CsA)* (media ± DE)

	Grupo Certican (N=91)	**Grupo MMF (N=83)**
Visita	**C0**	**C0**
Día 4	154 ± 71	155 ± 96

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	n=79	n=74
Mes 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Mes 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Mes 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Mes 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Mes 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*: concentraciones valle en sangre total (C_0)

En la tabla 14 se muestran los cambios en la función renal. En la tabla 15 se muestran los resultados de eficacia.

Tabla 14 Ensayo A2411: Cambios en el aclaramiento de creatinina durante el estudio (pacientes con valores emparejados)

		Aclaramiento de Creatinina Estimado (Cockroft-Gault)* ml/min		
		Valor basal Media (± DE)	**Valor en el momento establecido Media (± DE)**	**Diferencia entre grupos Media (95% CI)**
Mes 1	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	-7,3 (-18,1, 3,4)
Mes 6	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	-5,0 (-13,6, 2,9)
Mes 12	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	-1,8 (-11,2, 7,5)
* incluye pacientes con valores tanto en la basal como en la visita				

Tabla 15 Ensayo A2411: Tasa de acontecimientos de eficacia (incidencia en población por intención de tratar)

Variable de eficacia	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Diferencia en la tasa de acontecimientos Media (95% CI)**
A los 6 meses			
Rechazo agudo confirmado por biopsia ≥ grado 3A de ISHLT	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Fallo de eficacia compuesto*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
A los 12 meses			
Rechazo agudo confirmado por biopsia ≥ grado 3A de ISHLT	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Fallo de eficacia compuesto*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Muerte o pérdida del injerto/retrasplante	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Fallo de eficacia compuesto: cualquiera de los siguientes-rechazo agudo ≥ grado 3A, rechazo agudo con compromiso hemodinámico, pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El ensayo A2310 es un ensayo abierto, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, comparativo entre un régimen de tratamiento con Certican/dosis reducidas de ciclosporina y un régimen estándar con micofenolato de mofetilo (MMF)/ciclosporina durante 24 meses. El uso de tratamiento de inducción fue específico de cada centro (no-inducción o basiliximab o timoglobulina). Todos los pacientes recibieron corticosteroides.

Las dosis de inicio en los grupos de Certican fueron de 1,5 mg/día y 3 mg/día, y se ajustaron para alcanzar las concentraciones valle diana de everolimus en sangre de 3-8 ng/ml y 6-12 ng/ml, respectivamente. La dosis de MMF fue de 3 g/día. Las dosis de ciclosporina se ajustaron para conseguir las mismas concentraciones valle diana en sangre que en el ensayo A2411. En la tabla 16 se muestran las concentraciones sanguíneas de everolimus y ciclosporina.

El reclutamiento en el brazo experimental de tratamiento con Certican a las dosis más elevadas se discontinuó prematuramente debido a un incremento en la proporción de fatalidades causadas por infecciones y alteraciones cardiovasculares, las cuales se produjeron durante los primeros 90 días posaleatorización.

Tabla 16 Ensayo A2310: Concentraciones valle en sangre medidas de ciclosporina (CsA) y everolimus

Margen de visitas	**Certican 1,5mg/dosis reducida CsA N=279**		**MMF 3g/dosis estándar CsA N=268**
	everolimus (C_0 ng/ml)	**ciclosporina (C_0 ng/ml)**	**ciclosporina (C_0 ng/ml)**
Día 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mes 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mes 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mes 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mes 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mes 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Los números son la media (Desviación estándar) de valores medidos de C_0=concentración valle

En la tabla 17 se muestran los resultados de eficacia a 12 meses.

Tabla 17 Ensayo A2310: Tasas de incidencia de variables de eficacia por grupo de tratamiento (Población por intención de tratar – análisis a los 12 Meses)

	Certican 1,5mg N=279	**MMF N=271**
Variables de eficacia	**n (%)**	**n (%)**
Primaria: Fallo de eficacia compuesto	99 (35,1)	91 (33,6)
- RA asociado con CHD	11 (3,9)	7 (2,6)
- Rechazo agudo confirmado por biopsia >= grado 3A de ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- Muerte	22 (7,8)	13 (4,8)
- Pérdida del injerto/retrasplante	4 (1,4)	5 (1,8)
- Pérdida de seguimiento	9 (3,2)	10 (3,7)

Fallo de eficacia compuesto: Rechazo agudo confirmado por biopsia >= grado 3A de ISHLT, Rechazo Agudo (RA) asociado con Compromiso Hemodinámico (CHD), Pérdida del injerto/Retrasplante, muerte, o pérdida de seguimiento.

El índice de mortalidad más elevado en el brazo de Certican en relación al brazo de MMF fue principalmente el resultado de un mayor índice de muertes por infecciones en los tres primeros meses en pacientes que recibían Certican y tratamiento de inducción con timoglobulina. El desequilibrio en el índice de muertes entre el subgrupo de timoglobulina fue particularmente evidente entre los pacientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hospitalizados antes del trasplante y con dispositivo de asistencia L-ventricular (ventricular izquierdo) (ver sección 4.4).

Durante el transcurso del ensayo A2310 se evaluó la función renal mediante la tasa de filtrado glomerular estimada (TFG) utilizando la fórmula MDRD, y fue 5,5 mL/min/1,73m2 (97,5% IC -10,9, -0,2) más baja para el grupo de everolimus 1,5 mg en el Mes 12.

Esta diferencia se observó principalmente en centros donde las concentraciones medias de ciclosporina fueron similares a lo largo del periodo del ensayo en pacientes tratados con Certican y en pacientes aleatorizados al brazo control. Estos hallazgos refuerzan la importancia de reducir las concentraciones de ciclosporina cuando se combina con everolimus tal y como se indica en la tabla 18 (ver también sección 4.2):

Tabla 18 Concentraciones valle diana de ciclosporina por mes

Ciclosporina diana C_0	**Mes 1**	**Mes 2**	**Meses 3-4**	**Meses 5-6**	**Meses 7-12**
Grupo de Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupo de MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Adicionalmente, la diferencia fue principalmente debida a la diferencia desarrollada durante el primer mes postrasplante cuando los pacientes aún se encontraban en una situación hemodinámica inestable la cual posiblemente causaba confusión en el análisis de la función renal. Por lo tanto, el descenso en la TFG media desde el Mes 1 al Mes 12 fue significativamente más bajo en el grupo de everolimus que en el grupo control (-6,4 vs -13,7 mL/min, p=0,002).

La proteinuria, expresada como proteína urinaria: niveles de creatinina determinados en muestras puntuales de orina, tiende a ser más elevada en los pacientes tratados con Certican. Se observaron valores subnefróticos en el 22% de los pacientes que recibieron Certican en comparación con los pacientes que recibieron MMF (8,6%). También se notificaron niveles nefróticos (0,8%), que representan 2 pacientes en cada grupo de tratamiento (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas para el grupo de everolimus 1,5 mg en el ensayo A2310 son consistentes con las reacciones adversas presentadas en la tabla 4. Se notificó una incidencia inferior de infecciones virales para los pacientes tratados con Certican como resultado principalmente de un índice de notificación inferior para la infección por CMV comparado con MMF (7,2% vs 19,4%).

Trasplante hepático
En el ensayo de trasplante hepático en adultos de fase III (H2304), se administraron dosis reducidas de tacrolimus y Certican 1,0 mg dos veces al día a pacientes con la dosis inicial de Certican 4 semanas después del trasplante y se investigó en comparación con tacrolimus a dosis estándar. Se ajustó la dosis de Certican para mantener las concentraciones valle diana de everolimus en sangre entre 3-8 ng/ml para el brazo de Certican + dosis reducidas de tacrolimus. Posteriormente, las dosis de tacrolimus se ajustaron para alcanzar concentraciones valle diana entre 3-5 ng/ml durante 12 meses en el brazo de Certican + dosis reducida de tacrolimus.

Solo el 2,6% de los participantes en el ensayo H2304 eran de raza negra, por lo tanto, este ensayo proporciona datos limitados de eficacia y seguridad en esta población (ver sección 4.2).

En el análisis global de 12 meses, la incidencia de la variable principal compuesta (Rechazo agudo confirmado por biopsia tratado (RACBt, pérdida del injerto o muerte) fue inferior en el brazo de Certican + dosis reducida de tacrolimus (6,7%) en comparación con el brazo control de tacrolimus (9,7%) y se observaron resultados consistentes a los 24 meses (ver tabla 19).

En la tabla 20, se muestran los resultados de los componentes individuales de la variable principal compuesta.

Tabla 19 Ensayo H2304: Comparación entre grupos de tratamiento por Kaplan-Meier (KM) de las tasas de incidencia de las variables de eficacia principal (Población por intención de tratar – análisis a los 12 y 24 meses)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Datos Estadísticos	EVR+TAC Reducida N=245		TAC Control N=243	
	12-meses	24-meses	12-meses	24-meses
Número de fallos de eficacia compuestos (RACBt, pérdida del injerto o muerte) desde la aleatorización hasta los 24/12 meses	16	24	23	29
KM estimado de la tasa de incidencia de fallos de eficacia compuestos (RACBt*, pérdida del injerto o muerte) a los 24/12 meses	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Diferencia en KM estimados (vs. Control)	-3,0%	2,2%		
97,5% IC para diferencias	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Valor-P test-Z (EVR+TAC Reducida - Control = 0) (Ensayo No Diferencia)	0,230	0,452		
Valor-P* test-Z (EVR+TAC Reducida - Control ≥0,12) (Ensayo de No-inferioridad)	<0,001	<0,001		

* RACBt = Rechazo agudo confirmado por biopsia tratado

Tabla 20 Ensayo H2304: Comparación entre grupos de tratamiento de las tasas de incidencia de las variables de eficacia secundaria (Población por intención de tratar – análisis a los 12 y 24 meses)

Variables de eficacia	EVR/TAC Reducida N=245 n (%)	TAC Control N=243 n (%)	Riesgo Dif. (95% IC)	Valor-P*
Pérdida del injerto				
12 Meses	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 Meses	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
Muerte				
12 Meses	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 Meses	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
RACB[1]				
12 Meses	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 Meses	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
RACBt[2]				
12 Meses	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 Meses	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

1. RACB = Rechazo agudo confirmado por biopsia; 2. RACBt = Rechazo agudo confirmado por biopsia tratado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Todos los valores-p son de un ensayo bilateral y se compararon a un nivel de significación de 0,05.

La comparación entre grupos de tratamiento para el cambio en la TFGe (MDRD4) [ml/min/1,73 m^2] desde el momento de la aleatorización (día 30) hasta el Mes 12 y 24 demostró ser superior la función renal para el brazo de Certican + dosis reducida de tacrolimus (ver tabla 21).

Tabla 21 Ensayo H2304: Comparación entre grupos de tratamiento de la TFGe (MDRD 4) al Mes 12 (Población por intención de tratar – análisis a los 12 y 24 meses)

Diferencia vs Control						
Tratamiento	**N**	**Media LS (DE)**	**Media LSM (DE)**	**97,5% IC**	**ValorP(1)**	**ValorP(2)**
EVR+TAC Reducida						
12 Meses	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 Meses	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC Control						
12 Meses	243	-10,73 (1,54)				
24 Meses	243	-14,60 (1,54)				

Las medias de mínimos cuadrados (LS), los intervalos de confianza del 97,5% y los valores-p provienen de un modelo ANCOVA que contiene tratamiento y estado HCV como factores, y la TFGe como covariable.

Valor P (1): Ensayo de no inferioridad con margen NI = -6 ml/min/1,73m^2, al nivel lateral de 0,0125.

Valor P (2): Ensayo de superioridad a niveles bilaterales de 0,025.

Se realizó un ensayo 24 meses, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado (H2307) en receptores de trasplante hepático de donante vivo adulto (THDV) con everolimus en combinación con tacrolimus reducido (EVR+TACr) en comparación con la exposición estándar a tacrolimus (TACs) para demostrar una eficacia comparable medida por el fallo de eficacia compuesto (RACBt, pérdida del injerto o muerte) y al menos una TFGe comparable. Durante el ensayo, se matuvo la concentración recomendada en sangre total antes de la dosis matutina (C-0h) hasta la exposición mínima (3 a 8 ng/ml) para el brazo de EVR+TACr. Se eligió el intervalo objetivo de tacrolimus de 3 a 5 ng/ml en combinación con everolimus para el brazo de TACs. Esta aproximación estaba apoyada por los datos de 12 meses del ensayo H2304. En este ensayo, la mayoría (N=223, 78,5%) de los pacientes eran de origen asiático. 284 pacientes se aleatorizaron al grupo de EVR+TACr (N = 142) o al grupo de TACs (N = 142). Las estimaciones de KM para la incidencia de los eventos primarios del fallo de eficacia compuesto (RACBt, pérdida del injerto o muerte) en el mes 12 y el mes 24 fueron comparables para el brazo de EVR+TACr y el brazo control de TACs. La TFGe mejoró en el mes 12 y se mantuvo constantemente hasta el mes 24. Los efectos adversos en el grupo tratado con EVR+TACr en el ensayo H2307 son consistentes con los resultados de seguridad de los estudios pivotales presentados en el apartado "Reacciones adversas".

Población pediátrica

Certican no se debe utilizar en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco (ver sección 4.2).

Se evaluó Certican en receptores pediátricos (1-18 años de edad; n=106) de un aloinjerto renal, en un ensayo de 12 meses con 24 meses de seguimiento adicionales. Este ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado con dos grupos paralelos (1:1), evaluó el uso de Certican en combinación con dosis reducidas de tacrolimus y corticosteroides que se retiraron a los 6 meses después del trasplante en comparación con micofenolato de mofetilo y dosis estándar de tacrolimus. A los 12 meses, la eficacia de Certican con dosis reducidas de tacrolimus y retirada de esteroides fue comparable a la de micofenolato de mofetilo con dosis estándar de tacrolimus [9,6% (5/52) vs 5,6% (3/54)] para la variable principal de fallo de eficacia compuesto (FEC) de RACB, pérdida del injerto y muerte. Todos los acontecimientos que se produjeron fueron RACB; no produjeron pérdida del injerto ni muerte. A los 36 meses de seguimiento, la variable FEC fue similar en ambos grupos de tratamiento, mientras que el RACB tratado se produjo en cinco pacientes de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cada grupo. Se notificó pérdida del injerto en un paciente (2,1%) en el grupo que recibía Certican con dosis reducidas de tacrolimus comparado con dos pacientes (3,8%) en el grupo que recibía micofenolato de mofetilo con dosis estándar de tacrolimus. No se notificaron muertes durante el ensayo. La extrapolación de datos de trasplante renal en adultos con Certican a datos del ensayo pediátrico con Certican y literatura mostraton que la variable de eficacia compuesta fue inferior que la observada en adultos. La función renal calculada mediante la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) fue comparable entre ambos grupos del ensayo.

En total, 35% (18/52) pacientes en el grupo de Certican vs. 17% (9/54) en el grupo control se retiraron del tratamiento en estudio debido a reacciones adversas/infecciones. La mayoría de las reacciones adversas/infecciones que condujeron a una interrupción prematura del fármaco en estudio fueron reacciones especiales y no se notificaron en más de un paciente. En el grupo de Certican con dosis reducidas de tacrolimus se notificaron dos pacientes con enfermedad linfoproliferativa postrasplante y un paciente con carcinoma hepatocelular.

En un ensayo de un único brazo, multicéntrico, de 24 meses se evaluó Certican con dosis reducidas de tacrolimus o ciclosporina, en receptores pediátricos de trasplante hepático (1 mes-18 años de edad, n=56) que recibieron un aloinjerto de hígado de tamaño completo o un aloinjerto hepático modificado técnicamente, de un donante fallecido o vivo. Un fallo de eficacia se definió como una variable compuesta (RACBt, pérdida del injerto o muerte a los 12 meses). De los 56 pacientes, dos cumplieron la variable principal compuesta de fallo de eficacia o alguno de sus componentes. No hubo muertes o pérdida del injerto durante los 24 meses de tratamiento. Una mejora de la función renal, determinada por el aumento de la tasa media de filtrado glomerular estimada (TFGe) desde la aleatorización hasta los 12 meses, fue de 6,3 ml/min/1,73m^2. También se observó una mejora de la función renal a los 24 meses, con un incremento de la TFGe media respecto del valor basal de 4,5 ml/min/1,73m^2.

En receptores pediátricos de trasplante hepático, no se observó impacto negativo en el crecimiento o maduración sexual. Sin embargo, se han identificado tres aspectos importantes de seguridad a partir del análisis de la seguridad en receptores pediátricos de trasplante hepático comparado con adultos y literatura publicada: tasas elevadas de interrupción prematura del fármaco en estudio, infecciones graves que llevaron a hospitalización y ALPT. Las tasas de incidencia para ALPT en el grupo de edad de 2 - <18 años, y sobre todo en el de niños menores de 2 años de edad con Virus Epstein-Barr negativo, fue más elevada comparado con adultos y literatura publicada. En base a los datos de seguridad, el balance beneficio/riesgo no apoya las recomendaciones para su uso.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan entre 1 y 2 h después de la dosis. Las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 0,25 a 15 mg en pacientes trasplantados. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables comparada con la de los comprimidos es de 0,90 (90% CI 0,76-1,07) basándose en el cociente del AUC.

Efecto del alimento

La C_{max} y el AUC de everolimus se reducen en un 60% y un 16% cuando la formulación en comprimidos se administra con una comida rica en grasas. Para minimizar la variabilidad, se recomienda tomar Certican bien con o sin alimentos pero siempre del mismo modo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución

La relación sangre/plasma de everolimus es dependiente de la concentración, oscilando entre el 17% y el 73% en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El volumen de distribución asociado con la fase final (Vz/F) en los pacientes con trasplante renal de mantenimiento es de 342 ± 107 l.

Biotransformación

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y glicoproteína P. Tras la administración oral, es el principal componente circulante en sangre humana. Se han detectado 6 metabolitos principales de everolimus en sangre humana, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos hidrolíticos de anillo abierto y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. Estos metabolitos también se identificaron en especies animales utilizadas en estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que everolimus por sí mismo. Por lo tanto, se considera que la sustancia original contribuye a la mayor parte de la actividad farmacológica global de everolimus.

Eliminación

Después de una dosis única de everolimus radiomarcado a pacientes trasplantados que recibieron ciclosporina, la mayoría (80%) de la radioactividad se recuperó de las heces y sólo una pequeña cantidad (5%) se excretó en orina. El fármaco original no se detectó ni en orina ni en heces.

Farmacocinética en estado estacionario
La farmacocinética fue comparable para los pacientes con trasplante de riñón y corazón que recibieron everolimus dos veces al día simultáneamente con ciclosporina para microemulsión. El estado estacionario se alcanzó al 4º día con una acumulación en las concentraciones sanguíneas de 2 a 3 veces en comparación con la exposición después de la primera dosis. La T_{max} se alcanzó de 1 a 2 h después de la dosis. Las C_{max} medias fueron de 11,1 ± 4,6 y 20,3 ± 8,0 ng/ml y las AUC medias fueron de 75 ± 31 y 131 ± 59 ng.h/ml a las dosis de 0,75 y 1,5 mg dos veces al día, respectivamente. La media de las concentraciones sanguíneas valle predosis (C_{min}) fueron de 4,1 ± 2,1 y 7,1 ± 4,6 ng/ml a las dosis de 0,75 y 1,5 mg dos veces al día, respectivamente. La exposición a everolimus permanece estable con el tiempo en el primer año postrasplante. La C_{min} está significativamente correlacionada con el AUC dando lugar a un coeficiente de correlación entre 0,86 y 0,94. En base a un análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento oral (CL/F) es de 8,8 l/h (27% de variación interpaciente) y el volumen de distribución central (Vc/F) es de 110 l (36% de variación interpaciente). La variabilidad residual en las concentraciones sanguíneas es del 31%. La semivida de eliminación es de 28 ± 7 h.

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
En relación al AUC de everolimus en sujetos con función hepática normal, el promedio del AUC en 6 pacientes con insuficiencia hepática leve (Clasificación de Child-Pugh A) fue de 1,6 veces más elevado; en dos grupos estudiados independientemente de 8 y 9 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación de Child-Pugh B) el AUC promedio fue de 2,1 y 3,3 veces más elevado, respectivamente; y en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C) el AUC promedio fue 3,6 veces más elevado. Las semividas medias fueron de 52, 59 y 78 horas en insuficiencia hepática leve, moderada y grave. La semivida prolongada retrasó el tiempo hasta alcanzar las concentraciones sanguíneas de everolimus en estado estacionario.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal postrasplante (intervalo del aclaramiento de creatinina (C_{Cr}), 11-107 ml/min) no afectó a la farmacocinética del everolimus.

Población pediátrica
Catorce pacientes pediátricos con trasplante renal *de novo* (2 a 16 años) recibieron Certican comprimidos dispersables a una dosis inicial de 0,8 mg/m^2 (máximo 1,5 mg) dos veces al día con ciclosporina para

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

microemulsión. Sus dosis se individualizaron subsiguientemente en base a la monitorización terapéutica del fármaco hasta obtener concentraciones valle predosis de everolimus ≥3 ng/ml. En el estado estacionario, el nivel valle de everolimus fue de 6,2 ± 2,4 ng/ml, la C_{max} fue de 18,2 ± 5,5 ng/ml, y el AUC fue de 118 ± 28 ng.h/ml, lo cual es comparable a adultos que recibieron Certican a unas concentraciones valle predosis diana similares. El estado estacionario CL/F fue de 7,1 ± 1,7 l/h/m^2 y la semivida de eliminación fue de 30 ± 11 h en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada
En adultos (el intervalo de edades estudiado fue de 16-70 años) se estimó una reducción limitada en el aclaramiento oral de everolimus de un 0,33% por año. No se considera necesario un ajuste de la dosis.

Etnicidad
Basándose en un análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento oral (CL/F) es, en promedio, 20% más elevado en pacientes trasplantados de raza negra. Ver sección 4.2.

Relación exposición-respuesta
La concentración valle media de everolimus durante los primeros 6 meses postrasplante estuvo relacionada con la incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia y con la trombocitopenia, en pacientes con trasplante renal y cardíaco (ver tabla 22). En pacientes con trasplante hepático la relación entre las concentraciones valle medias de everolimus y la incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia no está bien definida. No se ha observado correlación entre la exposición a everolimus más elevada y las reacciones adversas como trombocitopenia (ver tabla 22).

Tabla 22 Relación exposición-respuesta de everolimus en pacientes trasplantados

Trasplante renal:					
Concentración valle (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 – 4,5	4,6 – 5,7	5,8 – 7,7	7,8 – 15,0
Libre de rechazo	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Trasplante cardíaco:					
Concentración valle (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 – 5,3	5,4 – 7,3	7,4 – 10,2	10,3 – 21,8
Libre de rechazo	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%

Trasplante hepático:			
Concentración valle (ng/ml)	≤ 3	3-8	≥ 8
Libre de RACBt	88%	98%	92%
Trombocitopenia (≤75×10^9/l)	35%	13%	18%

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se evaluó el perfil de seguridad preclínica de everolimus en ratones, ratas, cerdos enanos, monos y conejos. En varias especies, los órganos diana principales fueron los sistemas reproductores masculino y femenino (degeneración tubular testicular, contenido de esperma reducido en el epidídimo y atrofia uterina) y sólo en ratas los pulmones (macrófagos alveolar incrementado) y los ojos (opacidades en la línea de sutura anterior lenticular). Se detectaron alteraciones menores en el riñón de ratas (exacerbación de la lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular) y ratones (exacerbación de lesiones subyacentes). No hubo signos de toxicidad renal en monos o cerdos enanos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Enfermedades subyacentes de aparición espontánea (miocarditis crónica en la rata, infección por virus Coxsackie en plasma y corazón en monos, infestación coccidial del tracto gastrointestinal en cerdos enanos, lesiones de la piel en ratones y monos), pudieron ser exacerbadas por el tratamiento con everolimus. Generalmente, estos hallazgos se observaron a concentraciones de exposición sistémica dentro del intervalo de exposición terapéutica o superior, con la excepción de los hallazgos en ratas, los cuales se produjeron por debajo de la exposición terapéutica debido a la alta distribución tisular.

La ciclosporina en combinación con everolimus produjo una exposición sistémica más elevada a everolimus y un incremento de la toxicidad. No hubo nuevos órganos diana en ratas. Los monos mostraron hemorragia y arteritis en varios órganos.

En un estudio de fertilidad masculina en ratas, la morfología testicular se vio afectada a la dosis de 0,5 mg/kg y superiores, y la motilidad y el recuento de esperma y niveles de testosterona plasmática se vieron disminuidos a la dosis de 5 mg/kg, la cual está dentro del intervalo de exposición terapéutica y causó una disminución en la fertilidad masculina. Hubo evidencia de reversibilidad. La fertilidad femenina no se vio afectada, sin embargo, everolimus cruzó la barrera placentaria y fue tóxico para el feto. En las ratas, everolimus causó toxicidad embriofetal, a una exposición sistémica por debajo de la exposición terapéutica, que se manifestó como mortalidad y reducción del peso fetal. Se incrementó la incidencia de las variaciones y malformaciones del esqueleto a dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg (p.ej. fisura esternal). En conejos, la embriotoxicidad fue evidente por un incremento en las resorciones tardías.

Los estudios de genotoxicidad que cubren todas las variables finales relevantes de genotoxicidad no mostraron evidencia de actividad clastogénica o mutagénica. La administración de everolimus durante 2 años no indicó ningún potencial oncogénico en ratones y ratas a las dosis más elevadas, correspondientes a 8,6 y 0,3 veces, respectivamente, a la exposición clínica estimada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno (E321)
Estearato de magnesio (E470 B)
Lactosa monohidrato
Hipromelosa Tipo 2910
Crospovidona Tipo A
Lactosa anhidra

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el envase original para preservarlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio /poliamida/aluminio/ PVC.

Envases conteniendo 50/60/100/250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Certican 0,25 mg comprimidos: 66.001
Certican 0,5 mg comprimidos: 66.006
Certican 0,75 mg comprimidos: 66.007
Certican 1,0 mg comprimidos: 66.008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07.04.2004 (Certican 0,25/0,5/0,75 mg comprimidos)
13.04.2004 (Certican 1,0 mg comprimidos)
Fecha de la última renovación: 18.07.2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios