



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-66872282-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-66872282-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, aprobada por Certificado N° 51576.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-85107704-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, aprobada por Certificado N° 51.576.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-94139787-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-94136507-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2018-66872282-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.27 09:10:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 09:10:15 -03:00



Novartis

**CERTICAN®
EVEROLIMUS**

ORIGINAL

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada comprimido de Certican® de 0,25 mg contiene:

Everolimus.....0,25 mg
Excipientes: Butilhidroxitolueno 0,025 mg; estearato de magnesio 0,400 mg;
monohidrato de lactosa 2,225 mg; hipromelosa 10,00 mg; crospovidona 16,00 mg;
lactosa anhidra 51,10 mg.

Cada comprimido de Certican® de 0,50 mg contiene:

Everolimus.....0,50 mg
Excipientes: Butilhidroxitolueno 0,050 mg; estearato de magnesio 0,625 mg;
monohidrato de lactosa 4,450 mg; hipromelosa 20,00 mg; crospovidona 25,00 mg;
lactosa anhidra 74,375 mg.

Cada comprimido de Certican® de 0,75 mg contiene:

Everolimus.....0,75 mg
Excipientes: Butilhidroxitolueno 0,075 mg; estearato de magnesio 0,938 mg;
monohidrato de lactosa 6,675 mg; hipromelosa 30,00 mg; crospovidona 37,50 mg;
lactosa anhidra 111,562 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04A A18.

INDICACIONES

Trasplante de riñón y corazón

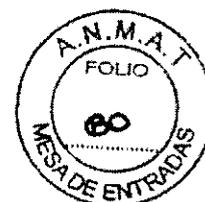
Certican® está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunológico leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En trasplante de riñón y corazón, Certican® se debe utilizar en asociación con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Trasplante de hígado

Certican® está indicado para la profilaxis del rechazo de trasplante hepático en pacientes adultos. En trasplante hepático, Certican® debería ser usado en combinación con tacrolimus y corticosteroides.

S. A. C.
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Inirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado
Rosana Belén Valleir
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Certican® es un inhibidor de la señal de proliferación celular que previene el rechazo del aloinjerto en roedores y en modelos de alotrasplantes en primates. Certican® ejerce su efecto inmunosupresor a través de la inhibición de la proliferación y, en consecuencia, de la expansión clonal de los linfocitos T activados por el antígeno, que está mediada por interleucinas específicas para los linfocitos T, a saber, la interleucina-2 y la interleucina-15. Everolimus inhibe una vía de transducción de señales intracelulares que es inducida por la unión de estos factores de crecimiento de los linfocitos T a sus receptores respectivos y que, normalmente, conduce a la proliferación celular. El bloqueo de esta señal inducido por everolimus produce que las células se detengan en el estadio G1 del ciclo celular.

A escala molecular, everolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. En presencia de everolimus se inhibe la fosforilación de la quinasa p70S6, que es estimulada por el factor de crecimiento. Dado que la fosforilación de la quinasa p70S6 está bajo el control de la quinasa FRAP (también denominada m-TOR), este hallazgo sugiere que el complejo everolimus-FKBP-12 se une a FRAP e interfiere con el funcionamiento de esta última. FRAP es una proteína reguladora clave que controla el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celular, por lo que el bloqueo de la función de FRAP explica la detención del ciclo celular causado por everolimus.

Everolimus actúa de un modo diferente de la ciclosporina. En los modelos preclínicos de alotrasplante, la combinación de everolimus con ciclosporina fue más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado.

El efecto del everolimus no se restringe a los linfocitos T. Por el contrario, everolimus inhibe en general la proliferación estimulada por los factores de crecimiento de las células hematopoyéticas y células no hematopoyéticas como, p. ej., las células del músculo liso vascular. La proliferación de las células del músculo liso vascular estimulada por factores de crecimiento, inducida por el daño de las células endoteliales y que lleva a la formación de una neointima, desempeña un papel fundamental en la patogénesis del rechazo crónico. Los estudios preclínicos con everolimus revelan una inhibición de la formación de neointima en un modelo murino de alotrasplante de aorta.

Farmacocinética

Absorción

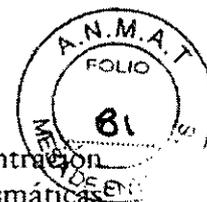
Everolimus alcanza la concentración plasmática máxima entre 1 y 2 horas después de la administración de una dosis oral. Las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes trasplantados son proporcionales a la dosis en un rango posológico de 0,25 a 15 mg. La biodisponibilidad relativa del comprimido dispersable comparado con un comprimido convencional es 0,90 (IC 90% 0,76-1,07) basándose en el cociente del área bajo la curva (AUC).

Efecto de los alimentos: La concentración plasmática máxima (C_{max}) y el ABC de everolimus se reducen 60% y 16%, respectivamente, cuando se administra un comprimido con una comida rica en grasas. Certican® se debe administrar consistentemente con o sin alimentos para reducir al mínimo la variabilidad.

P.A.C.
Belén Valley,
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



Distribución El cociente sangre/plasma de everolimus, que depende de la concentración en el rango de 5 a 5000 ng/mL, varía de 17% a 73%. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 70% en individuos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El volumen de distribución asociado con la fase terminal (V_z/F) en los pacientes con un trasplante renal en fase de mantenimiento es 342 ± 107 L.

Biotransformación/Metabolismo

Certican® es un sustrato de CYP3A4 y de la glicoproteína P (gpP). Tras la administración oral, es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos principales de everolimus en la sangre humana, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos hidrolíticos de anillo abierto, y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. Estos metabolitos también fueron identificados en las especies animales utilizadas en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio everolimus. Por lo tanto, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica de everolimus se debe a la sustancia principal.

Pacientes Pediátricos (menores a 18 años)

La depuración (CL/F) de everolimus aumentó de forma lineal con la edad del paciente (1 a 16 años), la superficie corporal ($0,49$ - $1,92$ m²) y el peso (11 - 77 Kg). La depuración en el estado estacionario fue $10,2 \pm 3,0$ L/h/m² y la vida media de eliminación fue 30 ± 11 horas. Diecinueve pacientes pediátricos con un trasplante renal *de novo* (1 a 16 años) recibieron comprimidos dispersables de Certican® a dosis de $0,8$ mg/m² (dosis máxima $1,5$ mg) 2 veces diarias con ciclosporina para microemulsión. Los pacientes alcanzaron ABC de everolimus de 87 ± 27 ng.h/mL, semejante al de los adultos tratados con $0,75$ mg 2 veces diarias. Las concentraciones mínimas en el estado estacionario (C₀) fueron de $4,4 \pm 1,7$ ng/mL.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)

Se estimó que la depuración de everolimus por vía oral puede disminuir $0,33\%$ por año en los adultos (rango de edad estudiado 16 a 70 años). No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis.

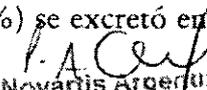
Raza/Grupo étnico

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, la depuración (CL/F) oral es, en promedio, un 20% más elevada en pacientes trasplantados de raza negra. (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Eliminación

Después de la administración de una dosis única de everolimus radioactivo a pacientes trasplantados tratados con ciclosporina, la mayor parte (80%) de la radioactividad se recuperó en las heces y sólo una cantidad muy pequeña (5%) se excretó en la orina. El compuesto original no se detectó en orina ni en heces.

Farmacocinética en el estado estacionario


Luciana Betén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mutzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N 11621
Aprobado

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



La farmacocinética fue comparable en los pacientes con un trasplante renal y cardíaco tratados simultáneamente con everolimus 2 veces por día y ciclosporina para microemulsión. El estado estacionario se alcanza hacia el día 4, con concentraciones acumulativas en sangre 2 a 3 veces mayores que la exposición tras la primera dosis. El $T_{m\acute{a}x}$ ocurre 1 a 2 horas posteriores a la dosis. Las $C_{m\acute{a}x}$ promedian $11,1 \pm 4,6$ y $20,3 \pm 8,0$ ng/mL y el ABC medio 75 ± 31 y 131 ± 59 ng.h/mL, cuando se administran dosis de 0,75 y 1,5 mg 2 veces al día, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas mínimas ($C_{m\acute{i}n}$) previo a la dosis promedian $4,1 \pm 2,1$ y $7,1 \pm 4,6$ ng/mL, cuando se administran dosis de 0,75 y 1,5 mg 2 veces al día, respectivamente. La exposición a everolimus permanece constante durante el primer año después del trasplante. La $C_{m\acute{i}n}$ se correlaciona de forma significativa con el ABC, siendo el coeficiente de correlación un valor comprendido entre 0,86 y 0,94. La depuración (CL/F) oral es 8,8 L/h (27% de variación interindividual) y el volumen de distribución central (Vc/F) es 110 L (36% de variación interindividual). La variabilidad residual de las concentraciones en sangre es del 31%. La vida media de eliminación es 28 ± 7 horas.

Disfunción hepática

En relación al ABC de everolimus en pacientes con función hepática normal, el ABC promedio de 6 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) fue de 1,6 veces mayor; en 2 grupos de estudios independientes en 8 y 9 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B en la escala de Child-Pugh) las ABC promedio fueron de 2,1 veces y 3,3 veces más alta, y en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), el ABC promedio fue 3,6 veces mayor. Significa que las vidas medias fueron 51, 59 y 78 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa. Las vidas medias prolongadas retrasan el tiempo para alcanzar los niveles de everolimus en la sangre en estado estacionario. (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Disfunción renal

El daño renal post-trasplante [Rango de la depuración de creatinina 11-107 mL/min.] no afectó a la farmacocinética de everolimus.

Relación entre la exposición y la respuesta

En los pacientes con un trasplante renal y cardíaco, el promedio de concentraciones mínimas (C_0) de everolimus durante los primeros 6 meses después del trasplante guardaba relación con la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia y de trombocitopenia (ver "Tabla 12").

En pacientes con trasplante hepático, la relación entre las concentraciones de mínimas de everolimus y los eventos clínicos no se encuentra tan bien definida, de todos modos, exposiciones mayores no se co-relacionan con el aumento en eventos adversos.

S. A. C. Belón Vallej
Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imitzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



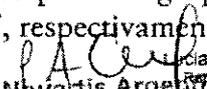
Tabla 12 Relación entre la exposición y la respuesta a everolimus en pacientes trasplantados

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

Estudios clínicos

Trasplante renal

Se investigaron los efectos de Certican[®], a dosis fija de 1,5 mg/día y 3 mg/día, en combinación con dosis convencionales de ciclosporina para microemulsión y corticosteroides en 2 ensayos clínicos sobre trasplante renal *de novo* de Fase III (B201 y B251). Como medicamento de referencia se utilizó micofenolato de mofetilo (MMF) 1g 2 veces al día. Los criterios principales de valoración fueron la falta de eficacia (rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida durante el seguimiento) a los 6 meses y la pérdida del injerto, la muerte o la pérdida durante el seguimiento a los 12 meses. En términos generales, Certican[®] no resultó inferior a MMF en estos ensayos. Las incidencias de rechazo agudo confirmado por biopsia a los 6 meses en el estudio B201 fueron 21,6%; 18,2% y 23,5% para los grupos tratados con 1,5 mg/día de Certican[®], 3 mg/día de Certican[®] y MMF, respectivamente. En el estudio B251 las incidencias fueron 17,1%; 20,1% y 23,5% para los grupos tratados con 1,5 mg/día de Certican[®], 3 mg/día de Certican[®] y MMF, respectivamente.


 Mariana Belón Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
 IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado



ORIGINAL

Se observó disminución de la función del aloinjerto con elevación de la creatinina sérica más frecuentemente en los individuos que utilizaron Certican® asociado a la dosis completa de ciclosporina para microemulsión que en los pacientes tratados con MMF. Este efecto sugiere que Certican® aumenta la nefrotoxicidad de ciclosporina. El análisis farmacodinámico de las concentraciones de la droga mostró que la función renal puede ser mejorada si se reduce la exposición a ciclosporina mientras que se conserva la eficacia en tanto y cuanto la concentración plasmática mínima de everolimus esté por encima de 3 ng/mL. Este concepto fue subsiguientemente confirmado en 2 estudios Fase III (A2306 y A2307) incluyendo 237 y 256 pacientes respectivamente, los que evaluaron la eficacia y seguridad de Certican® después de la administración de 1,5 mg/día y 3 mg/día de Certican® (dosis inicial, la dosis subsiguiente se basa en la concentración mínima (C0) deseada \geq 3 ng/mL) en combinación con exposición reducida a la ciclosporina. En ambos estudios la función renal mejoró sin comprometer la eficacia. Sin embargo, en estos ensayos faltó un grupo de comparación no tratado con Certican®.

Se ha completado un estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado: estudio A2309 en el cual 833 trasplantados renales *de novo* fueron aleatorizados a 1 de los 2 regímenes conteniendo Certican®, que diferían en la dosis recibida, y combinado: con dosis reducida de ciclosporina o un régimen standard de micofenolato sódico (MPA) + ciclosporina y tratados por 12 meses. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con basiliximab antes del trasplante y en el día 4 después del trasplante. Los corticoesteroides podían ser suministrados según se requiera después del trasplante.

Las dosis iniciales en los 2 grupos tratados con Certican® fueron 1,5 y 3 mg/día, suministradas 2 veces al día, subsiguientemente modificadas desde el día 5 en adelante para mantener las concentraciones plasmáticas mínimas deseadas de everolimus, de 3 a 8 ng/mL y 6 a 12 ng/mL respectivamente. La dosis de micofenolato de sodio fue de 1,44 g/día. Las dosis de ciclosporina fueron adaptadas para mantener los intervalos de las concentraciones plasmáticas mínimas como se muestra en la Tabla 1. Los niveles reales medidos para las concentraciones de everolimus y ciclosporina (C0 y C2) se muestran en la Tabla 2.

A pesar de que el régimen de mayor dosis de Certican® fue tan efectivo como el régimen de dosis menor, la seguridad general fue peor por lo tanto el régimen de mayor dosis no es recomendado.

Se recomienda el régimen de menor dosis de Certican® (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Tabla 1 Estudio A2309: Intervalos de las Concentraciones plasmáticas mínimas de ciclosporina que se desean alcanzar

Ciclosporina C0 deseada (ng/mL)	Mes 1	Mes 2-3	Mes 4-5	Mes 6-12
Grupos Certican®	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupo MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

P. A. Certican
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imiltzian
 Dir. de Farm. y Control de Calidad
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado
 TE-2019-00214700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



Tabla 2 Estudio A2309: Concentraciones plasmáticas mínimas medidas de ciclosporina y everolimus

Concentraciones mínimas (C0) (ng/mL)	Grupos Certican® (baja dosis de ciclosporina)				MPA(dosis estándar de ciclosporina)	
	Certican® 1,5 mg		Certican® 3 mg		Myfortic® 1,44 g	
	C0	C2	C0	C2	C0	C2
Ciclosporina						
Día 7	195±106	847±412	192±104	718±319	239±130	934±438
Mes 1	173±84	770±364	177±99	762±378	250±119	992±482
Mes 3	122±73	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	Nivel objetivo C0 3-8		Nivel objetivo C0 6-12			
Día 7	4,5±2,3		8,3±4,8		-	
Mes 1	5,3±2,2		8,6±3,9		-	
Mes 3	5,0±2,7		8,8±3,6		-	
Mes 6	5,3±1,9		8,0±3,1		-	
Mes 9	5,3±1,9		7,7±2,6		-	
Mes 12	5,3±2,3		7,9±3,5		-	

Las cifras representan la media ± desviación standard de los valores medidos; C0= concentración mínima, C2: concentración a las 2 horas después de la dosis.

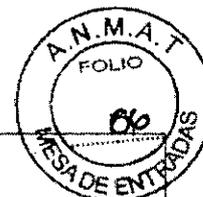
El criterio de valoración principal de la eficacia consistió en una variable compuesta representativa del fracaso terapéutico (rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida del paciente durante el seguimiento). La tabla 3 presenta los resultados.

Tabla 3 Estudio A2309: puntos finales de eficacia individuales y compuestos a los 6 y 12 meses (incidencia en la población con intención de tratar (IIT))

	Certican® 1,5 mg N=277 %(n)		Certican® 3,0 mg N=279 %(n)		MPA 1,44 g N=277 %(n)	
	6m	12m	6m	12m	6m	12m
Punto final compuesto (° 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%	1,1%	-1,9%	-2,7%		
	(-6,2;6,9)(-6,1;8,3)		(-8,3;4,4) (-9,7;4,3)			

Luciana Boien Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
 IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado
 7

ORIGINAL



Puntos finales individuales (2° criterio)						
RAPB tratada	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 al seguimiento	3,6(10)	4,3(12)	2,5(7)	2,5(7)	1,8(5)	3,2(9)
Puntos finales combinados						
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 al seguimiento	9,4(26)	10,8(30)	8,2(23)	10,0(28)	5,8(16)	8,7(24)

m: meses, 1°: primario, 2°: secundario, IC: intervalo de confianza, el margen de no inferioridad fue 10%.

Punto final combinado: rechazo agudo comprobado por biopsia (RAPB), pérdida del injerto, muerte, o pérdida del paciente durante el seguimiento.

Los cambios en la función renal, mostrados como cálculos de la tasa de filtración glomerular (TFG) usando la fórmula MDER se muestran en la Tabla 4.

La proteinuria fue evaluada durante las visitas programadas mediante análisis puntuales de proteinuria/creatininuria y categorizada según niveles de relevancia clínica como está representado en la Tabla 5. Pocos pacientes de cada grupo de tratamiento alcanzaron el umbral nefrótico, pero una mayor proporción de pacientes tratados con Certican® estuvo consistentemente en la categoría sub-nefrótica comparado con el grupo MPA. Se observó un efecto relacionado con la concentración entre el grado de proteinuria y las concentraciones de everolimus, particularmente con valores de C_{min} superiores a 8 ng/mL.

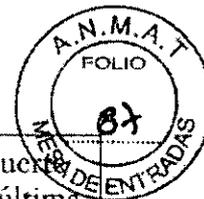
Las reacciones adversas reportadas con Certican® se han incluido en la Tabla 10. Para los pacientes tratados con Certican® se reportó una menor frecuencia de infecciones virales, principalmente menores tasas de infección por Citomegalovirus (CMV) (0,7% vs 5,95%) e infección por virus BK (1,5% vs 4,8%).

Tabla 4 Estudio A2309: función renal (TFG calculada por MDER) a los 12 meses (población ITT).

	Certican® 1,5 mg N=277	Certican® 3 mg N=279	MPA=1,44G N=277
TFG media al mes 12 (mL/min./1,73m ²)	54,6	51,3	52,2
Diferencia de medias (everolimus-MPA)	2,37	-0,89	-
IC 95%	(-1,7;6,4)	(-5,0;3,2)	

Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apócrifo 30

ORIGINAL



Imputación por valores faltantes al mes 12 para la TFG: pérdida del injerto=0, muerte o pérdida durante el seguimiento de la función renal = LOCF1 (Enfoque 1 de la última observación que se llevó a cabo: fin de tratamiento (hasta el mes 12))

MDER: modificación de la dieta en enfermedad renal.

TFG: tasa de filtración glomerular.

Tabla 5 Estudio A230): relación proteína/creatinina urinaria

		Categoría de proteinuria (mg/mmol)			
Mes 12 PFT	Tratamiento	Normal%(n) (<3,39)	Leve%(n) (3,39-<33,9)	Sub-nefrótico%(n) (33,9-<339)	Nefrótico%(n) (>339)
	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 mg	1,8(5)	73,1(198)	20,7(56)	4,1(11)

1 mg/mmol=8,84 mg/g
PFT: Punto final del tratamiento (valor obtenido después de 12 meses o última observación disponible)

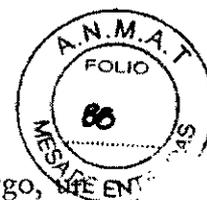
Trasplante cardíaco

En el estudio sobre trasplante cardíaco de Fase III (B253) se compararon las dosis de 1,5 mg/día y 3 mg/día de Certican® en asociación con dosis convencionales de ciclosporina para microemulsión y corticosteroides frente a una dosis de 1-3 mg/Kg/día de azatioprina (AZA). El punto final primario fue la incidencia compuesta de rechazo agudo \geq grado 3A de la *International Society of Heart and Lung Transplant* (ISHLT), rechazo agudo asociado con compromiso hemodinámico, pérdida del injerto, muerte del paciente o pérdida durante el seguimiento a los 6; 12 y 24 meses. La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia \geq grado 3A de ISHLT a los 6 meses fue 27,8% en el grupo tratado con 1,5 mg/día, 19% en el grupo tratado con 3 mg/día y 41,6% en el grupo AZA, respectivamente ($p=0,003$ para el grupo 1,5 mg frente al grupo control; $p<0,001$ para el grupo 3 mg frente al grupo control).

Basándose en los datos de las ecografías intra-coronarias obtenidas en un sub-grupo de la población del estudio, ambas dosis de Certican® fueron de forma estadísticamente significativa más eficaces, que la AZA para la prevención de la vasculopatía del aloinjerto (definida con o un aumento del espesor máximo de la íntima igual o superior a 0,5 mm respecto de espesor basal, en por lo menos un corte igualado de una secuencia automatizada durante la extracción del catéter), que constituye un importante factor de riesgo de la pérdida del injerto en el largo plazo.

Las elevaciones de la creatinemia fueron más frecuentes entre los sujetos que recibieron Certican® asociado con una dosis completa de ciclosporina para microemulsión que en los pacientes tratados con AZA. Estos resultados indican que

ORIGINAL



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. Posteriormente se llevaron a cabo los estudios A2411 y A2310 para investigar esta cuestión.

El estudio A2411, aleatorizado, abierto 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) y dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides en pacientes con un trasplante de corazón *de novo*. El estudio incluyó a un total de 174 pacientes. El tratamiento con Certican® (N=92) se inició con la dosis de 1,5 mg al día y luego se ajustó para mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus entre 3 y 8 ng/mL. El tratamiento con el MMF (N=84) se inició con la dosis de 1500 mg 2 veces al día. Las dosis de ciclosporina en microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones mínimas (ng/mL):

Concentración deseada de ciclosporina (CO)	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 MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

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

El estudio A2310, un ensayo de Fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado, comparó la eficacia y la seguridad de 2 regímenes de Certican® asociado a dosis reducidas de ciclosporina, con respecto a un tratamiento convencional con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a ciclosporina durante un periodo de 24 meses. El uso de una terapia de inducción dependió de cada centro; las opciones consistieron en usar o no una inducción con basiliximab o con timoglobulina. Todos los pacientes recibieron corticoesteroides.

Las dosis iniciales fueron de 1,5 y 3 mg al día en los 2 grupos tratados con Certican®, y se modificaron a partir del Día 4 para mantener concentraciones plasmáticas mínimas de everolimus entre 3 a 8 ng/mL y entre 6 a 12 ng/mL, respectivamente. La dosis del MMF fue de 3 g por día. Las dosis de ciclosporina se adaptaron a fin de mantener los

Luciana Beirén Vallejo
NIF: 2019400211700-ANMAT
Farm. Sergio Urutzián
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 143 de 337

ORIGINAL



mismos intervalos de concentraciones plasmáticas mínimas que en el estudio A2310. La Tabla 6 muestra las concentraciones plasmáticas de everolimus y de ciclosporina.

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

Las comparaciones estadísticas se limitan a comparaciones entre los grupos que recibieron el tratamiento hasta el final. La Tabla 6 presenta las concentraciones plasmáticas realmente alcanzadas.

Tabla 6 Estudio A2310: concentraciones sanguíneas mínimas medidas de ciclosporina (CsA) y everolimus

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

Los números expresan la media \pm DE de los valores medidos; C₀=concentración mínima

El criterio de valoración principal de la eficacia consistió en una variable compuesta de rechazo que incluía la ocurrencia de alguno de los siguientes acontecimientos: episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (\geq grado 3A de la ISHLT), episodio de rechazo agudo (RA) asociado con compromiso hemodinámico (CH), pérdida del injerto/retrasplante, muerte, o pérdida de paciente durante el seguimiento. La Tabla 7 presenta los resultados de eficacia obtenidos después de 12 meses.

P. A. Cep
Luciana Beren Valletto
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jimirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

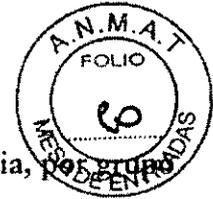


Tabla 7 Estudio A 2310: Tasas de incidencia de los criterios de eficacia, por grupo de tratamiento (población por intención de tratar - análisis a 12 meses)

Criterios de eficacia	1,5 mg de Certican® N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Principal: variable compuesta de rechazo	99 (35,1)	91 (33,6)
- Rechazo agudo asociado con compromiso hemodinámico	11 (3,9)	7 (2,6)
- Rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (≥ 3A de la ISHLT)	63 (22,3)	67 (24,7)
- Muerte	22 (7,8)	13 (4,8)
- Pérdida del injerto / trasplante	4 (1,4)	5 (1,8)
- Pérdida del paciente durante el seguimiento*	9 (3,2)	10 (3,7)
Secundarias:		
- Pérdida del injerto / trasplante, muerte o pérdida de paciente durante el seguimiento *	33 (11,7)	24 (8,9)
- Pérdida de paciente durante el seguimiento *	11 (3,9)	11 (4,1)
- Rechazo agudo tratado con anticuerpos	13 (4,6)	9 (3,3)

Eficacia - variable compuesta de rechazo: episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (≥ grado 3A de la ISHLT), rechazo agudo (RA) asociado con compromiso hemodinámico (CH), pérdida del injerto/retrasplante, muerte o pérdida de paciente durante el seguimiento.

* Pérdida de paciente durante el seguimiento para criterio de valoración relevante (primario o secundario).

La mayor mortalidad en el grupo de Certican® frente al grupo del MMF se explica básicamente por infecciones en los 3 primeros meses en el sub-grupo de pacientes que recibieron Certican® y una terapia de inducción con timoglobulina. La incidencia particularmente más elevada de infecciones graves en el período de 3 meses entre los pacientes del sub-grupo tratado con Certican® y la timoglobulina, con respecto a los que recibieron el MMF, parece indicar una mayor potencia inmunodepresora. La diferencia de mortalidad en el sub-grupo de la timoglobulina, que fue particularmente evidente entre los pacientes hospitalizados con asistencia ventricular izquierda con un dispositivo antes del trasplante, sugiere que estos pacientes eran mucho más vulnerables a las complicaciones de las infecciones.

Se realizaron ecografías intravasculares (IVUS) en un sub-conjunto de pacientes a fin de investigar los cambios del espesor de la íntima posteriores al trasplante (diferencia entre el valor inicial medido en los 3 meses posteriores al trasplante y el valor medido después de 12 meses), en un segmento de la arteria coronaria anterior izquierda descendente. La Tabla 3 describe las variaciones del espesor máximo de la íntima así como la proporción de pacientes con vasculopatía del aloinjerto cardíaco (definida como un aumento ≥ 0,5 mm del espesor máximo de la íntima).

[Signature]
 Luciana Beien Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
 IF-2019-00211700-AR-NDGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado



Tabla 8 Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) a los 12 meses frente al valor inicial, e incidencia de vasculopatía del aloinjerto en función de la presencia o ausencia de enfermedad del donante y por tratamiento (población con ecografías intravasculares – análisis realizado a los 12 meses)

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

La ecografía intravascular inicial se realizó hasta el Día 105.

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

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

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

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

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


 Luciana Belen Villalba
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
 Novartis Argentina S.A.
 C.A.B. 2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apudada
 Página 146 de 337



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

La proteinuria, expresada como el cociente de proteinuria/creatininuria medida en muestras de orina puntuales, tendió a ser más elevada en los pacientes tratados con Certican®. Se observaron valores sub-nefróticos en el 22% de los pacientes tratados con Certican®, frente al 8,6% con el MMF. También se observaron valores nefróticos (0,8%) en 2 pacientes de cada grupo de tratamiento.

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

Trasplante hepático

En el estudio Fase III, de trasplante hepático en adulto (H2304), se administró tacrolimus en exposición reducida y 1,0 mg/día de Certican® a pacientes HCV+ y HCV-, con la dosis inicial de Certican® comenzando aproximadamente 4 semanas luego del trasplante y fue investigado versus la exposición estándar a tacrolimus hasta 24 meses (estudio central) y por un periodo de extensión adicional de 12 meses hasta 36 meses posteriores al trasplante. La dosis de Certican® fue ajustada para mantener la concentración plasmática mínima deseada de everolimus entre 3-8 ng/mL para el grupo con Certican® + exposición reducida a tacrolimus. La media de las concentraciones mínimas de everolimus estuvieron dentro del rango deseado en todos los puntos que van desde 3,4 a 6,3 ng/mL en el grupo de Certican® + exposición reducida a tacrolimus. Las dosis de tacrolimus fueron posteriormente ajustadas para conseguir la concentración mínima deseada entre 3 a 5 ng/mL, a 12 meses en el grupo de Certican® + exposición reducida a tacrolimus.

El objetivo primario del estudio fue comparar la tasa de falta de eficacia, definida como el criterio compuesto de rechazos agudos tratados confirmados por biopsia, pérdida del injerto o muerte en la rama de minimización temprana de tacrolimus, facilitada con la introducción de Certican® comenzando aproximadamente 4 semanas después del trasplante hepático, a exposiciones estándares de tacrolimus, a 12 meses.

En resumen, en el análisis efectuado a los 12 meses, la incidencia del criterio compuesto (rechazo agudo tratado confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte) fue menor en el grupo Certican® + exposición reducida a tacrolimus (6,7%) comparado con el grupo control de tacrolimus (9,7%) (ver "Tabla 9"). La diferencia estimada entre Certican® + exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control fue -3,0% con 97,5% IC: (-8,7 a 2,6%). En cuanto a las tasas de pérdida de injerto y casos fatales el grupo Certican® + exposición reducida a tacrolimus no fue inferior en comparación con el grupo control de tacrolimus, indicando que no aumenta el riesgo de mortalidad en esta población. Se observó una reducción estadísticamente significativa de rechazo agudo en el grupo Certican® + exposición reducida a tacrolimus (3,7%) comparada

ORIGINAL



con el grupo control de tacrolimus (10,7%) (ver "Tabla 9"). Los resultados fueron similares entre pacientes HCV+ y HCV-.

Tabla 9 Estudio H2304: Comparación entre grupos de tratamiento para los criterios primarios de eficacia (población ITT-12 y 24 meses de análisis), según Kaplan Meier (KM).

Estadístico	EVR+ TAC red:		TAC de comp.	
	n=245		n=243	
	12 meses	24 meses	12 meses	24 meses
Número de criterios compuestos de falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) desde la aleatorización hasta 12 y 24 meses	16	24	23	29
Estimación KM del porcentaje de incidencia de la falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) a los 12 y 24 meses	6,70%	10,30%	9,70%	12,50%
Diferencia entre las estimaciones KM (frente al grupo control)	-3,00%	-2,20%		
IC (del 97,5%) de la diferencia	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Valor de p de la prueba de la Z (TAC en exposición reducida - grupo control = 0) (prueba de ausencia de diferencia)	0,23	0,452		
Valor de p* de la prueba de la Z (TAC en exposición reducida - grupo control ≥ 0,12) (prueba de ausencia de inferioridad)	<0,001	<0,001		

1. RAPBt = Rechazo agudo probado con biopsia y tratado. Los laboratorios locales acostumbran definir RAPBt.
2. * El valor p de la prueba Z de no inferioridad (margen de no inferioridad= 12%) es para una prueba unilateral y fue comparado con nivel de significancia estadística de 0,0125.
3. En la estimación de Kaplan-Meier, el censo diario para pacientes sin eventos es el último día de contacto.

L. A. Cep
 Luciana Bujón Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Jimirtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderada

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

Tabla 10 Estudio H2304: comparación entre los grupos de tratamiento para las casas de incidencia de los criterios de eficacia secundarios (población ITT-12 y 24 meses de análisis).

Criterios de eficacia	EVR/TAC en exposición reducida N=245 n (%)	TAC Control N=243 n (%)	Diferencial de riesgo (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)	0,6605
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)	0,7012
RA				
12 meses	9 (3,7)	26 (10,7)	-7,0 (-11,6; -2,5)	0,0026
24 meses	11 (4,8)	28 (12,4)	-7,6 (-13,5; -1,7)	0,0039
ARt				
12 meses	6 (2,4)	17 (7,0)	-4,5 (-8,3; -0,8)	0,0178
24 meses	8 (3,5)	17 (7,2)	-3,7 (-8,3; 1,0)	0,0765
RACB				
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)	0,0100
RACBt				
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)	0,2031
RA subclínico*				
12 meses	1 (0,4)	5 (2,1)	-1,6 (-10,6; 7,3)	0,1216
24 meses	3 (1,4)	7 (3,5)	-2,1 (-5,6; 1,3)	0,1640

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

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

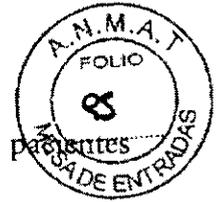
3. *Diferencias en el riesgo de 95% para datos a 12 meses y 97,5% para datos a 24 meses.

4. Para esta variable se usó un intervalo de confianza exacto y una prueba exacta de Fisher bilateral. Para las demás se usó un intervalo de confianza asintótico y una prueba de Chi cuadrado de Pearson.

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

Extensión-Resultados de eficacia primaria a 36 meses

De un total de 231 pacientes que participaron de un estudio de extensión para Certican®+ exposición reducida a tacrolimus (n=106) y tacrolimus control (n=125), 84% y 86% de los pacientes completaron la medicación en estudio, 91% y 94% de los



pacientes completaron la fase en estudio y el 16% y 17% de los pacientes discontinuaron la medicación en estudio, respectivamente.

La incidencia de pacientes con eventos compuestos de falta de eficacia (RACBt, pérdida de injerto o muerte) a 36 meses desde la base de la extensión (24 meses) fue baja y similar entre los grupos de tratamiento a 1,9% (n=2), y 2,4% (n=3) en los grupos de Certican®+ exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control, respectivamente.

Para la población ITT (todos los pacientes aleatorizados en el estudio central), las estimaciones Kaplan -Meier del criterio de eficacia primaria compuesta (RACBt, pérdida de injerto o muerte) a 36 meses fue más bajo en el grupo Certican®+ exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control fue -3,2% (97,5% IC:-10,5%, 4,2%; valor p 0,3337).

Función Renal

La tabla 11 presenta la comparación de grupos de tratamiento para cambios en la filtración glomerular (l G)(MDRD4) (mL/min/1,73m²) desde la aleatorización (día 30) hasta 12, 24 y 36 meses para la población ITT. La filtración glomerular a 12 meses fue más elevada para Certican®+ exposición reducida a tacrolimus (80,6 mL/min/1,73m²) en comparación con tacrolimus control (70,3 mL/min/1,73m²) y una filtración glomerular más elevada también ha sido observada a través del estudio completo.

Tabla 11 Estudio H2304: Comparación entre grupos de tratamiento para TFGe (MDRD 4) (población ITT-12, 24 y 36 meses de análisis)

		Diferencial vs Control				
Tratamiento	N	LS promedio (SE)	LSM promedio (SE)	IC del 97,5%	Valor de p (1)	Valor de p (2)
EVR + TAC Red.						
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)	<0,001	<0,001
36 meses	106	-4,98 (2,06)	12,37 (2,66)	(6,38, 18,37)	<0,001	<0,001
TAC Control						
12 meses	243	-10,73 (1,54)				
24 meses	243	-14,60 (1,54)				
36 meses	125	-17,36 (1,88)				

[Handwritten Signature]
 Luciana Belén Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A. / Novartis Argentina S.A.
 IF-2019-00261700-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11821
 Apoc. 500

ORIGINAL



1. Cuadrados mínimos, el 97,5% intervalos de confianza, y p-valores son de un modelo ANCOVA que contiene el tratamiento del TFG y el estado de los factores, y TFG basal como covariable.
2. Reglas de imputación de valores faltantes de TFGe (MDRD4) al mes 12, 24 y 36: 1) utilizar el último valor disponible antes de la aleatorización de los pacientes con TFG, no después de la aleatorización; 2) utilizar el valor mínimo entre la aleatorización y el mes 6 si el último valor que se observa entre la aleatorización en el mes 6 o luego 3) utilizar el valor mínimo entre 6 meses y 12 meses si el último valor que se observa en el mes 6 o luego 4) usar el valor mínimo entre el mes 12 y mes 24 si el último valor se observa en el mes 12 o luego 5) usar el valor mínimo entre el mes 24 y el mes 36 si se observa el último valor en el mes 26 o luego 6) Usar 15 mL/min/1,73m² si el paciente estaba en diálisis después de la aleatorización.
3. Valor de P (1): ensayo de no inferioridad con margen de NI = -6 mL/min/1,73m², y un nivel de significancia de 0,0125, unilateral.
4. Valor de P (2): prueba de superioridad con grados de significación bilaterales de 0,025.

Se observó significancia estadística entre las diferencias de ambos grupos de tratamiento (Certican® + exposición reducida a tacrolimus vs. tacrolimus control) a favor de Certican® + exposición reducida a tacrolimus para la media de la TFG desde la semana 6 hasta el mes 36 (incluyendo un criterio en estudio y uno en tratamiento). Durante la aleatorización, la tasa de FG fue 85,0 y 78,0 mL/min/1,73 m² para los grupos de Certican® + exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control, respectivamente. Al mes 36, la diferencia en la media de la tasa de FG entre Certican® + exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control fue de 15,2 mL/min/1,73 m². La media de la tasa de filtración glomerular al mes 36 fue 78,7 y 63,5 mL/min/1,73 m² para los grupos Certican® + exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control, respectivamente.

Datos sobre toxicidad preclínica

Se ha determinado la toxicidad preclínica del everolimus en ratones, ratas, minicerdos, monos y conejos. En diversas especies los órganos que se vieron más afectados fueron los órganos reproductores de las hembras y de los machos (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina), y los pulmones (aumento de los macrófagos alveolares) y oculares (opacidades de la línea de sutura anterior lenticular) sólo en las ratas. Tanto en la rata como en el ratón se observaron cambios mínimos en el riñón: en la rata una exacerbación de la lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular y, en el ratón, una exacerbación de las lesiones subyacentes. No se han observado signos de toxicidad renal ni en los monos ni en los minicerdos.

Las enfermedades subyacentes de aparición espontánea (miocarditis crónica en las ratas, infección por el virus Coxsackie en el plasma y el corazón de los monos, infestación coccidial del tubo digestivo de los minicerdos, lesiones cutáneas en los ratones y los monos) parecían exacerbarse espontáneamente con la administración de everolimus. Estos hallazgos se observaron generalmente con concentraciones de exposición sistémica situadas dentro o por encima del intervalo de exposiciones terapéuticas, con la excepción de los hallazgos en ratas, que ocurrieron por debajo de la exposición terapéutica, y ello debido a la elevada distribución tisular.

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

ORIGINAL



En un estudio de la fecundidad de ratas macho, las dosis iguales o superiores a 5 mg/Kg afectaron la morfología del testículo y las dosis de 5 mg/Kg que se encuentran dentro del rango de exposición terapéutica produjeron una menor motilidad de espermatozoides, una reducción del número de cabezas de espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona, lo cual provocó una disminución de la fecundidad de los machos. Sin embargo, hubo signos de reversión. Los estudios de genotoxicidad en que se han tenido en cuenta todos los criterios de valoración importantes no indicaron signos de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus a ratones y a ratas durante un máximo de 2 años no indicó capacidad carcinógena alguna incluso en las dosis más elevadas, que correspondían, respectivamente, a 8,6 y 0,3 veces la exposición clínica estimada.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante de riñón y corazón

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg 2 veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante.

Trasplante de hígado

Para la población de pacientes con trasplante hepático, se recomienda una dosis de 1,0 mg 2 veces al día con la dosis inicial aproximadamente 4 semanas luego del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplante renal, la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia fue significativamente mayor que en pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que estos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas de Certican® para conseguir una eficacia similar a la observada con la dosis recomendada para adultos de otras razas (ver "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.

Pacientes pediátricos (menores a 18 años de edad)

P. A. Carl
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asesoría Regulatoria
IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Aprobado

ORIGINAL



- 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 (ver "Farmacocinética").

Pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad)

- Es escasa la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad.
- No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65-70 años y adultos más jóvenes (ver "Farmacocinética")

Insuficiencia renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (ver "Farmacocinética").

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones plasmáticas mínimas (C₀) de everolimus. En los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente dos tercios de la dosis normal.

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh) la dosis debe reducirse aproximadamente a la mitad de la dosis normal. En los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis debe reducirse por lo menos a la mitad de la dosis normal.

Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del monitoreo terapéutico de la droga (ver "Farmacocinética").

Modo de administración

Certican® debe tomarse únicamente por vía oral.

La dosis diaria de Certican® deben siempre administrarse oralmente en dos dosis divididas.

Certican® deberá consistentemente administrarse con o sin alimentos (Ver "Farmacocinética") y en el mismo momento que ciclosporina para microemulsión o tacrolimus (ver "Monitoreo terapéutico de la droga").

Los pacientes que reciben Certican® pueden requerir un ajuste de la dosis basado en los niveles plasmáticos alcanzados, tolerabilidad, respuesta individual, cambios en la medicación concomitante y en la situación clínica del paciente. El ajuste de dosis puede realizarse en intervalos de 4 a 5 días (ver "Monitoreo terapéutico de la droga").

Los comprimidos de Certican® deben tragarse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de usarlos.

Monitoreo terapéutico de la droga

Certican® tiene un índice terapéutico estrecho lo que puede requerir el ajuste de dosis para mantener la respuesta terapéutica.

[Firma]
Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Argentin S.A.
IF-201900211700-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Ago 2010
Página 153 de 337



ORIGINAL

Se recomienda el monitoreo rutinario de la concentración de Certican® en sangre. Basándose en el análisis de la exposición-eficacia y la exposición-seguridad, se ha hallado que los pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas mínimas (C0) de everolimus $\geq 3,0$ ng/ml. presentan una incidencia menor de rechazo agudo confirmado por biopsia en el trasplante renal, cardíaco y hepático, que los pacientes cuyas concentraciones plasmáticas mínimas (C0) se encuentran por debajo de 3,0 ng/mL. El límite superior del rango terapéutico recomendado es 8 ng/mL. No se han estudiado los efectos de una exposición superior a 12 ng/mL. Estos intervalos de concentración recomendados para everolimus se basan en métodos cromatográficos.

Es particularmente importante vigilar las concentraciones de everolimus en sangre en los pacientes con insuficiencia hepática, durante la administración concomitante de potentes inductores o inhibidores de CYP3A4, cuando se cambia de forma farmacéutica y/o si se reduce significativamente la dosis de ciclosporina (ver "Interacciones"). Las concentraciones de everolimus podrían ser ligeramente menores luego de la administración de comprimidos dispersables.

En teoría, los ajustes de la dosis de Certican® deben basarse en las concentraciones plasmáticas mínimas (C0) obtenidas >4-5 días después del cambio de dosis previo. Dado que existe una interacción de la ciclosporina con everolimus, los niveles de everolimus podrían disminuir si se reduce significativamente la exposición a la ciclosporina (por ejemplo, si la concentración plasmática mínima (C0) es inferior a 50 ng/mL).

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante renal

Certican® no se debe utilizar de forma prolongada en asociación con dosis completa de ciclosporina. La disminución de la exposición a la ciclosporina en los pacientes con un trasplante renal tratados con Certican® mejora la función renal. Basados en la experiencia obtenida en el estudio 2309, la reducción de la exposición a la ciclosporina debe iniciarse inmediatamente después del trasplante manteniendo las concentraciones plasmáticas mínimas dentro de los siguientes intervalos recomendados.

Tabla 13 Trasplante renal: Intervalos recomendados para las concentraciones plasmáticas mínimas de ciclosporina

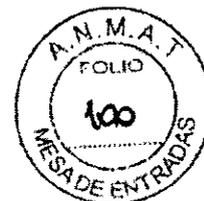
Ciclosporina C0 deseada (ng/mL)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos de Certican®	00-200	75-150	50-100	25-50

(Las concentraciones medidas figuran en la sección "Farmacodinamia").

Antes de reducir la dosis de ciclosporina se debe asegurar que las concentraciones plasmáticas mínimas de everolimus en el estado estacionario (C0) sean iguales o superiores a 3 ng/mL.

Existen datos limitados respecto de la administración de Certican® con concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) inferiores a 50 ng/mL o con niveles C2 inferiores a 350 ng/mL, en la fase de mantenimiento. Si el paciente no puede tolerar la reducción de la exposición a la ciclosporina, se debe reconsiderar la continuación del uso de Certican®.

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 154 de 337



Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante cardíaco

En los pacientes con un trasplante cardíaco en el período de mantenimiento se debe reducir la dosis de ciclosporina para microemulsión, comenzando un mes después del trasplante, según tolerancia, con el objeto de mejorar la función renal. Si el trastorno de la función renal es progresivo o si la depuración de creatinina calculada es <60 mL/min, se debe ajustar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411 y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican® junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Tabla 14 Trasplante cardíaco: Intervalos recomendados para las concentraciones plasmáticas mínimas de ciclosporina.

Ciclosporina Co deseada (ng/mL)	Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupos Certican®	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

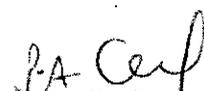
(Las concentraciones medidas figuran en la sección "Farmacodinamia").

Antes de disminuir la dosis de ciclosporina se debe corroborar que las concentraciones plasmáticas mínimas de everolimus en el estado estacionario (C0) son iguales o superiores a 3 ng/mL.

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

Dosis de tacrolimus recomendada en trasplante hepático

En los pacientes con trasplante hepático la exposición a tacrolimus debe reducirse para eliminar la toxicidad renal asociada a calcineurina. La dosis de tacrolimus debe reducirse comenzando aproximadamente 3 semanas luego del inicio de la administración en combinación con Certican®, según los niveles deseados de tacrolimus: 3-5 ng/mL. Certican® junto con dosis completas de tacrolimus no ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados.


Luciana Belón Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

CONTRAINDICACIONES

ORIGINAL



Certican® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everolimus, sirolimus o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS

El tratamiento con Certican® sólo debe ser prescripto por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos y con acceso al monitoreo de everolimus en sangre.

PRECAUCIONES

Manejo de la inmunosupresión

Existen datos limitados sobre el uso de Certican® sin inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolimus). Se observó un aumento del riesgo de rechazo agudo en los pacientes que interrumpieron la administración del ICN en comparación con los que seguían la administración del ICN.

En los ensayos clínicos, Certican® se ha administrado concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrolimus, basiliximab y corticosteroides. No se han investigado adecuadamente los efectos del uso de Certican® en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Certican® no se ha sido adecuadamente estudiado en pacientes con alto riesgo inmunológico.

Asociación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda precaución al asociar la inducción con timoglobulina (globulina antitímocítica de conejo) junto con el régimen a base de Certican®/ciclosporina/esteroides. En un ensayo clínico efectuado en receptores de trasplante de corazón (estudio A2310, ver "Farmacodinamia"), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los 3 meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes en quienes la inducción con globulina antitímocítica de conejo se había asociado con Certican®/ corticosteroides / ciclosporina, usando las concentraciones plasmáticas recomendadas para el trasplante de corazón (que son mayores que para el trasplante de riñón). Esto dio lugar a una mayor mortalidad entre los pacientes hospitalizados que habían requerido una asistencia ventricular mediante un dispositivo antes del trasplante, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a un aumento de la inmunodepresión. **Infecciones graves y oportunistas**

Los pacientes tratados con inmunosupresores, lo cual incluye a Certican®, están más expuestos a las infecciones, en especial las causadas por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus y protozoarios). En los pacientes tratados con Certican® se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales (ver "Reacciones adversas"). Entre las condiciones oportunistas a las cuales los pacientes inmunosuprimidos pueden

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado



ORIGINAL

ser vulnerables están las infecciones por poliovirus que incluye a la nefropatía asociada al virus BK la cual puede llevar a la pérdida del injerto y la potencialmente fatal leucoencefalopatía progresiva múltiple asociada al virus JC (LMP). Estas infecciones, frecuentemente relacionadas a la carga inmunosupresora total, deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal y síntomas neurológicos.

En los ensayos clínicos con Certican®, se administró profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) se recomendó la profilaxis para Citomegalovirus (CMV) luego del trasplante, en particular en los pacientes con alto riesgo de infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones plasmáticas mínimas de everolimus (C0) y se recomienda el ajuste de dosis de everolimus en los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Interacción con potentes inhibidores/inductores de CYP3A4

No se recomienda la co-administración con inhibidores potentes (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, rifabutin) de CYP3A4, salvo si el beneficio supera el riesgo.

Se recomienda el monitoreo de las concentraciones plasmáticas mínimas de everolimus (C0) cuando se administren concomitantemente inductores o inhibidores de CYP3A4 y después de su discontinuación (ver "Interacciones").

Linfomas y otras neoplasias

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor, incluido Certican®, presentan mayor riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias, en especial cutáneas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un medicamento en especial. Se debe monitorear regularmente a los pacientes para detectar la aparición de neoplasias cutáneas y se les aconsejará que minimicen la exposición a los rayos ultravioletas y a la luz solar, y que utilicen filtros solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de Certican® con ciclosporina para microemulsión o tacrolimus en pacientes trasplantados se ha asociado con un aumento del colesterol y los triglicéridos y puede requerir tratamiento. Se debe controlar la hiperlipidemia en los pacientes tratados con Certican® y, en caso necesario, se debe tratar con agentes hipolipemiantes y se deben realizar los ajustes alimentarios adecuados (ver "Interacciones"). Se debe considerar la razón riesgo/beneficio en los pacientes con hiperlipidemia establecida antes de iniciar un régimen de inmunosupresión que incluya Certican®. Análogamente, se reevaluará el riesgo/beneficio de la continuación de la terapia con Certican® en los pacientes con hiperlipidemia grave refractaria.


Luciana Belén Vallejo
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios

IF-2019-00211700-APN: DGA#ANMAT
ApoDERADO

ORIGINAL



Los pacientes tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un inhibidor de la calcineurina deberán ser monitoreados por la posibilidad de que desarrollen rhabdomiólisis y otros efectos adversos como los descritos en los respectivos prospectos (ver "Interacciones").

Angioedema

Certican® ha sido asociado con el desarrollo de angioedema. En la mayoría de los casos los pacientes estaban recibiendo inhibidores ACE (Enzima convertidora de angiotensina) como co-medicación.

Everolimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

El uso de Certican® en trasplante renal y cardíaco con la dosis completa de ciclosporina eleva el riesgo de disfunción renal. Para evitar esto es necesario reducir la dosis de la ciclosporina cuando se asocia con Certican®. En pacientes con concentraciones elevadas de creatinina plasmática debe considerarse un ajuste apropiado del régimen inmunosupresor, en particular, la reducción de la dosis de ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático se halló que Certican® con exposición reducida de tacrolimus no empeoró la función renal en comparación con la exposición estándar de tacrolimus.

Se recomienda el control regular de la función renal en todos los pacientes. Se debe ser especialmente cauto cuando se co-administren otros medicamentos con efecto perjudicial conocido sobre la función renal.

Proteinuria

El uso de Certican® con inhibidores de calcineurina en pacientes trasplantados se ha asociado con aumento de la proteinuria. El riesgo se incrementa con niveles elevados de everolimus.

En los pacientes trasplantados renales con proteinuria leve mientras que están con terapia inmunosupresora incluyendo un ICN ha habido reportes de empeoramiento de la proteinuria cuando el ICN es reemplazado por Certican®. Este hecho revierte cuando se interrumpe el tratamiento con Certican® y se reintroduce el ICN. La seguridad y eficacia de la sustitución de un ICN por Certican® en tales pacientes no se ha establecido.

Los pacientes que reciben Certican® deben ser monitoreados para la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal

Se ha reportado un aumento del riesgo de trombosis de la arteria o vena renal, que resulta en pérdida del injerto, sobre todo en los primeros 30 días post trasplante.

Complicaciones de la cicatrización

Certican®, como otros inhibidores mTOR, puede afectar la cicatrización de las heridas aumentando las complicaciones después del trasplante como la dehiscencia de la herida, acumulación de líquidos, e infección de la herida que requiere cirugía adicional. El linfocele es la complicación más frecuentemente reportada, este evento en los pacientes trasplantados renales tiende a ser más frecuente en los pacientes con mayor

Farm. Sergio Imrtzian
IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



índice de masa corporal. La frecuencia de derrame pericárdico y pleural incrementada en los trasplantados cardíacos y la frecuencia de hernia incisional esta incrementada en los trasplantados hepáticos.

Trastornos microangiopáticos trombóticos

La administración concomitante de Certican® con inhibidores de la calcineurina (ICN) puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico inducido por ICN, Púrpura trombótica trombocitopénica y microangiopatía trombótica.

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis no infecciosa

Casos de enfermedad pulmonar intersticial, que implican inflamación pulmonar intraparenquimatosa (neumonitis) y/o fibrosis de etiología no infecciosa, algunos fatales, se han producido en pacientes que recibieron rapamicinas y sus derivados, incluyendo Certican®.

En los pacientes que se presentan con síntomas de neumonía infecciosa que no responde al tratamiento con antibióticos se debe considerar el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), luego de haber descartado causas infecciosas, neoplasias y otras causas ajenas a las drogas (no farmacológicas) a través de estudios apropiados. Generalmente, la condición se resuelve después de discontinuar Certican® y/o añadiendo glucocorticoides. De todas formas, han ocurrido casos fatales.

Diabetes mellitus de reciente comienzo

Se ha mostrado que Certican® aumenta el riesgo de diabetes mellitus de reciente comienzo después del trasplante. Las concentraciones de glucemia deben ser monitoreadas de cerca en los pacientes tratados con Certican®.

Infertilidad en los hombres

Hay reportes en la literatura de azoospermia reversible y oligospermia en pacientes tratados con inhibidores mTOR. Los estudios preclínicos toxicológicos han mostrado que everolimus puede reducir la fertilidad masculina y debe ser esto considerado un riesgo potencial en el tratamiento prolongado con Certican®.

Riesgo de intolerancia : los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, grave de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben recibir este medicamento.

Interacciones

Certican® es metabolizado principalmente por CYP3A4 en el hígado y, en menor grado, en la pared intestinal. También es un sustrato de la bomba de eflujo de fármacos, la glicoproteína P (PgP). Por consiguiente, la absorción y la ulterior

P.A. C. Valieri
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
 IF-2019-00214-700-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Aprobado

ORIGINAL



eliminación del everolimus absorbido en la circulación general pueden verse influidas por drogas que afecten a CYP3A4 y/o PgP.

Interacciones observadas, no recomendadas, resultantes del uso concomitante

Rifampicina (inductor de CYP3A4):

El tratamiento previo de individuos sanos con dosis múltiples de rifampicina seguido de una dosis única de Certican® aumenta casi 3 veces la depuración de everolimus y disminuye 58% la C_{náx} y 63% el ABC. No se recomienda su asociación con rifampicina (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4):

El tratamiento previo de individuos sanos con dosis múltiple de ketoconazol seguido por una dosis única de Certican® aumentó 3,9 veces la C_{max} y 15 veces el ABC de everolimus (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Interacciones anticipadas, no recomendadas, resultantes del uso concomitante

Inhibidores potentes, inductores de CYP3A4

No se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores potentes e inductores de CYP3A4 (p. ej. itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, y/o rifampicina, rifabutina) (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Interacciones observadas a ser consideradas

Interacciones que afectan al uso de Certican®:

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/PgP):

La biodisponibilidad de everolimus aumenta significativamente con la co-administración de ciclosporina. En un estudio con dosis única en individuos sanos, la administración de ciclosporina para microemulsión produjo un aumento de 168% en el ABC de everolimus (rango, 46% a 365%) y de 82% en la C_{max} (rango, 25% a 158%) en comparación con la administración de everolimus solo. Si se modifica la dosis de ciclosporina podría ser necesario el ajuste de la dosis de everolimus (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Eritromicina (inhibidor de CYP3A4):

El tratamiento previo de individuos sanos con eritromicina en dosis múltiple seguido de una dosis única de Certican® incrementó 2 veces la C_{max} y 4,4 veces el ABC de everolimus.

Verapamilo (inhibidor de CYP3A4):

El tratamiento previo de individuos sanos con dosis múltiples de verapamilo seguido de una dosis única de Certican® incrementó 2,3 veces la C_{max} y 3,5 veces el ABC de everolimus.

Luciana Beren Vellozo
Representante Local
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
IF-20.19-0021.1700-APN-DGA#ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11521
Apostrado



ORIGINAL

Interacciones que resultan en efectos sobre otros fármacos

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/PgP):

Certican® tuvo sólo una influencia clínicamente menor sobre la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal y cardíaco tratados con ciclosporina para microemulsión.

Octreotide:

La administración concomitante de everolimus con octreotide depot aumentó la C_{min} de octreotide con una relación media geométrica (everolimus / placebo) de 1,47 veces.

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

La administración de una dosis única de Certican® con atorvastatina o pravastatina a individuos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everolimus, ni tampoco la biorreactividad plasmática total de la HMG-CoA reductasa en un grado clínicamente relevante. No obstante, estos resultados no pueden extrapolarse a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Se debe controlar si los pacientes presentan manifestaciones de rabdomiolisis u otros eventos adversos descritos en el prospecto de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Midazolam (sustrato de CYP3A4):

En un estudio de interacción cruzada, de 2 períodos y secuencia fija, 25 individuos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam en el período 1. En el período 2, recibieron everolimus de 10 mg 1 vez al día durante 5 días y una única dosis de 4 mg de midazolam con la última dosis de everolimus. La C_{max} de midazolam aumentó 1,25 veces (IC 90%, 1,14 a 1,37) y el aumento del ABC inferior fue de 1,30 veces (1,22-1,39). La vida media del midazolam era inalterable. Este estudio indicó que el everolimus es un inhibidor débil de CYP3A4.

Interacciones anticipadas a ser consideradas

Interacciones que afectan al uso de Certican®:

Inductores moderados de CYP3A4

Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de everolimus y disminuir las concentraciones de este fármaco en sangre (por ejemplo, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivantes (por ejemplo carbamazepina), fenobarbital, difenilhidantoína; drogas anti-VIH (por ejemplo efavirenz, nevirapina)).

Inhibidores moderados de CYP3A4

Luciana Belón Vallejo
FARMACIA LEGAL
Novartis Argentina S.A.
Fanni Sergio Imutzián
Codirector Técnico
Asesor
IF-2019-00211700-ARN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



Los inhibidores moderados de CYP3A4 y PgP pueden aumentar las concentraciones de everolimus en sangre (por ejemplo, agentes antimicóticos: fluconazol; bloqueantes de los canales de calcio: nicardipina, diltiazem; inhibidores de proteasa: nelfinavir, indinavir, amprenavir).

Inhibidores de PgP

Los inhibidores de PgP pueden reducir el flujo de everolimus de las células intestinales y aumentar las concentraciones plasmáticas de everolimus.

Sustratos de CYP3A4: CYP2D6

In vitro, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y CYP2D6, potencialmente capaz de aumentar las concentraciones de las drogas eliminadas por estas enzimas. Por ello debe tenerse cuidado cuando se administre everolimus asociado con sustratos de CYP3A4 y CYP2D6 de estrecho índice terapéutico. Todos los estudios de interacciones in vivo se realizaron sin la administración de ciclosporina concomitante.

Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas y por ello las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con Certican®. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas.

Interacciones con alimentos/bebidas

Pomelo:

El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la PgP y por eso deben evitarse.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

Resumen del Riesgo

No existen datos adecuados sobre el uso de Certican® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos sobre la reproducción, que incluyen embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Se debe evitar la administración de Certican® a mujeres embarazadas, a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo eventual para el feto.

Datos en animales

En las ratas, everolimus atravesó la placenta y causó toxicidad. Everolimus causó toxicidad embrionaria / fetal que se manifestó en forma de muerte, reducción de peso de los fetos y en un aumento de la incidencia a las variaciones esqueléticas y malformaciones con una exposición sistémica por debajo de la exposición terapéutica.

ORIGINAL



en humanos. En los conejos, la toxicidad embrionaria se evidenció por un aumento de resorciones tardías a exposiciones sistémicas similares a aquellas en humanos.

Lactancia

Se desconoce si Certican® se excreta en la leche humana, pero en los estudios en animales, everolimus y/o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de ratas en periodo de lactancia. Por consiguiente, las mujeres que reciben Certican® no deben amamantar.

Fertilidad

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz cuando se encuentran en tratamiento con Certican® y por hasta 8 semanas luego de finalizar el tratamiento.

Infertilidad

Hay informes en la literatura de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de mTOR (ver "PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS", y "Datos de toxicidad pre-clínica")

En estudios llevados a cabo en ratas, la fertilidad femenina no se vio afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del Perfil de Seguridad

Certican® en combinación con ciclosporina fue estudiado en 5 estudios clínicos en pacientes trasplantados renales, en los que participaron 2497 pacientes en total (incluyendo dos estudios clínicos sin un grupo control que careciera de un medicamento distinto de Certican®), y 3 estudios clínicos en trasplantados cardíacos, en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones por intención de tratar; ver "Farmacodinamia").

Certican®, combinado con tacrolimus, fue estudiado en un estudio clínico que incluyó 719 pacientes trasplantados de hígado (población por intención de tratar; ver "farmacodinamia"). El perfil de seguridad general no fue diferente al de la experiencia con Certican® y de lo esperado en una población con trasplante hepático hasta 36 meses.

La ocurrencia de las reacciones adversas puede depender del grado y de la duración del régimen inmunosupresor. En los estudios clínicos, la combinación de Certican® con dosis completa de ciclosporina para microemulsión, fue observado un aumento de creatinina sérica más frecuentemente que en pacientes control. Los aumentos de creatinina fueron menos frecuentes y las medias y medianas de la creatininemia fueron más bajas en los clínicos en los que Certican® se administró con dosis reducidas de ciclosporina.

Con la excepción de la elevación de la creatinina plasmática, en los estudios que utilizaron una dosis menor de ciclosporina, el perfil de seguridad de Certican® fue similar al descrito en los tres estudios fundamentales en los que se administró la dosis

L. A. C.
Luziana Belén Vallejo
Representante Legal
IF-2019-00211-7007-ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 163 de 337

ORIGINAL



completa de ciclosporina, aunque la incidencia total de reacciones adversas fue más baja con dosis reducidas de ciclosporina (ver "Ensayos clínicos").

En estudios clínicos controlados en los que un total de 3256 pacientes recibieron Certican® en combinación con otros inmunosupresores y fueron monitoreados al menos durante 1 año, se desarrollaron neoplasias en el 3,1% de los pacientes, con 1,0% de neoplasias de piel y 0,6% que desarrollaron linfoma o desorden linfoproliferativo.

Resumen tabulado de reacciones adversas de estudios clínicos

La frecuencia de reacciones adversas listadas más abajo derivan del análisis de eventos adversos reportados durante 12 meses en estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados investigando el uso de Certican® en combinación con inhibidores de la calcineurina (ICN), y corticoides en pacientes trasplantados. Todos los ensayos clínicos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican®, a base de un ICN.

La Tabla 15 contiene reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Certican® observadas en estudios clínicos de Fase III, a menos que se especifique otra cosa, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III, comparando pacientes en regimenes de Certican® con pacientes que recibieron un tratamiento convencional distinto a Certican®, o la misma incidencia en caso de que el evento es conocido como una reacción adversa conocida del comparador (MPA en estudios de trasplante renal y de corazón) (ver "Farmacodinamia").

Las reacciones adversas que se registraron en los estudios clínicos se enumeran de acuerdo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órgano, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), infrecuentes (o poco frecuentes) (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10000, <1/1000) muy raras (< 1/10000).

Tabla 15 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

		Estudio Fase III experiencias por indicación.					
		Trasplante de riñón (Estudio A2309)		Trasplante de corazón (Estudio A2310)		Trasplante de hígado (Estudio H2304)	
Reacciones adversas	Frecuencia categoría	EVR ⁹	MPA ⁹	EVR	MPA	EVR + red	TAC ⁹
		1.5mg	regimen	1.5mg	regimen	EVR + red	TAC ⁹
		N=274	N=273	N=279	N=268	N=245	N=241
		(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

Infecciones e infestaciones

Luziana Balén Vallejo
 Representante Legal
 Novartis Argentina S.A.
P. A. Certican
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 ApK.000000

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



Estudio Fase III experiencias por indicación.							
Reacciones adversas	Frecuencia categoría	Trasplante de riñón (Estudio A2309)		Trasplante de corazón (Estudio A2310)		Trasplante de hígado (Estudio H2304)	
		EVR ² 1.5mg N=274 (100%)	MPA ⁴ regimen N=273 (100%)	EVR 1.5mg N=279 (100%)	MPA regimen N=268 (100%)	EVR + red TAC ³ N=245 (100%)	TAC ³ control N=241 (100%)
Infección (bacteriana, fúngica, viral)	Muy frecuentes	173 (63.1)	190 (69.6)	174 (62.4)	161 (60.1)	124 (50.6)	104 (43.2)
Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmonares (incluyendo neumonía)	Muy frecuentes ¹	20 (7.3)	15 (5.5)	36 (12.9)	32 (11.9)	14 (5.7)	14 (5.8)
Infecciones de las vías respiratorias superiores	Muy frecuentes	68 (24.8)	76 (27.8)	51 (18.3)	63 (23.5)	38 (15.5)	32 (13.3)
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuentes ²	68 (24.8)	66 (24.2)	22 (7.9)	22 (8.2)	21 (8.6)	11 (4.6)
Sepsis	Frecuentes	10 (3.6)	9 (3.3)	17 (6.1)	7 (2.6)	11 (4.5)	8 (3.3)
Infección de heridas	Frecuentes	6 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	8 (3.3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuentes	4 (1.5)	7 (2.6)	12 (4.3)	8 (3.0)	5 (2.0)	11 (4.6)
Neoplasias cutáneas, malignas y no especificadas	Frecuentes	3 (1.1)	6 (2.2)	5 (1.8)	2 (0.7)	0	3 (1.2)
Linfomas / trastornos linfoproliferativos postrasplante (PTLD)	Poco Frecuentes	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia/eritropenia	Muy frecuentes	72 (26.3)	71 (26.0)	117 (41.9)	88 (32.8)	23 (9.4)	22 (9.1)
Leucopenia	Muy frecuentes	15 (5.5)	44 (16.1)	44 (15.8)	94 (35.1)	35 (14.3)	17 (7.1)
Trombocitopenia	Muy frecuentes	8 (2.9)	6 (2.2)	31 (11.1)	29 (10.8)	14 (5.7)	5 (2.1)
Pancitopenia	Frecuentes	2 (0.7)	4 (1.5)	0	0	9 (3.7)	2 (0.8)
Microangiopatías trombóticas (incl. púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de uremia hemolítica)	Frecuentes	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	0	0
Trastornos endócrinos							
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Poco Frecuentes	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuentes	143 (52.2)	105 (38.5)	83 (29.7)	60 (22.4)	58 (23.7)	23 (9.5)

ORIGINAL



Estudio Fase III experiencias por indicación.							
Reacciones adversas	Frecuencia categoría	Trasplante de riñón (Estudio A2309)		Trasplante de corazón (Estudio A2310)		Trasplante de hígado (Estudio H2304)	
		EVR ^a 1.5mg N=274 (100%)	MPA ^b regimen N=273 (100%)	EVR 1.5mg N=279 (100%)	MPA regimen N=268 (100%)	EVR + red TAC ^c N=245 (100%)	TAC ^c control N=241 (100%)
Diabetes Mellitus de reciente comienzo	Muy frecuentes	58 (21.2)	68 (24.9)	53 (19.0)	52 (19.4)	28 (11.4)	29 (12.0)
Hipokalemia	Muy frecuentes	33 (12.0)	32 (11.7)	36 (12.9)	32 (11.9)	7 (2.9)	5 (2.1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuentes	47 (17.2)	43 (15.8)	75 (26.9)	54 (20.1)	14 (5.7)	19 (7.9)
Ansiedad	Muy frecuentes	26 (9.5)	19 (7.0)	42 (15.1)	32 (11.9)	11 (4.5)	4 (1.7)
Trastornos del sistema nervioso							
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	49 (17.9)	40 (14.7)	78 (28.0)	63 (23.5)	47 (19.2)	46 (19.1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuentes ³	1 (0.4)	1 (0.4)	111 (39.8)	74 (27.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
Taquicardia	Frecuentes	14 (5.1)	8 (2.9)	18 (6.5)	19 (7.1)	5 (2.0)	8 (3.3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuentes	89 (32.5)	89 (32.6)	129 (46.2)	127 (47.4)	44 (18.0)	38 (15.8)
Acontecimientos tromboembólicos venosos	Muy frecuentes	15 (5.5)	8 (2.9)	34 (12.2)	22 (8.2)	9 (3.7)	3 (1.2)
Epistaxis	Frecuentes	6 (2.2)	3 (1.1)	15 (5.4)	7 (2.6)	5 (2.0)	1 (0.4)
Linfocele	Frecuentes ⁴	21 (7.7)	16 (5.9)	12 (4.3)	6 (2.2)	0	1 (0.4)
Trombosis del injerto renal	Frecuentes	6 (2.2)	3 (1.1)	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuentes ¹	8 (2.9)	5 (1.8)	71 (25.4)	58 (21.6)	11 (4.5)	11 (4.6)
Tos	Muy frecuentes ¹	20 (7.3)	30 (11.0)	57 (20.4)	42 (15.7)	15 (6.1)	15 (6.2)
Disnea	Muy frecuentes ¹	20 (7.3)	24 (8.8)	47 (16.8)	43 (16.0)	15 (6.1)	12 (5.0)
enfermedad pulmonar intersticial	Poco Frecuentes ⁵	2 (0.7)	2 (0.7)	7 (2.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuentes	51 (18.6)	54 (19.8)	51 (18.3)	63 (23.5)	47 (19.2)	50 (20.7)
Náuseas	Muy frecuentes	81 (29.6)	86 (31.5)	58 (20.8)	71 (26.5)	33 (13.5)	28 (11.6)
Vómitos	Muy frecuentes	40 (14.6)	60 (22.0)	29 (10.7)	42 (15.7)	14 (5.7)	18 (7.5)

IF-2019-0021 1700-A-11521-ANMAT
 Farm. Sergio Imrtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Página 166 de 337

ORIGINAL



Estudio Fase III experiencias por indicación.

Reacciones adversas	Frecuencia categoría	Trasplante de riñón (Estudio A2309)		Trasplante de corazón (Estudio A2310)		Trasplante de hígado (Estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1.5mg N=274 (100%)	MPA ⁹ regimen N=273 (100%)	EVR 1.5mg N=279 (100%)	MPA regimen N=268 (100%)	EVR + red TAC ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ control N=241 (100%)
Dolor abdominal	Muy frecuentes	50 (18.2)	67 (24.5)	32 (11.5)	38 (14.2)	45 (18.4)	35 (14.5)
Dolor Orofaringeo	Frecuentes	14 (5.1)	10 (3.7)	17 (6.1)	10 (3.7)	13 (5.3)	5 (2.1)
Pancreatitis	Frecuentes	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Estomatitis/ulceración de la boca	Frecuentes	24 (8.8)	7 (2.6)	23 (8.2)	13 (4.9)	23 (9.4)	3 (1.2)
Trastornos hepato biliares							
Hepatitis no infecciosa	Poco Frecuentes	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	5 (2.1)
Ictericia	Poco Frecuentes	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)	5 (2.1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo							
Acné	Frecuentes	26 (9.5)	23 (8.4)	21 (7.5)	28 (10.4)	4 (1.6)	0
Angioedema	Frecuentes ⁶	11 (4.0)	10 (3.7)	14 (5.0)	7 (2.6)	3 (1.2)	3 (1.2)
Erupción	Frecuentes	13 (4.7)	17 (6.2)	15 (5.4)	17 (6.3)	9 (3.7)	9 (3.7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Mialgia	Frecuentes	15 (5.5)	10 (3.7)	20 (7.2)	18 (6.7)	7 (2.9)	4 (1.7)
Artralgia	Frecuentes	25 (9.1)	26 (9.5)	17 (6.1)	23 (8.6)	17 (6.9)	18 (7.5)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuentes ²	25 (9.1)	20 (7.3)	9 (3.2)	4 (1.5)	7 (2.9)	2 (0.8)
Necrosis tubular renal	Frecuentes ⁷	15 (5.5)	13 (4.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama							
Disfunción erectil	Frecuentes	10 (5.7)	5 (2.7)	15 (6.7)	7 (3.2)	3 (1.7)	5 (2.8)
Desórdenes generales y del sitio de administración							
Dolor	Muy frecuentes	27 (9.9)	27 (9.9)	43 (15.4)	33 (12.3)	8 (3.3)	10 (4.1)
Pirexia	Muy frecuentes	51 (18.6)	41 (15.0)	46 (16.9)	40 (14.9)	32 (13.1)	25 (10.4)
Edema periférico	Muy frecuentes	123 (44.9)	108 (39.6)	124 (44.4)	103 (38.4)	43 (17.6)	26 (10.8)

NOVAJIS S.A.
 Farm. Sergio Imitzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
 34
 Página 167 de 337



Estudio Fase III experiencias por indicación.							
Reacciones adversas	Frecuencia categoría	Trasplante de riñón (Estudio A2309)		Trasplante de corazón (Estudio A2310)		Trasplante de hígado (Estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1.5mg N=274 (100%)	MPA ⁹ regimen N=273 (100%)	EVR 1.5mg N=279 (100%)	MPA regimen N=268 (100%)	EVR + red TAC ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ control N=241 (100%)
Deterioro de Healing	Muy frecuentes	89 (32.5)	77 (28.2)	55 (19.7)	52 (19.4)	27 (11.0)	19 (7.9)
Hernia incisional	Frecuentes	5 (1.8)	3 (1.1)	9 (3.2)	4 (1.5)	17 (6.9)	13 (5.4)
Investigaciones							
Enzimas hepáticas anormales	Frecuentes ⁸	6 (2.2)	12 (4.4)	6 (2.2)	5 (1.9)	16 (6.5)	24 (10.0)

¹ frecuente en trasplantes de riñón y de hígado

² frecuente en trasplantes de corazón y de hígado

³ en trasplantes de corazón

⁴ en trasplantes de riñón y de corazón

⁵ la búsqueda basada en SMQ para la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) mostró una frecuencia de ILD en los ensayos clínicos como se presenta en la tabla 13. Esta amplia búsqueda también incluyó los casos que son causados por eventos relacionados, por ejemplo, por injecciones. La categoría de frecuencia dada aquí se deriva después de la revisión médica de los casos conocidos

⁶ sobre todo en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la ECA

⁷ en trasplantes de riñón

⁸ AST, ALT, GGT elevadas, las frecuencias dadas se derivan de la prueba de función hepática anormal PT, fueron examinados los niveles de enzimas a través de los estudios

⁹ EVR: Everolimus, MPA: micofenolato sódico, TAC: tacrolimus

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia post-comercialización con Certican® a través de los informes de casos espontáneos y los casos en la literatura. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto, se clasifican con frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las ADR se presentan en orden decreciente de gravedad.

Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Inartzián
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

ORIGINAL



Tabla 16 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y literatura (frecuencia desconocida).

Trastornos vasculares

Vasculitis leucocitoclástica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Proteinosis alveolar pulmonar

Trastornos de la piel y subcutáneos

Eritroderma

Sistema reproductivo y trastornos mamarios

Quistes ováricos

Información para profesionales médicos

El producto Certican® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes; promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios en animales, everolimus mostró bajo potencial de toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad grave después de la administración de una dosis oral única de 2000 mg/Kg (ensayo límite) a ratones o a ratas.

Los antecedentes de sobredosificación en seres humanos son muy escasos. Se ha notificado un único caso de ingestión accidental de 1,5 mg de everolimus en un niño de 2 años de edad sin que se observaran eventos adversos. Se han administrado dosis únicas de hasta 25 mg a pacientes trasplantados con tolerabilidad aceptable.

En todos los casos de sobredosificación se deben iniciar medidas generales de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

Manejar fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 50 y 60 comprimidos.

Luciana Belén
Representante
Novartis Argentina
Farm. Sergio Imrtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Córdoba, 2020. N° 14521
Aprobado

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



Especialidad medicinal: autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 51.576
®Marca Registrada

Elaborado por: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 05/Nov/2018
Tracking number: 2018-PSB/GLC-0947-s

Lupiano Belén Vallojo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
Firm: Sergio Imirtzian
Dir de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO CERTICAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 11:26:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 11:26:38 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CERTICAN® EVEROLIMUS

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar Certican®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada comprimido de Certican® de 0,25 mg contiene:

Everolimus.....0,25 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,025 mg; estearato de magnesio 0,400 mg;
monohidrato de lactosa 2,225 mg; hipromelosa 10,00 mg; crospovidona 16,00 mg;
lactosa anhidra 51,10 mg.

Cada comprimido de Certican® de 0,50 mg contiene:

Everolimus.....0,50 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,050 mg; estearato de magnesio 0,625 mg;
monohidrato de lactosa 4,450 mg; hipromelosa 20,00 mg; crospovidona 25,00 mg;
lactosa anhidra 74,375 mg.

Cada comprimido de Certican® de 0,75 mg contiene:

Everolimus.....0,75 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,075 mg; estearato de magnesio 0,938 mg;
monohidrato de lactosa 6,675 mg; hipromelosa 30,00 mg; crospovidona 37,50 mg;
lactosa anhidra 111,562 mg.

En este prospecto

¿Qué es Certican® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Certican®

Forma de utilizar Certican®

Posibles efectos adversos

Información para el profesional de la salud

¿Cómo conservar Certican®?

Presentaciones

P.A.C. S.A.
Diciena Belén Vainaja
Representante legal
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Córdoba, Tucumán M.N. 11521
Ayacucho

IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT



ORIGINAL

¿Qué es Certican® y para qué se utiliza?

¿Qué es Certican®?

Certican® pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inmunosupresores.

¿Para qué se utiliza Certican®?

Certican® se utiliza para ayudar a prevenir que su cuerpo rechace el trasplante de riñón, corazón o hígado. Certican® debe ser utilizado junto con otros medicamentos inmunosupresores, en particular con ciclosporina para microemulsión para el trasplante de riñón o corazón, o tacrolimus para el trasplante de hígado, y corticosteroides.

Monitoreo durante el tratamiento con Certican®

Los chequeos regulares con exámenes de sangre y orina son esenciales para su médico para evaluar el buen funcionamiento del órgano trasplantado, para detectar posibles efectos indeseables de los medicamentos, y adecuar las dosis para obtener el mejor tratamiento.

Los análisis de sangre permiten al médico medir los niveles de los medicamentos (everolimus, ciclosporina, tacrolimus), verificar la actividad renal y los niveles de azúcar y colesterol en la sangre.

La medición de las proteínas en una muestra de orina también ayuda al médico para evaluar la actividad del riñón.

Antes de tomar Certican®

Certican® sólo será recetado por un médico con experiencia en medicina de trasplantes. Siga cuidadosamente las instrucciones del médico. Éstas pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Certican®

• Si usted es alérgico (hipersensible) a everolimus, sirolimus o cualquiera de los otros componentes de Certican®.

Informe a su médico si usted sospecha que puede haber tenido una reacción alérgica a cualquiera de estos ingredientes en el pasado.

Tenga especial cuidado con Certican®

Si usted presenta:

- Hinchazón de la cara, labios, garganta o lengua, o dificultad repentina para respirar o tragar.
- Síntomas pulmonares/respiratorios persistentes o que empeoran, como tos, dificultad para respirar o sibilancias.
- Moretones en la piel sin causa aparente.
- Dolor, hernia, calor inusual, hinchazón o supuración en el sitio de la cirugía.
- Reducción repentina en la producción de orina, sobre todo si se acompaña de dolor donde se encuentra el riñón trasplantado.

Si esto le aplica a usted, **informe a su médico de inmediato.**

Los medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, como Certican®, reducen la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones. Es recomendable consultar a

ORIGINAL



su médico o un centro de trasplantes, en caso de fiebre, malestar general o síntomas locales, tales como tos, sensación de ardor al orinar, que son graves o persistentes durante varios días.

Los medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, como Certican®, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer, en particular de la piel y del sistema linfático. Por lo tanto, usted debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz UV, utilizando ropa protectora adecuada y aplicando frecuentemente un filtro solar con un factor de protección alto.

Si usted tiene cualquier problema de hígado, o ha tenido anteriormente una enfermedad que pueda haber afectado a su hígado, informe a su médico ya que puede ser necesario modificar la dosis que recibe de Certican®.

Muchos medicamentos pueden interactuar con Certican®. Por favor, informe a su médico sobre cualquier otro medicamento que esté recibiendo, especialmente si usted está tomando algún medicamento que contenga rifampicina, rifabutina o ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina o ritonavir.

Puede ser necesario modificar la dosis de Certican®.

Si usted necesita recibir una vacuna, busque primero el consejo de su médico.

Si experimenta síntomas respiratorios (p. ej., tos, dificultad para respirar y sibilancias), por favor informe a su médico. Su médico decidirá si es necesario, y cómo continuar el tratamiento con Certican®, y/o si usted necesita recibir otros medicamentos para resolver la situación.

Certican® puede reducir la calidad del espermatozoides en los hombres, reduciendo su capacidad de tener hijos. El efecto es generalmente reversible. Los pacientes varones que deseen tener hijos deben discutir su tratamiento con el médico.

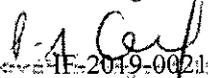
Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los que haya obtenido sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de Certican®.

En particular, debe informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos inmunosupresores distintos de ciclosporina para microemulsión, tacrolimus o corticoide.
- Antibióticos o medicamentos antifúngicos usados para tratar las infecciones, p. ej., eritromicina, claritromicina, telitromicina, ó fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol. Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis como la rifampicina o rifabutina.
- *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), un producto a base de hierbas que se utiliza para tratar la depresión y otras condiciones.
- Anticonvulsivantes como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.
- Antagonistas del calcio, como verapamilo, nicardipina, diltiazem, utilizados para tratar enfermedades del corazón o presión arterial alta.
- Inhibidores de la proteasa como nelfinavir, indinavir, amprenavir; medicamentos contra el HIV, como ritonavir, efavirenz, nevirapina, utilizados para tratar el SIDA.
- Midazolam, un medicamento utilizado para el tratamiento de las convulsiones agudas, o que se utiliza como sedante antes o durante la cirugía u otros procedimientos médicos.


Luciana Belón Vallejo
Nov 11 2019 00:21:13 700 CAPN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Urzuzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 248 de 337



- Octreotida, un medicamento utilizado para tratar la acromegalia, un trastorno hormonal raro que se produce en adultos de mediana edad.

Tomando Certican® con alimentos y bebidas

Tome Certican® consistentemente, ya sea con o sin comida. No tome Certican® con pomelo o jugo de pomelo, ya que puede interferir con ciertas enzimas del cuerpo que influyen en los efectos de Certican®.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Existe una experiencia limitada en la administración de Certican® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Existe una experiencia limitada en la administración de Certican® en pacientes de edad avanzada.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

- Certican® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que su médico le indique que sea claramente necesario. Si está embarazada o cree que puede estarlo, informe a su médico, quien hablará con usted sobre el riesgo potencial de tomar Certican® durante el embarazo.
- La lactancia debe interrumpirse en pacientes que toman Certican®.

Mujeres en edad fértil

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Certican® y hasta 8 semanas después de haberlo terminado. Si no está segura, o piensa que puede estar embarazada, consulte a su médico antes de tomar Certican®.

Fertilidad

Certican® puede tener un impacto en la fertilidad masculina.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Certican®

Si usted ha sido informado por su médico que padece intolerancia a ciertos azúcares (glucosa, galactosa, lactosa), consulte con su médico antes de tomar Certican®.

Certican® contiene lactosa.

¿Cómo tomar Certican®?

Su médico decidirá exactamente qué dosis de Certican® debe tomar y cuando debe ser tomado. Siga las instrucciones de su médico y no altere la dosis por su cuenta. No exceda la dosis recomendada.

Certican® es sólo para uso oral.

Luciana Belén Vallejo
Representante Legal
Novartis Argentina S.A.
P.A. Cert
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sandoz Int'l S.A.
Buenos Aires, Argentina
Calle Corrientes 1152
1152
Apuñadillo
IF 2019-002 del 700-APN-DGA#ANMAT



¿Cuánto Certican® tomar?

Trasplantes de riñón y le corazón

La dosis diaria recomendada en general es de 0,75 mg de Certican® 2 veces al día, tomado por la mañana y por la tarde, junto con ciclosporina para microemulsión.

La primera dosis de Certican® se dará tan pronto como sea posible después del trasplante.

Trasplantes de hígado

La dosis diaria general recomendada es de 1 mg de Certican® 2 veces al día, tomado por la mañana y por la tarde, junto con tacrolimus.

La primera dosis de Certican® se dará aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Su dosis puede ser ajustada en función del nivel de Certican® en la sangre y los signos clínicos. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre periódicos para medir los niveles de Certican®.

Forma de utilizar Certican®

Certican® se puede tomar con o sin alimentos, pero debe tomarse siempre con los alimentos, o siempre sin los alimentos. No tome Certican® con pomelo o jugo de pomelo.

¿Durante cuánto tiempo tomar Certican®?

El tratamiento continuará mientras sea necesaria la inmunosupresión para evitar que rechace el órgano trasplantado.

Si toma más Certican® de lo debido

Si usted toma más comprimidos de los que debiera tomar, o si alguien accidentalmente toma su medicamento, consulte inmediatamente a su médico o vaya a un hospital.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvida tomar Certican®

Si se olvida de tomar Certican®, tómelo tan pronto como se acuerde, y continúe tomándolo en los horarios habituales. Consulte a su médico.

Si deja de tomar Certican®

La interrupción del tratamiento con Certican® puede aumentar las posibilidades de rechazo del órgano trasplantado. No deje de tomar su medicamento a menos que su médico se lo indique.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Certican® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Luciana Belón Vallejo
Farm. Sergio Urquiza
Dir. de Inscripción de Productos
Código: 2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

ORIGINAL



Sin embargo, ya que se toma en combinación con otros medicamentos, los efectos adversos pueden no necesariamente estar atribuidos con certeza directamente a Certican®.

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

- **Inflamación de los pulmones:** Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta síntomas pulmonares/respiratorios persistentes o que empeoran, como tos, dificultad para respirar, o sibilancias. Esto podría indicar que usted tiene una inflamación pulmonar que puede amenazar su vida. Su médico podría interrumpir su tratamiento con Certican®, o agregar otro medicamento para ayudar a tratar este efecto adverso.
- **Infección:** Certican® puede aumentar el riesgo de contraer infecciones (p. ej., infecciones respiratorias, infecciones urinarias, en general infecciones virales o por hongos). Estas infecciones pueden ser graves e incluso mortales. Informe a su médico inmediatamente si tiene aumento de la temperatura, tos o escalofríos, u otros signos de infección, puede ser que necesite tratamiento urgente.
- **Angioedema:** Certican® puede causar angioedema, que normalmente aparece como hinchazón repentina de la cara, labios, lengua o garganta. Informe a su médico inmediatamente ya que puede dar lugar a dificultades de deglución y de respiración, esto puede ser potencialmente mortal.
- **Microangiopatía trombótica:** Es un trastorno post-trasplante que puede ocurrir con Certican®. Esto causa una reducción repentina en el número de plaquetas en la sangre. Las plaquetas ayudan a detener el sangrado. Usted debe informar a su médico inmediatamente si nota sangrado espontáneo o moretones sin motivo aparente.
- **Trombosis del injerto renal,** es la obstrucción repentina de los vasos sanguíneos que irrigan el riñón trasplantado. Por lo general ocurre durante el primer mes después del trasplante. Informe a su médico inmediatamente si tiene una disminución importante en la producción de orina, sobre todo si se acompaña de dolor donde se encuentra el riñón trasplantado.

Si usted experimenta cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Si usted experimenta cualquier efecto adverso, deje de tomar este medicamento e informe a su médico inmediatamente.

Muy frecuentes: Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Infecciones (infecciones virales, bacterianas y fúngicas).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como infecciones pulmonares y neumonía.
- Infección del tracto respiratorio superior, tales como inflamación de la faringe y resfriado común.
- Infecciones del tracto urinario.
- Anemia (el recuento de glóbulos rojos se reduce).
- Recuento reducido de plaquetas que puede conducir a sangrado y/o moretones debajo de la piel.
- Altos niveles de algunas grasas (lípidos, colesterol y triglicéridos) en la sangre.
- Reducción del nivel de potasio en la sangre.
- Nivel reducido de células blancas de la sangre (aumento de riesgo de infección).
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Ansiedad.

Luzmila Belén Vallejo
Farm. Sergio Imizian
Dir. de Asesorías Reguladoras
Codirector Técnico, M.N. 11521
Página 251 de 337
APN-DGA#ANMAT



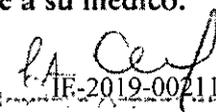
- Dolor de cabeza.
- Acumulación de líquido en el saco que rodea al corazón, que de ser grave, puede disminuir la capacidad del corazón para bombear la sangre.
- Trombosis venosa (obstrucción de una vena principal por un coágulo de sangre).
- Acumulación de líquido en la cavidad pulmonar/torácica, que de ser grave, podría dejarlo sin respiración.
- Tos.
- Dificultad para respirar.
- Diarrea.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Aparición de diabetes (alto nivel de azúcar en la sangre).
- Presión arterial alta.
- Dolor abdominal.
- Dolor en general.
- Edema (acumulación de líquido en los tejidos).
- Cicatrización anormal de las heridas.
- Fiebre.

Si tiene dudas sobre alguno de estos efectos, informe a su médico.

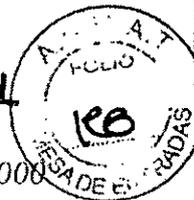
Frecuentes: Estos efectos adversos pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Infección en la sangre.
- Infección de la herida.
- Cáncer y tumores benignos.
- Cáncer del tejido linfático (linfoma/trastorno linfoproliferativo post-trasplante).
- Latidos rápidos del corazón.
- Hemorragias nasales.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolor muscular.
- Dolor en la cavidad oral, en la garganta.
- Acné.
- Trombosis del injerto renal (obstrucción repentina de los vasos sanguíneos que irrigan el riñón trasplantado, que puede resultar en la pérdida del injerto).
- Reducción simultánea de las células sanguíneas blancas, rojas, y de las plaquetas (los síntomas pueden incluir debilidad, infecciones y hematomas frecuentes).
- Quiste que contiene líquido linfático.
- Hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, que suele estar asociado con erupción cutánea y picazón.
- Inflamación del páncreas (los síntomas pueden incluir dolor severo de la parte superior del estómago, vómitos y pérdida del apetito).
- Llagas en la boca.
- Proteínas en la orina.
- Trastornos renales.
- Impotencia.
- Hernia en el sitio de la cirugía.
- Resultados anormales de las pruebas de función hepática.
- Erupción.

Si tiene dudas sobre alguno de estos efectos, informe a su médico.


Luciana Borelli
Nº IF-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imartzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 1557
Página 252 de 337

ORIGINAL



Poco frecuentes: Estos efectos adversos pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.

- Hemólisis (destrucción de las células rojas de la sangre).
 - Inflamación de los pulmones (los síntomas pueden incluir tos, dificultad para respirar y sibilancias).
 - Enfermedad hepática con malestar general.
 - Ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos, orina oscura).
 - Cáncer de piel.
 - Disminución del número de espermatozoides en el esperma (disminuye la probabilidad de que los hombres sean capaces de tener hijos).
- Si tiene dudas sobre alguno de estos efectos, informe a su médico.

Otros efectos adversos:

Otros efectos secundarios se han producido en un pequeño número de personas, pero su frecuencia exacta se desconoce.

- Acumulación anormal de proteínas en los pulmones (los síntomas pueden incluir tos seca persistente, fatiga y dificultad en la respiración).
- Inflamación de los vasos sanguíneos (erupción localizada en la piel).
- Erupción grave con hinchazón de la piel.
- Quistes ováricos.

Si tiene dudas sobre alguno de estos efectos, informe a su médico.

Además, puede haber efectos adversos que no son notados, como los resultados anormales de los análisis de laboratorio, incluyendo pruebas de la función renal. Por lo tanto, su médico puede realizar análisis de sangre para controlar cualquier cambio, durante el tratamiento con Certican®.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto, o si está preocupado acerca de los mencionados, informe a su médico.

¿Cómo conservar Certican®?

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Certican® no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentaciones

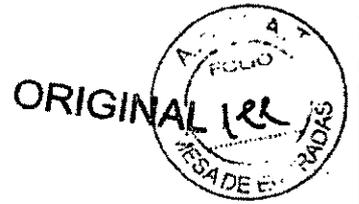
Envases conteniendo 50 y 60 comprimidos.

*Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Especialidad Medicinal: autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 51.576

®Marca Registrada

Cuciana Belón Vallejo
IT-2019-00211700-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imrtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Córdoba, Pcia. M.N. 11521
Página 253 de 337



Elaborado por: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 05/Nov/2018
Tracking number: 2018-PSB/GLC-0947-s

f. A. Celf
Luciana Bolán Vallejo
Representante
Novartis IF-2019-00246700-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico M.N. 11521
Página 254 de 337



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE CERTICAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 11:21:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 11:21:29 -03:00