



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

6827

BUENOS AIRES, 20 NOV 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016086-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 0,25 mg; 0,50 mg; 0,75 mg; 1,00 mg, aprobada por Certificado Nº 51.576.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Handwritten signature



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6827

Que de fojas 466 a 467 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 0,25 mg; 0,50 mg; 0,75 mg; 1,00 mg, aprobada por Certificado N° 51.576 y Disposición N° 4540/04, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 72 a 239.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4540/04 los prospectos autorizados por las fojas 72 a 99 y 156 a 183, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6827**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.576 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016086-12-4

DISPOSICIÓN N°

nc

6827

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MARCELA BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6.8.2...7**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.576 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 0,25 mg; 0,50 mg; 0,75 mg; 1,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4540/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011316-03-6.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 4689/12.- | Prospectos de fs. 72 a 239, corresponde desglosar de fs. 72 a 99 y 156 a 183.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 51.576 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de..... **20 NOV 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-016086-12-4

DISPOSICIÓN Nº

6827

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



ORIGINAL

682



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

Novartis

Certican®

Everolimus

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

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

Everolimus.....0,25 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.....C.S.

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

Everolimus.....0,50 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.....C.S.

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

Everolimus.....0,75 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.....C.S.

Cada comprimido de Certican® de 1,00 mg contiene:

Everolimus.....1,00 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.....C.S.

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. 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 trasplante hepático, Certican® debería ser usado en combinación con tacrolimus y corticoesteroides.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Certican® es un inhibidor de la señal de proliferación celular que previene el rechazo del aloinjerto en roedores y simios con alotransplantes. 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. Certican® 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 lleva a un arresto de las células en el estadio G1 del ciclo celular.

A escala molecular, Certican® forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. La presencia de Certican® 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 gobierna el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celular, por lo que el bloqueo de la función de FRAP explica el arresto del ciclo celular causado por Certican®.

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 la injuria de las células endoteliales y que lleva a la formación de 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.

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 puntos finales compuestos principales fueron el fallo de la eficacia (rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida para el seguimiento) a los 6 meses y la pérdida del injerto, la muerte o la pérdida para el seguimiento a los 12 meses. Globalmente, 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.

Se observó disminución de la función del aloinjerto con elevación de la creatinina sérica más frecuentemente en los individuos que utilizaron Certican® asociado a dosis plena de ciclosporina para microemulsión que en los pacientes tratados con MMF. Este efecto sugiere que Certican® aumenta la nefrotoxicidad de ciclosporina. El análisis de concentración de medicación- farmacodinamia mostró que la función renal puede ser mejorada con una exposición reducida a ciclosporina mientras que se conserva la eficacia en tanto y cuanto los niveles del valle de everolimus estén por encima de 3 ng/mL. Este concepto fue subsiguientemente confirmado en dos 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 en el valle (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 2 regímenes conteniendo Certican®, difiriendo por dosaje, y combinados con dosis reducida de ciclosporina o un regimen standard de micofenolato (MPA) + ciclosporina y tratados por 12 meses. Todos los pacientes recibieron inducción con basiliximab pre-trasplante y en el día 4 post-trasplante. Los corticoesteroides podían ser suministrados según se requiriese post-trasplante.

Las dosis de comienzo en los 2 grupos con Certican® fueron 1,5 y 3 mg/día, suministradas 2 veces al día, subsiguientemente modificadas desde el día 5 en adelante para mantener los niveles del valle de everolimus objetivo, de 3-8 ng/mL y 6-12 ng/mL respectivamente. La dosis de micofenolato de sodio fue de 1,44 g/día. Las dosis de ciclosporina fueron adaptadas para mantener los niveles objetivo dentro de las ventanas 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 de dosis más baja, la seguridad fue globalmente peor y por lo tanto este nivel alto no es recomendado.

Se recomienda el nivel de dosis más baja (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

Tabla 1 Estudio A2309: niveles del valle objetivo de ciclosporina.

| Ciclosporina (ng/mL) | C0 | 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 |



| Tabla 2 Estudio A2309: niveles del valle medidos de ciclosporina y everolimus. Niveles del valle (ng/mL) | Grupos Certican® (baja dosis de ciclosporina) | | | | MPA(ciclosporina standard) | |
|--|---|---------|------------------------|---------|----------------------------|---------|
| | Certican® 1,5 mg | | Certican® 3 mg | | Myfortic® 1,44 g | |
| | C0 | C2 | C0 | C2 | C0 | C2 |
| Ciclosporina | | | | | | |
| Día 7 | 195±106 | | 192±104 | 718±319 | 239±130 | 934±438 |
| Mes 1 | 847±412 | | 177± 99 | 762±378 | 250±119 | 992±482 |
| Mes 3 | 173± 84 | | 123± 75 | 548±272 | 182± 65 | 821±273 |
| Mes 6 | 770±364 | | 80±40 | 426±225 | 163±103 | 751±269 |
| Mes 9 | 122± 53 | | 51±30 | 296±183 | 149± 69 | 648±265 |
| Mes 12 | 580±322 | | 49±27 | 281±198 | 137± 55 | 587±241 |
| | 88 ± 55 | 408±226 | | | | |
| | 55 ± 24 | 319±172 | | | | |
| | 55 ± 38 | 291±155 | | | | |
| Everolimus | Nivel objetivo C0 3-8 | | Nivel objetivo C0 6-12 | | | |
| Día 7 | | | | | - | |
| Mes 1 | 4,5±2,3 | | 8,3±4,8 | | - | |
| Mes 3 | 5,3±2,2 | | 8,6±3,9 | | - | |
| Mes 6 | 6,0±2,7 | | 8,8±3,6 | | - | |
| Mes 9 | 5,3±1,9 | | 8,0±3,1 | | - | |
| Mes 12 | 5,3±1,9 | | 7,7±2,6 | | - | |
| | 5,3±2,3 | | 7,9±3,5 | | | |

Los números son medias ± desviación standard de los niveles medidos; C0= concentración mínima, C2: concentración a las 2 horas post-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, deceso o paciente perdido al 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 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 (1° criterio) | 19,1(53) | 25,3(70) | 16,8(47) | 21,5(60) | 18,8 (52) | 24,2 (67) |
| Diferencia % (Certican® - MPA) 95% IC | 0,4% (-6,2;6,9) | 1(1% (-6,1;8,3) | -1,9% (-8,3;4,4) | -2,7% (-9,7;4,3) | | |

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Eise Orosa
Directorio de Asesoramiento
de Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
ApoDERADA



| | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 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, pérdida al seguimiento.

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

La proteinuria fue evaluada en las visitas según lo estipulado por análisis de proteinuria de spot proteinuria/creatininuria y categorizada según niveles de relevancia clínica como está representado en la Tabla 5. Pocos pacientes en alguno de los grupos de tratamiento alcanzaron el umbral nefrótico, pero una mayor proporción de pacientes estuvo consistentemente en la categoría subnefrótica comparado con el grupo MPA. Un efecto relacionado con la concentración se observó como relacionado a la proteinuria sobre todo con niveles del valle superiores a 8 ng/mL.

Los eventos adversos reportados más frecuentemente que con MPA, grupo control, en el rango recomendado de Certican® bajas dosis 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 CMV (0,7% vs 5,95%) y virus BK (1,5% vs 4,8%).

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

| | Certican® 1,5 mg N=277 | Certican® 3 mg N=279 | MPA=1.44G N=277 |
|--|---------------------------|-------------------------|--------------------|
| TF 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) | - |
| Imputación por valores faltantes al mes 12 para la TF: pérdida del injerto=0, muerte o | | | |



pérdida al seguimiento para la función renal (arrastre de la última observación hasta fin de tratamiento (hasta el mes 12)

MDER: modificación de la dieta en enfermedad renal.

TF: tasa de filtración glomerular.

Tabla 5 Estudio A2309: relación proteína/creatinina urinaria.

| Categoría de proteinuria (mg/mmol) | | | | | |
|------------------------------------|---------------------|------------|--------------|----------------------|---------------|
| Mes 12 PFT | Tratamiento | Normal%(n) | Leve%(n) | Sub nefrótico%(n) | Nefrótico%(n) |
| | | (<3,39) | (3,39-<33,9) | (33,9-<339) | (>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 g | 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).

Transplante cardiaco

En el estudio sobre trasplante cardíaco de fase III (B253) se investigó la administración 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) como tratamiento de referencia. 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 para el seguimiento a los 6; 12 y 24 meses. Ambas dosis de Certican® fueron mejores que la AZA al cabo de 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/día frente al grupo control; $p < 0,001$ para el grupo 3 mg/día frente al grupo control).

Sobre la base de los datos de las ecografías intracoronarias obtenidas en un subgrupo de la población del estudio, ambas dosis de Certican® fueron más eficaces, con nivel de significación estadística, que la AZA para la prevención de la vasculopatía del aloinjerto (definida como un aumento del espesor máximo de la íntima igual o superior a 0,5 mm respecto del espesor basal, en por lo menos un corte apareado de una secuencia automatizada durante la extracción del catéter), que constituye un importante factor de riesgo para la pérdida del injerto en el largo plazo.

Las elevaciones de la creatininemia fueron más frecuentes entre los sujetos que recibieron Certican® asociado con una dosis completa de ciclosporina en

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Sergio M. Sánchez
Gto. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Droza
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada



microemulsión que en los pacientes tratados con AZA. Estos resultados indicaron que Certican® incrementa la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina; sin embargo, un análisis más profundo indicó que podía mejorarse la función renal reduciendo la dosis de ciclosporina sin afectar la eficacia, siempre que las concentraciones de everolimus se mantuvieran por arriba de un determinado umbral. Así pues, se emprendieron los estudios A2411 y A2310 para investigar esta cuestión.

El estudio A2411, sin ciego, aleatorizado y de 12 meses de duración, comparó el tratamiento con Certican® asociado a dosis reducidas de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides en pacientes con un primer trasplante de corazón. El 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 1.500 mg 2 veces al día. Las dosis de ciclosporina en microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones mínimas (ng/mL):

| Concentración de ciclosporina deseada (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 el 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 dos grupos después de 12 meses (Certican® 22,8 %; MMF 29,8 %).

El estudio A2310, un ensayo de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado, comparó la eficacia y la seguridad de dos 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 período 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 dos grupos tratados con Certican®, y se modificaron a partir del Día 4 para mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus entre 3 y 8 ng/mL y entre 6 y 12 ng/mL, respectivamente. La dosis del MME fue de 3 g por día. Las dosis de ciclosporina se



adaptaron a fin de mantener los mismos intervalos de concentraciones sanguíneas mínimas que en el estudio A2411. La Tabla 6 muestra las concentraciones sanguíneas 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. Por la naturaleza y el tipo de decesos en este grupo, la diferencia no parecía 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 sanguíneas realmente alcanzadas.

Tabla 6 Estudio A2310: concentraciones sanguíneas mínimas 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 ± DE de los valores medidos; C₀ = concentración mínima

Fuente: PT, tablas 14.3-1.5 y 14.3-1.7^a

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) (≥ grado 3A de la ISHLT), episodio de rechazo agudo (RA) asociado con deficiencia hemodinámica (DH), pérdida del injerto/retrasplante, deceso, o paciente perdido de vista durante el seguimiento. La Tabla 7 presenta los resultados de eficacia obtenidos después de 12 meses.

Tabla 7 Estudio A2310: incidencia de los acontecimientos incluidos en las variables de eficacia, por grupo de tratamiento (población por intención de tratar – resultados del análisis realizado después de 12 meses)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Inirizian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orosa
Directora de Seguimiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada



| Variables 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 deficiencia hemodinámica | 11 (3,9) | 7 (2,6) |
| - Rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (\geq 3A de la ISHLT) | 63 (22,3) | 67 (24,7) |
| - Deceso | 22 (7,8) | 13 (4,8) |
| - Pérdida del injerto / trasplante | 4 (1,4) | 5 (1,8) |
| - Paciente perdido de vista durante el seguimiento* | 9 (3,2) | 10 (3,7) |
| Secundarias: | | |
| Pérdida del injerto / trasplante, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento ** | 33 (11,7) | 24 (8,9) |
| - Paciente perdido de vista 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) (\geq grado 3A de la ISHLT), rechazo agudo (RA) asociado con deficiencia hemodinámica (DH), pérdida del injerto/retrasplante, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento.

* Paciente perdido de vista durante el seguimiento que impidió su inclusión en los análisis de eficacia (variables principal o secundarias).

Fuente: PT - Tabla 14.2-1.1^a

La mayor mortalidad en el grupo de Certican® frente al grupo del MMF se explica básicamente por infecciones en los tres primeros meses en el subgrupo de pacientes que recibieron Certican® y una terapia de inducción con timoglobulina. La incidencia particularmente más elevada de infecciones graves en el período de tres meses entre los pacientes del subgrupo 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 subgrupo de la timoglobulina, que fue particularmente evidente entre los pacientes hospitalizados que habían requerido una asistencia ventricular mecánica antes del trasplante, sugiere que estos pacientes eran mucho más vulnerables a las complicaciones de las infecciones.

Se realizaron ecografías intravasculares en un subconjunto de pacientes a fin de investigar los cambios del espesor de la íntima posteriores al trasplante (diferencia entre el valor inicial medido en los tres meses posteriores al trasplante y el valor medido después de 12 meses), en un segmento de la arteria coronaria anterior izquierda descendente. La Tabla 8 describe las variaciones del espesor máximo de la íntima así como la proporción de pacientes con vasculopatía del aloinjerto cardíaco (definida como un aumento \geq 0,5 mm del espesor máximo de la íntima).

Tabla 8 Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) después de 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 después de 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) después de 12 meses frente 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 del cambio 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 correspondientes a cada categoría de donantes (presencia o ausencia de enfermedad).

Fuente: PT-Tablas 14.2-3.2a y 14.2-3.7

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

La función renal, que se evaluó durante el estudio A2310 calculando la velocidad de filtración glomerular con la fórmula MDRD, mostró después de 12 meses una disminución estadísticamente significativa de 5,5 mL/min/1,73 m² (IC del 97,5 %: -10,9; -0,2) a favor del 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.



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 la razón de proteinuria / creatinuria medida en muestras de orina puntuales, tendió a ser más elevada en los pacientes tratados con Certican®. Se observaron valores subnefróticos 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 víricas 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. La dosis de Certican® fue ajustada para mantener los niveles deseados de everolimus en sangre entre 3-8 ng/mL para el brazo con Certican® + exposición reducida a tacrolimus. Los niveles medios de everolimus estuvieron dentro del rango deseado en todos los puntos que van desde 3,4 a 6,3 ng/mL en el brazo de Certican® + exposición reducida a tacrolimus. Las dosis de tacrolimus fueron subsecuentemente ajustadas para conseguir el nivel deseado entre 3-5 ng/mL, a lo largo de los 12 meses en el brazo de Certican® + exposición reducida a tacrolimus.

El objetivo primario del estudio fue comparar la tasa de fallo de eficacia, definida como la variable combinada 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 de 12 meses, la incidencia del punto final compuesto (rechazo agudo tratado confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte) fue menor en el brazo Certican® + exposición reducida a tacrolimus (6,7%) que en el brazo control de tacrolimus (9,7%) (ver "Tabla X"). 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 brazo Certican®+ exposición reducida a tacrolimus no fue inferior en comparación con el brazo 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 brazo Certican® + exposición reducida a tacrolimus (2,7%) comparada con el brazo control de tacrolimus (10,7%) (ver "Tabla 9"). los resultados fueron similares entre pacientes HCV+ y HCV-

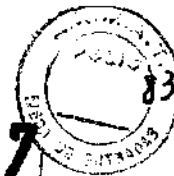


Tabla 9 Estudio H2304: Comparación entre grupos de tratamiento para los puntos primarios de eficacia (población ITT – 12 meses de analisis), segun Kaplan Meier (KM).

| Estadístico | EVR+Reducc. TAC n=245 | TAC Control n=243 |
|---|--------------------------|----------------------|
| Número de falla de eficacia compuesta (RAPBt, pérdida del injerto, o muerte) desde aleatorización hasta mes 12 | 16 | 23 |
| KM estimado de tasa de incidencia de falla de eficacia compuesta (RAPBt, pérdida de injerto o muerte) al mes 12 | 6.7% | 9.7% |
| Diferencia en KM estimadas (vs. Control) | -3.0% | |
| 97.5% CI para diferencia | (-8.7%, 2.6%) | |
| P-valor de Z-test para (Reducc. TAC - Control = 0) (No Difference Test) | 0.230 | |
| P-valor* de Z-test para (Reducc. TAC - Control \geq 0.12) (Prueba de no inferioridad) | <0.001 | |

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

Tabla 10 Estudio H2304: comparación para los de puntos secundarios de eficacia(población ITT – 12 meses de analisis).

| Puntos de eficacia | EVR/Reducc. TAC N=245 n (%) | TAC Control N=243 n (%) | Risk Diff. (95% CI) | P-valor |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------|---------|
| Pérdida del injerto* | 6 (2.4) | 3 (1.2) | 1.2 (-7.8, 10.2) | 0.5038 |
| Muerte* | 9 (3.7) | 6 (2.5) | 1.2 (-7.8, 10.1) | 0.6015 |
| RA | 9 (3.7) | 26 (10.7) | -7.0 (-11.6, -2.5) | 0.0026 |
| RAt | 6 (2.4) | 17 (7.0) | -4.5 (-8.3, -0.8) | 0.0178 |
| RAPB | 10 (4.1) | 26 (10.7) | -6.6 (-11.2, -2.0) | 0.0052 |
| RAPBt | 7 (2.9) | 17 (7.0) | -4.1 (-8.0, -0.3) | 0.0345 |
| RA subclínicos* | 1 (0.4) | 5 (2.1) | -1.6 (-10.6, 7.3) | 0.1216 |

1. AR = rechazo agudo; RAPB = rechazo agudo comprobado por biopsia; RAPBt = rechazo agudo tratado y comprobado por biopsia. Los resultados de laboratorios locales usan definir RAPB y RAPBt.
2. Pérdida de seguimiento para 'pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento' se define como un paciente que no muere, no pierde el injerto, y cuyo último día de contacto es anterior al límite de ventana más bajo del mes de visita 12.
3. * = intervalo de confianza exacto y prueba de doble cola de Fisher exacta usada para esa variable. Para otros, fueron empleados el intervalo de confianza asintótico y el test de Pearson Chi cuadrado
4. todos los valores de p fueron para test de doble cola y con un nivel de significancia de 0,05.

La tabla 11 presenta la comparación de grupos de tratamiento para cambios en FGe (MDRD4) (mL/min./1,73m²) desde la aleatorización (día 30) hasta el mes 12 para la población ITT. La diferencia media ajustada entre el brazo de Certican + Reducción de tacrolimus y el brazo de control de tacrolimus en FGe a los 12 meses fue 8,50



mL/min/1.73m². (p <0,001; 97,5% CI: 3,74; 13,27). A través del estudio y al mes 12 se observó una FGe mayor para el brazo de everolimus + exposición reducida a tacrolimus (80,9 mL/min.1,73m²) en comparación al brazo control de tacrolimus (70,3 mL/min.1,73m²).

Tabla 11 Estudio H2304: Comparación entre grupos de tratamiento para FGe (MDRD 4) al mes 12 (población ITT – 12 meses de análisis)

| Tratamiento | N | Diferencial vs Control | | | | |
|-----------------|-----|------------------------|-------------------|---------------|-----------|-----------|
| | | LS promedio (SE) | LSM promedio (SE) | 97,5% IC | Pvalor(1) | Pvalor(2) |
| EVR+Reduced TAC | 244 | -2.23 (1.54) | 8.50 (2.12) | (3.74, 13.27) | <0.001 | <0.001 |
| TAC Control | 243 | -10.73 (1.54) | | | | |

¹ Cuadrados mínimos, el 97,5% intervalos de confianza, y p-valores son de un modelo ANCOVA que contiene el tratamiento del VEIC y el estado de los factores, y TFGe basal como covariable.

² Reglas de imputación valores faltante al mes 12 TFGe (MDRD4): 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 si el último valor que se observa entre la aleatorización y el mes 6, o 3) utilizar el valor mínimo entre 6 meses y 12 meses si el último valor que se observa a partir del mes 6, y 4) el uso 15 mL/min/1,73m² si el paciente estaba en diálisis después de la aleatorización.

³ Pvalue (1): la no inferioridad de prueba con margen de NI = -6 mL/min/1.73m², de una cola, nivel de significancia de 0.0125.

⁴ Pvalue (2): prueba de la superioridad en ambas colas nivel de 0,025.

Farmacocinética

• Absorción

Everolimus alcanza la concentración sérica máxima entre 1 y 2 horas después de la administración de 1 dosis oral. Las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis en un rango posológico de 0,25 a 15 mg en los pacientes trasplantados. La biodisponibilidad relativa del comprimido dispersable es 0,90 (IC 90% 0,76-1,07) sobre la base de la razón del área bajo la curva (ABC).

Efecto de los alimentos: La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el ABC de everolimus se reducen 60 % y 16%, respectivamente, cuando se administra 1 comprimido con una comida rica en grasas. Certican® se debe administrar consistentemente con o sin alimentos para reducir al mínimo la variabilidad.

• Distribución

La razón 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 74 % 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 mantenimiento es 342 ± 107 L.

• Metabolismo

Certican® es un sustrato de CYP3A4 y de la glicoproteína P (gpP). Las principales vías metabólicas identificadas en el hombre fueron las monohidroxilaciones y O-desalquilaciones. Los 2 principales metabolitos se forman por hidrólisis de la lactona cíclica. Everolimus fue el principal componente circulante en sangre. Se considera improbable que alguno de los metabolitos principales contribuya significativamente a la actividad inmunosupresora de everolimus.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Ináncuan
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orsna
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada

- **Eliminación**

Después de la administración de 1 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**

La farmacocinética fue comparable en los pacientes con un trasplante renal y cardiaco 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 $T_{\text{máx}}$ ocurre 1 a 2 horas post-dosis. Las $C_{\text{máx}}$ promedian $11,1 \pm 4,6$ y $20,3 \pm 8,0$ ng/mL y las ABC 75 ± 31 y 131 ± 59 ng.h/mL, con dosis de 0,75 y 1,5 mg 2 veces al día, respectivamente. Los niveles en sangre en el valle pre-dosis ($C_{\text{mín}}$) promedian $4,1 \pm 2,1$ y $7,1 \pm 4,6$ ng/mL, a dosis de 0,75 y 1,5 mg dos veces al día, respectivamente. La exposición a everolimus permanece estable con el tiempo durante el primer año post-trasplante. La $C_{\text{mín}}$ se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el ABC, el coeficiente de correlación es un valor comprendido entre 0,86 y 0,94. La depuración (*clearance*) oral (CL/F) es 8,8 L/h (27% de variación interindividual) y el volumen de distribución central (Vc/F) es 110 L (36% de variación interindividual), sobre la base del análisis farmacocinético de una población. La variabilidad residual de las concentraciones en sangre es 31%. La vida media de eliminación es 28 ± 7 horas.

Trastornos Hepáticos:

En relación al AUC de everolimus en pacientes con función hepática normal, el AUC promedio de 7 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) fue de 1,6 veces mayor; en dos grupos de estudios independientes en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B en la escala de Child-Pugh) las AUC 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 AUC promedio fue 3,6 veces mayor. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis debe ser reducida a aproximadamente dos tercios de la dosis normal. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C), la dosis debe ser reducida a la mitad de la dosis normal.

El ajuste de la dosis adicional debe estar basado en la monitorización terapéutica. (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Trastornos Renales:

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

Pediatría

La depuración (*clearance*) de Certican® (CL/F) 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 CL/F 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 en el valle (C0) en el estado estacionario fueron de $4,4 \pm 1,7$ ng/mL.

Pacientes de edad avanzada

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

Grupo étnico

La depuración (*clearance*) oral (CL/F) es, en promedio, un 20% más elevada en pacientes trasplantados de raza negra, sobre la base del análisis farmacocinético de una población (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Relaciones exposición-respuesta:

En los pacientes con un trasplante renal y cardiaco, la concentración promedio de everolimus en el valle (C0) durante los primeros 6 meses post-trasplante guardaba relación con la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia y de trombocitopenia (ver "Tabla12").

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

Tabla 12 Relación exposición respuesta, para 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 (≤75x10 ⁹ /L) | 35% | 13% | | 18% | |
| Neutropenia (<1,75x10 ⁹ /L) | 76% | 31% | | 44% | |



Datos sobre toxicidad preclínica

Se ha determinado la toxicidad preclínica del everolimus en ratones, ratas, cerdos Minipigs®, monos y conejos. En diversas especies se vieron afectados 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 cerdos Minipig®.

Las enfermedades subyacentes de aparición espontánea (miocarditis crónica en las ratas, infección por el virus Cocksackie en el plasma y el corazón de los monos, infestación coccidial del tubo digestivo de los cerdos Minipig®, 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 la ciclosporina con el 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.

En un estudio de la fecundidad de ratas macho, las dosis iguales o superiores a 0,5 mg/Kg afectaron la morfología del testículo y las dosis de 5 mg/Kg produjeron una menor motilidad de espermatozoides, una reducción del número de cabezas de espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona, lo cual provocó un menoscabo de la fecundidad de los machos. Sin embargo, hubo signos de reversión. La fecundidad de las hembras no se vio afectada, pero el everolimus atravesó la barrera hematoplacentaria y fue tóxica para los productos de la concepción (el embrión o feto más las membranas). En las ratas, el everolimus causó toxicidad embrionaria y fetal con una exposición sistémica por debajo de la terapéutica, que se manifestó en forma de muerte y reducción del peso de los fetos. A la dosis de 0,3 y 0,9 mg/Kg aumentó la incidencia de cambios esqueléticos y malformaciones (p. ej., fisura de esternón). En los conejos, la toxicidad embrionaria se reflejó en un aumento de resorciones tardías.

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 oncógena 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 sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican®.

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imrizzan
Glo. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orosa
Directora de Asesoramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Aptoderada

Adultos

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardiacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población de pacientes con trasplante hepático, se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día con la dosis inicial aproximadamente 4 semanas luego del trasplante. La dosis diaria de Certican® siempre debe darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican® debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos (ver "FARMACOCINÉTICA") y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o tacrolimus (ver "MONITOREO TERAPEUTICO DE LA DROGA").

Certican® debe tomarse únicamente por vía oral.

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

En los pacientes que reciben Certican® puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días (ver "MONITOREO TERAPEUTICO DE LA DROGA").

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.

Uso en niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iminzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Droza
Directora de Asesoría Médico
de la Ciudad
Co-Directora Técnica M.N. 15578
Acreditada



Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas 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 o severa (clase B o C de la escala Child-Pugh) la dosis debe reducirse aproximadamente a la mitad de la dosis normal.

Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre (ver "FARMACOCINÉTICA").

Monitoreo terapéutico de la droga

Se recomienda el monitoreo rutinario de la concentración de Certican® en sangre. Sobre la base del análisis de la exposición-eficacia y la exposición-seguridad, se ha hallado que los pacientes que alcanzan concentraciones de everolimus en sangre en el valle (C0) $\geq 3,0$ ng/mL presentan una incidencia menor de rechazo agudo confirmado por biopsia en el trasplante renal cardíaco y hepático, que los pacientes cuyos niveles en el valle (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 e 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 los niveles en el valle obtenidos >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 en el valle 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 plena de ciclosporina. La disminución de la exposición a la ciclosporina en los pacientes con un trasplante renal tratados con Certican® se asocia con mejor 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 con la siguiente ventana de niveles del valle.

Trasplante renal: ventana de niveles del valle de ciclosporina recomendados

| Ciclosporina | Mes 1 | Meses 2-3 | Meses 4-5 | Meses 6-12 |
|---------------------|---------|-----------|-----------|------------|
| Objetivo Co (ng/mL) | | | | |
| Grupos Certican® | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |



(Las concentraciones medidas figuran en el apartado "Acción farmacológica").

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

Existen datos limitados respecto de la administración de Certican® con concentraciones de ciclosporina en el valle (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 everolimus.

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante cardíaco:

En los pacientes con un trasplante cardíaco en el periodo 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 el clearance de creatinina calculado 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 con niveles reducidos recomendados de C₀ según continúa.

Trasplante cardíaco: ventana de niveles del valle de ciclosporina recomendados.

| Ciclosporina Objetivo (ng/mL) | Co | 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 el apartado "Acción farmacológica").

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

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

Dosis de 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 de la iniciación 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.

CONTRAINDICACIONES

Certican® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everolimus, sirolimus o algún otro componente 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

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.

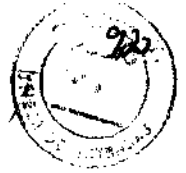
Asociación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda precaución al asociar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) con el régimen consistente en Certican®, ciclosporina y esteroides. En un ensayo clínico en receptores de trasplante de corazón (estudio A2310, ver "Acción farmacológica"), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes en quienes la inducción con globulina antitimocítica de conejo se había asociado con Certican®, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas 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 mecánica antes del trasplante, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a un aumento de la inmunodepresión.

Infecciones Serias 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 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 ..



Trastorno de la función hepática

Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles de everolimus en sangre en el valle (C0) y se recomienda el ajuste de dosis de everolimus en los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACION).

Interacción con fuertes inhibidores/inductores de CYP3A4

No se recomienda la coadministración con inhibidores potentes (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, rifabutina) de CYP3A4, salvo si el beneficio supera el riesgo. Se recomienda el monitoreo de los niveles de everolimus en sangre en el valle (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 agente en especial. Se debe controlar 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 el uso de 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 severa refractaria.

Los pacientes tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un fibrato deberán ser monitoreados por la posibilidad de que desarrollen rabiomiólisis 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 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



6827

ORIGINAL

dosis de la ciclosporina cuando se asocia con Certican®. En pacientes con niveles elevados de creatinina en suero 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 coadministran otros agentes con efecto deletéreo 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 inhibidor de la calcineurina (CNI) ha habido reportes de empeoramiento de la proteinuria cuando el CNI es reemplazado por Certican®. Se ha observado reversibilidad cuando se interrumpe el Certican® y se reintroduce el CNI. La seguridad y eficacia de la conversión desde el CNI a Certican® en tales pacientes no se ha establecido.

Los pacientes que reciben Certican® deben ser monitoreados para la 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 curación de las heridas

Certican®, como otros inhibidores mTOR, puede entorpecer la curación de las heridas aumentando las complicaciones post trasplante como la dehiscencia de la herida, colecciones líquidas, 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 índice de masa corporal. La frecuencia de derrame pericárdico y pleural está incrementada en los trasplantados cardíacos y la frecuencia de hernia incisional está incrementada en los trasplantados hepáticos.

Microangiopatía trombótica/Púrpura trombótica trombocitopénica/Síndrome Urémico Hemolítico

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis no infecciosa

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,

N

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Irujoan
Gte. de Asuntos Regulatorios

h

Novartis Argentina S.A
Quim. Farm. Elsa Crosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada



neoplasias y otras causas ajenas a las drogas (no farmacológicas) a través de estudios apropiados. Se han informado casos de EPI causada por Certican® que generalmente responde a la interrupción de la medicación con o sin tratamiento con glucocorticoides. De todas formas, han ocurrido casos fatales (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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 ser esto considerado un riesgo potencial para el tratamiento prolongado con Certican®.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa severa 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 eliminación del everolimus absorbido en la circulación general pueden verse influidas por drogas que afecten a CYP3A4 y/o PgP. Se desaconseja el tratamiento concomitante con inhibidores e inductores potentes de CYP3A4. Los inhibidores de PgP pueden reducir el eflujo de everolimus de las células intestinales y aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus. *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 ciclosporina concurrente.

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/PgP): La biodisponibilidad de everolimus aumenta significativamente con la coadministración de ciclosporina. En un estudio con dosis única en individuos sanos, la administración de ciclosporina para microemulsión (Neoral®) produjo un aumento de 168% en el AUC de everolimus (rango, 46% a 365%) y de 82% en la $C_{m\acute{a}x}$ (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*). Certican® tuvo sólo una influencia clínicamente menor sobre la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal y cardiaco tratados con ciclosporina para microemulsión.

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 (clearance) de everolimus y disminuye 58% la $C_{\text{máx}}$ y 63% el AUC. Se desaconseja el uso en combinación con rifampicina (ver *Advertencias y Precauciones*).

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 dos períodos y secuencia fijada, 25 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam en el período 1. En el período 2, recibieron everolimus de 10 mg una vez al día durante 5 días y una única dosis de 4 mg de midazolam con la última dosis de everolimus. L C_{max} de midazolam aumentó 1,25 veces (IC 90%, 1,14 a 1,37) y el aumento de AUC inf 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)

Otras interacciones posibles: Los inhibidores moderados de CYP3A4 y PgP podrían aumentar las concentraciones de everolimus en sangre (por ejemplo, agentes antimicóticos: fluconazol, antibióticos macrólidos, como la eritromicina; bloqueantes de los canales de calcio: verapamilo, nicardipina, diltiazem; inhibidores de proteasa: nelfinavir, indinavir, aprenavir. 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: carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína; drogas anti-VIH: efavirenz, nevirapina).

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

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 elaboradas con microorganismos vivos (vacunas atenuadas).

Embarazo y lactancia

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, excepto cuando el beneficio potencial para la madre supere el riesgo eventual para el feto. Las mujeres en edad de poder concebir, deben utilizar un método de anticoncepción efectivo para prevenir un posible embarazo y continuar utilizándolo

ORIGINAL

6827



por un período adicional de 8 semanas después de haber recibido la última dosis de Certican®.

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 amamantamiento. Por consiguiente, las mujeres que reciben Certican® no deben amamantar.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Certican® sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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 menos 2 de los ensayos (en trasplante renal) incluyeron brazos terapéuticos basados en terapias estándares sin Certican® y con ICN. Certican® en combinación con ciclosporina fue estudiado en 5 estudios en pacientes trasplantados renales totalizando 2497 pacientes y tres estudios en trasplantados cardíacos, totalizando 1531 pacientes (poblaciones por intención de tratar; ver "Acción farmacológica").

La Tabla 13 contiene reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Certican® observadas en estudios clínicos de fase III, comparando pacientes en regimenes de Certican® con pacientes en regimenes no Certican® y basados en ciclosporina (ver "Acción farmacológica") Están agrupados de acuerdo a la MedDRA (Standard organ classes):

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

Tabla 13

| | |
|---|--|
| Infecciones e infestaciones <i>Muy Frecuentes</i> | Infecciones (virales, bacterianas y fúngicas), infecciones del tracto respiratorio superior. |
| <i>Frecuentes</i> | Sepsis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio inferior, infección de heridas |
| Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> | Leucopenia ¹ , Trombocitopenia ¹ , pancitopenia ^{6,8} anemia ¹ , coagulopatía, púrpura |

| | |
|---|--|
| <i>Infrecuentes</i> | trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico. Hemólisis, |
| Trastornos cardiacos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | Derrame pericárdico ² . |
| Desórdenes endócrinos | |
| <i>Infrecuentes</i> | Hipogonadismo masculino (reducción de testosterona, aumento de FSH y LH). |
| Desórdenes metabólicos y nutricionales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos) y diabetes de reciente comienzo ⁹ . |
| Desórdenes vasculares | |
| <i>Muy frecuente</i> | Hipertensión |
| <i>Frecuentes</i> | Linfocele ³ , tromboembolismo venoso, trombosis del injerto ³ . |
| <i>Raras</i> | Vasculitis leucocitoclástica ⁶ . |
| Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino | |
| <i>Muy frecuentes</i> | Derrame pleural ² . |
| <i>Infrecuentes</i> | Enfermedad pulmonar intersticial. |
| <i>Raras</i> | Proteinosis alveolar pulmonar. |
| Desórdenes gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes</i> | Dolor abdominal ⁹ , |
| <i>Frecuentes</i> | Diarrea náusea, vómito, pancreatitis, estomatitis, ulceraciones orales, dolor orofaríngeo |
| Desórdenes hepatobiliares | |
| <i>Infrecuentes</i> | Hepatitis, trastornos hepáticos, ictericia |
| Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo | |
| <i>Frecuentes</i> | Edema angioneurótico ⁵ , acné, complicación de heridas quirúrgicas. |
| <i>Infrecuentes</i> | Rash. |
| Desórdenes osteomusculares y del tejido conectivo | |
| <i>Infrecuentes</i> | Mialgia. |
| Desórdenes renales y urinarios | |
| <i>Frecuentes</i> | Proteinuria ³ . |
| <i>Infrecuentes</i> | Necrosis renal tubular ³ , pielonefritis. |
| Trastornos del sistema reproductivo y las mamas | |
| <i>Frecuentes</i> | Disfunción eréctil. |
| Desórdenes generales y del sitio de administración | |



| | |
|--|---|
| <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> | Edema periférico, hernia incisional ⁷ Edema, dolor, trastornos de la cicatrización. |
| Investigación <i>Frecuente:</i> | Enzimas hepáticas anormales ^{4,8} . |

¹ Se estableció un efecto vinculado a la dosis o fue visto en forma significativa, en pacientes recibiendo 3 mg/día.

² En trasplante cardíaco.

³ En trasplante renal.

⁴ γ -GT, AST, ALT elevada.

⁵ Predominantemente en pacientes recibiendo en forma concomitante IECA.

⁶ Hallazgo post-marketing.

⁷ en trasplante hepático.

⁸ raro en trasplante renal y cardíaco.

⁹ frecuente en trasplante renal y cardíaco.

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 0,46% que desarrollaron linfoma o desorden linfoproliferativo.

La ocurrencia de las reacciones adversas puede depender del grado y de la duración del régimen inmunosupresor. En los estudios, la combinación de Certican® con ciclosporina, fue observado un aumento de creatinina sérica más frecuentemente en pacientes medicados con Certican® en combinación con dosis plena de ciclosporina para microemulsión que en pacientes de control. La incidencia total de reacciones adversas fue más baja con dosis reducidas de ciclosporina para microemulsión (ver "Acción farmacológica: Ensayos clínicos").

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

Los casos de enfermedad pulmonar intersticial, que implican inflamación pulmonar intraparenquimatoso (neumonitis) y/o fibrosis de etiología no infecciosa, algunos fatales, han ocurrido en pacientes que recibían rapamicina y sus derivados, incluyendo Certican®. La condición se resuelve mayormente después de la discontinuación de la medicación y/o con la adición de glucocorticoides. De todos modos, también ocurrieron casos fatales.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios en animales, Certican® mostró bajo potencial de toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad severa después de la administración de una dosis oral única de 2.000 mg/Kg (ensayo límite) a ratones o a ratas.

Los antecedentes de sobredosis en seres humanos son muy escasos; existe 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 sobredosis se deben iniciar medidas de 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.

INSTRUCCIONES DE USO

Los comprimidos de Certican® se pueden tomar con o sin alimentos, pero de manera sistemática, es decir siempre deben tomarse con comida o siempre sin comida.

Los comprimidos de Certican® no deben ingerirse con pomelo ni con jugo de pomelo dado que esto puede interferir con ciertas enzimas del organismo que modifican los efectos de Certican®.

INCOMPATIBILIDADES

Cuando también se administre ciclosporina para microemulsión por sonda nasogástrica, se debe administrar antes que Certican®. No se deben mezclar ambos fármacos.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 50, 60, 100, 120 y 250 comprimidos.

CONSERVACION

Certican® no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Debe ser conservado a temperatura no mayor a 30°C en el envase original al abrigo de la luz y la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

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.

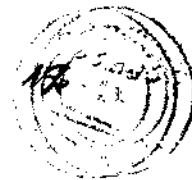
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

CDS: 12/10/11+ 23/01/2012

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Inirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Pámi Elsa Orso
Directora de Asesoramiento
de Regulación
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Aptoderada



ORIGINAL 27

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

Novartis

Certican®

Everolimus

Comprimidos dispersables

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada comprimido dispersable de Certican® de 0,1 mg contiene:

Everolimus.....0,1 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.....C.S.

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

Everolimus.....0,25 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.....C.S.

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. 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 trasplante hepático, Certican® debería ser usado en combinación con tacrolimus y corticoesteroides.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Certican® es un inhibidor de la señal de proliferación celular que previene el rechazo del aloinjerto en roedores y simios con alotransplantes. 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. Certican® 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 lleva a un arresto de las células en el estadio G1 del ciclo celular.

A escala molecular, Certican® forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. La presencia de Certican® 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 gobierna el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celular, por lo que el bloqueo de la función de FRAP explica el arresto del ciclo celular causado por Certican®.

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 la injuria de las células endoteliales y que lleva a la formación de 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.

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 puntos finales compuestos principales fueron el fallo de la eficacia (rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida para el seguimiento) a los 6 meses y la pérdida del injerto, la muerte o la pérdida para el seguimiento a los 12 meses. Globalmente, 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.

Se observó disminución de la función del aloinjerto con elevación de la creatinina sérica más frecuentemente en los individuos que utilizaron Certican® asociado a dosis plena de ciclosporina para microemulsión que en los pacientes tratados con MMF. Este efecto sugiere que Certican® aumenta la nefrotoxicidad de ciclosporina. El análisis de concentración de medicación- farmacodinamia mostró que la función renal puede ser mejorada con una exposición reducida a ciclosporina mientras que se conserva la eficacia en tanto y cuanto los niveles del valle de everolimus estén por encima de 3 ng/mL. Este concepto fue subsiguientemente confirmado en dos 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 en el valle (C0) deseada ≥ 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 2 regímenes conteniendo Certican®, difiriendo por dosaje, y combinados con dosis reducida de ciclosporina o un regimen standard de micofenolato (MPA) + ciclosporina y tratados por 12 meses. Todos los pacientes recibieron inducción con basiliximab pre-trasplante y en el día 4 post-trasplante. Los corticoesteroides podían ser suministrados según se requiriese post-trasplante.

Las dosis de comienzo en los 2 grupos con Certican® fueron 1,5 y 3 mg/día, suministradas 2 veces al día, subsiguientemente modificadas desde el día 5 en adelante para mantener los niveles del valle de everolimus objetivo, de 3-8 ng/mL y 6-12 ng/mL respectivamente. La dosis de micofenolato de sodio fue de 1,44 g/día. Las dosis de ciclosporina fueron adaptadas para mantener los niveles objetivo dentro de las ventanas 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 de dosis más baja, la seguridad fue globalmente peor y por lo tanto este nivel alto no es recomendado.

Se recomienda el nivel de dosis más baja (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION")

Tabla 1 Estudio A2309: niveles del valle objetivo de ciclosporina.

| Ciclosporina (ng/mL) | C0 | 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 |

| Tabla 2 Estudio A2309: niveles del valle medidos de ciclosporina y everolimus. Niveles del valle (ng/mL) | Grupos Certican® (baja dosis de ciclosporina) | | | | MPA(ciclosporina standard) | |
|--|---|---------|----------------|---------|----------------------------|---------|
| | Certican® 1,5 mg | | Certican® 3 mg | | Myfortic® 1,44 g | |
| Ciclosporina | C0 | C2 | C0 | C2 | C0 | C2 |
| Día 7 | | 195±106 | 192±104 | 718±319 | 239±130 | 934±438 |
| Mes 1 | | 847±412 | 177±99 | 762±378 | 250±119 | 992±482 |
| Mes 3 | | 173±84 | 123±75 | 548±272 | 182±65 | 821±273 |
| Mes 6 | | 770±364 | 80±40 | 426±225 | 163±103 | 751±269 |

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada



| | | | | | |
|------------|-----------------------|------------------------|---------|---------|---------|
| Mes 9 | 122± 53 | 51±30 | 296±183 | 149± 69 | 648±265 |
| Mes 12 | 580±322 | 49±27 | 281±198 | 137± 55 | 587±241 |
| | 88 ± 55 | | 408±226 | | |
| | 55 ± 24 | | 319±172 | | |
| | 55 ± 38 | | 291±155 | | |
| Everolimus | Nivel objetivo C0 3-8 | Nivel objetivo C0 6-12 | | | |
| Día 7 | | | | - | |
| Mes 1 | 4,5±2,3 | | 8,3±4,8 | - | |
| Mes 3 | 5,3±2,2 | | 8,6±3,9 | - | |
| Mes 6 | 6,0±2,7 | | 8,8±3,6 | - | |
| Mes 9 | 5,3±1,9 | | 8,0±3,1 | - | |
| Mes 12 | 5,3±1,9 | | 7,7±2,6 | - | |
| | 5,3±2,3 | | 7,9±3,5 | | |

Los números son medias ± desviación standard de los niveles medidos;
C0= concentración mínima, C2: concentración a las 2 horas post-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, deceso o paciente perdido al 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 IT).

| | 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 (1° criterio) | 19,1(53) | 25,3(70) | 16,8(47) | 21,5(60) | 18,8 (52) |
| Diferencia % (Certican® - MPA) 95% IC | 0,4% (-6,2;6,9) | 1,1% (-6,1;8,3) | -1,9% (-8,3;4,4) | -2,7% (-9,7;4,3) | | |
| 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, pérdida al seguimiento.

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

La proteinuria fue evaluada en las visitas según lo estipulado por análisis de proteinuria de spot proteinuria/creatininuria y categorizada según niveles de relevancia clínica como está representado en la Tabla 5. Pocos pacientes en alguno de los grupos de tratamiento alcanzaron el umbral nefrótico, pero una mayor proporción de pacientes estuvo consistentemente en la categoría subnefrótica comparado con el grupo MPA. Un efecto relacionado con la concentración se observó como relacionado a la proteinuria sobre todo con niveles del valle superiores a 8 ng/mL.

Los eventos adversos reportados más frecuentemente que con MPA, grupo control, en el rango recomendado de Certican® bajas dosis 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 CMV (0,7% vs 5,95%) y virus BK (1,5% vs 4,8%).

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

| | Certican® 1,5 mg N=277 | Certican® 3 mg N=279 | MPA=1.44G N=277 |
|---|---------------------------|-------------------------|--------------------|
| TF 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) | - |

Imputación por valores faltantes al mes 12 para la TF: pérdida del injerto=0, muerte o pérdida al seguimiento para la función renal (arrastre de la última observación hasta



fin de tratamiento (hasta el mes 12)

MDER: modificación de la dieta en enfermedad renal.

TF: tasa de filtración glomerular.

Tabla 5 Estudio A2309: relación proteína/creatinina urinaria.

| Categoría de proteinuria (mg/mmol) | | | | | |
|------------------------------------|---------------------|------------|--------------|----------------------|---------------|
| Mes 12 PFT | Tratamiento | Normal%(n) | Leve%(n) | Sub nefrótico%(n) | Nefrótico%(n) |
| | | (<3,39) | (3,39-<33,9) | (33,9-<339) | (>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 g | 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).

Transplante cardíaco

En el estudio sobre trasplante cardíaco de fase III (B253) se investigó la administración 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) como tratamiento de referencia. 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 para el seguimiento a los 6; 12 y 24 meses. Ambas dosis de Certican® fueron mejores que la AZA al cabo de 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/día frente al grupo control; $p < 0,001$ para el grupo 3 mg/día frente al grupo control).

Sobre la base de los datos de las ecografías intracoronarias obtenidas en un subgrupo de la población del estudio, ambas dosis de Certican® fueron más eficaces, con nivel de significación estadística, que la AZA para la prevención de la vasculopatía del aloinjerto (definida como un aumento del espesor máximo de la íntima igual o superior a 0,5 mm respecto del espesor basal, en por lo menos un corte apareado de una secuencia automatizada durante la extracción del catéter), que constituye un importante factor de riesgo para 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 en microemulsión que en los pacientes tratados con AZA. Estos resultados indicaron que



Certican® incrementa la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina; sin embargo, un análisis más profundo indicó que podía mejorarse la función renal reduciendo la dosis de ciclosporina sin afectar la eficacia, siempre que las concentraciones de everolimus se mantuvieran por arriba de un determinado umbral. Así pues, se emprendieron los estudios A2411 y A2310 para investigar esta cuestión.

El estudio A2411, sin ciego, aleatorizado y de 12 meses de duración, comparó el tratamiento con Certican® asociado a dosis reducidas de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides en pacientes con un primer trasplante de corazón. El 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 1.500 mg 2 veces al día. Las dosis de ciclosporina en microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones mínimas (ng/mL):

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

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 dos grupos después de 12 meses (Certican® 22,8 %; MMF 29,8 %).

El estudio A2310, un ensayo de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado, comparó la eficacia y la seguridad de dos 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 período 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 dos grupos tratados con Certican®, y se modificaron a partir del Día 4 para mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus entre 3 y 8 ng/mL y entre 6 y 12 ng/mL, respectivamente. La dosis del MMF fue de 3 g por día. Las dosis de ciclosporina se adaptaron a fin de mantener los mismos intervalos de concentraciones sanguíneas



mínimas que en el estudio A2411. La Tabla 6 muestra las concentraciones sanguíneas 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. Por la naturaleza y el tipo de decesos en este grupo, la diferencia no parecía 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 sanguíneas realmente alcanzadas.

Tabla 6 Estudio A2310: concentraciones sanguíneas mínimas 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 ± DE de los valores medidos; C₀ = concentración mínima

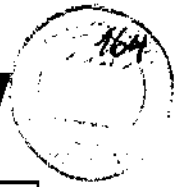
Fuente: PT, tablas 14.3-1.5 y 14.3-1.7^a

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) (≥ grado 3A de la ISHLT), episodio de rechazo agudo (RA) asociado con deficiencia hemodinámica (DH), pérdida del injerto/retrasplante, deceso, o paciente perdido de vista durante el seguimiento. La Tabla 7 presenta los resultados de eficacia obtenidos después de 12 meses.

Tabla 7 Estudio A2310: incidencia de los acontecimientos incluidos en las variables de eficacia, por grupo de tratamiento (población por intención de tratar – resultados del análisis realizado después de 12 meses)


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios


Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orna
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 16575
Apoderada



| Variables 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 deficiencia hemodinámica | 11 (3,9) | 7 (2,6) |
| - Rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (\geq 3A de la ISHLT) | 63 (22,3) | 67 (24,7) |
| - Deceso | 22 (7,8) | 13 (4,8) |
| - Pérdida del injerto / retrasplante | 4 (1,4) | 5 (1,8) |
| - Paciente perdido de vista durante el seguimiento* | 9 (3,2) | 10 (3,7) |
| Secundarias: | | |
| Pérdida del injerto / retrasplante, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento ** | 33 (11,7) | 24 (8,9) |
| - Paciente perdido de vista 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) (\geq grado 3A de la ISHLT), rechazo agudo (RA) asociado con deficiencia hemodinámica (DH), pérdida del injerto/retrasplante, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento.

* Paciente perdido de vista durante el seguimiento que impidió su inclusión en los análisis de eficacia (variables principal o secundarias).

Fuente: PT - Tabla 14.2-1.1^a

La mayor mortalidad en el grupo de Certican® frente al grupo del MMF se explica básicamente por infecciones en los tres primeros meses en el subgrupo de pacientes que recibieron Certican® y una terapia de inducción con timoglobulina. La incidencia particularmente más elevada de infecciones graves en el período de tres meses entre los pacientes del subgrupo 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 subgrupo de la timoglobulina, que fue particularmente evidente entre los pacientes hospitalizados que habían requerido una asistencia ventricular mecánica antes del trasplante, sugiere que estos pacientes eran mucho más vulnerables a las complicaciones de las infecciones.

Se realizaron ecografías intravasculares en un subconjunto de pacientes a fin de investigar los cambios del espesor de la íntima posteriores al trasplante (diferencia entre el valor inicial medido en los tres meses posteriores al trasplante y el valor medido después de 12 meses), en un segmento de la arteria coronaria anterior izquierda descendente. La Tabla 8 describe las variaciones del espesor máximo de la íntima así como la proporción de pacientes con vasculopatía del aloinjerto cardíaco (definida como un aumento \geq 0,5 mm del espesor máximo de la íntima).



Tabla 8 Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) después de 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 después de 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) después de 12 meses frente 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 del cambio 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 correspondientes a cada categoría de donantes (presencia o ausencia de enfermedad).

Fuente: PT-Tablas 14.2-3.2a y 14.2-3.7

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

La función renal, que se evaluó durante el estudio A2310 calculando la velocidad de filtración glomerular con la fórmula MDRD, mostró después de 12 meses una disminución estadísticamente significativa de 5,5 mL/min/1,73 m² (IC del 97,5 %: -10,9; -0,2) a favor del 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.



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 la razón de proteinuria / creatinuria medida en muestras de orina puntuales, tendió a ser más elevada en los pacientes tratados con Certican®. Se observaron valores subnefróticos 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 víricas 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. La dosis de Certican® fue ajustada para mantener los niveles deseados de everolimus en sangre entre 3-8 ng/mL para el brazo con Certican® + exposición reducida a tacrolimus. Los niveles medios de everolimus estuvieron dentro del rango deseado en todos los puntos que van desde 3,4 a 6,3 ng/mL en el brazo de Certican® + exposición reducida a tacrolimus. Las dosis de tacrolimus fueron subsecuentemente ajustadas para conseguir el nivel deseado entre 3-5 ng/mL, a lo largo de los 12 meses en el brazo de Certican® + exposición reducida a tacrolimus.

El objetivo primario del estudio fue comparar la tasa de fallo de eficacia, definida como la variable combinada 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 de 12 meses, la incidencia del punto final compuesto (rechazo agudo tratado confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte) fue menor en el brazo Certican® + exposición reducida a tacrolimus (6,7%) que en el brazo control de tacrolimus (9,7%) (ver "Tabla X"). 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 brazo Certican® + exposición reducida a tacrolimus no fue inferior en comparación con el brazo 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 brazo Certican® + exposición reducida a tacrolimus (3,7%) comparada con el brazo 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 puntos primarios de eficacia (población ITT – 12 meses de analisis), segun Kaplan Meier (KM).

| Estadístico | EVR+Reducc. TAC n=245 | TAC Control n=243 |
|---|--------------------------|----------------------|
| Número de falla de eficacia compuesta (RAPBt, pérdida del injerto, o muerte) desde aleatorización hasta mes 12 | 16 | 23 |
| KM estimado de tasa de incidencia de falla de eficacia compuesta (RAPBt, pérdida de injerto o muerte) al mes 12 | 6.7% | 9.7% |
| Diferencia en KM estimadas (vs. Control) | -3.0% | |
| 97.5% CI para diferencia | (-8.7%, 2.6%) | |
| P-valor de Z-test para (Reducc. TAC - Control = 0) | 0.230 | |
| (No Difference Test) | | |
| P-valor* de Z-test para (Reducc. TAC - Control \geq 0.12) (Prueba de no inferioridad) | <0.001 | |

1. RAPBt = Rechazo agudo probado con biopsia y tratado. Los laboratorios locales acostumban definir RAPBt.

2. *Z-test p-valor para prueba de no inferioridad (margen de no inferioridad= 12%) es para one-sided test y fue comparado con nivel de significancia 0.0125.

3. En la estimación de Kaplan-Meier, es censo diario para pacientes sin eventos es el último día de contacto.

Tabla 10 Estudio H2304: comparación para los de puntos secundarios de eficacia(población ITT – 12 meses de analisis).

| Puntos de eficacia | EVR/Reducc. TAC N=245 n (%) | TAC Control N=243 n (%) | Risk Diff. (95% CI) | P-valor |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------|---------|
| Pérdida del injerto* | 6 (2.4) | 3 (1.2) | 1.2 (-7.8, 10.2) | 0.5038 |
| Muerte* | 9 (3.7) | 6 (2.5) | 1.2 (-7.8, 10.1) | 0.6015 |
| RA | 9 (3.7) | 26 (10.7) | -7.0 (-11.6, -2.5) | 0.0026 |
| RAt | 6 (2.4) | 17 (7.0) | -4.5 (-8.3, -0.8) | 0.0178 |
| RAPB | 10 (4.1) | 26 (10.7) | -6.6 (-11.2, -2.0) | 0.0052 |
| RAPBt | 7 (2.9) | 17 (7.0) | -4.1 (-8.0, -0.3) | 0.0345 |
| RA subclínicos* | 1 (0.4) | 5 (2.1) | -1.6 (-10.6, 7.3) | 0.1216 |

1. AR = rechazo agudo; RAPB = rechazo agudo comprobado por biopsia; RAPB t = rechazo agudo tratado y comprobado por biopsia. Los resultados de laboratorios locales usan definir RAPB y RAPBt.

2. Pérdida de seguimiento para 'pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento' se define como un paciente que no muere, no pierde el injerto, y cuyo último día de contacto es anterior al límite de ventana más bajo del mes de visita 12.

3. * = intervalo de confianza exacto y prueba de doble cola de Fisher exacta usada para esa variable. Para otros, fueron empleados el intervalo de confianza asintótico y el test de Pearson Chi cuadrado

4. todos los valores de p fueron para test de doble cola y con un nivel de significancia de 0,05.

La tabla 11 presenta la comparación de grupos de tratamiento para cambios en FGe (MDRD4) (mL/min./1,73m²) desde la aleatorización (día/30) hasta el mes 12 para la población ITT. La diferencia media ajustada entre el brazo de Certican + Reducción de tacrolimus y el brazo de control de tacrolimus en FGe a los 12 meses fue 8,50

mL/min/1.73m². (p <0,001; 97,5% CI: 3,74; 13,27). A través del estudio y al mes 12 se observó una FGe mayor para el brazo de everolimus + exposición reducida a tacrolimus (80,9 mL/min.1,73m²) en comparación al brazo control de tacrolimus (70,3 mL/min.1,73m²).

Tabla 11 Estudio H2304: Comparación entre grupos de tratamiento para FGe (MDRD 4) al mes 12 (población ITT – 12 meses de análisis)

| Tratamiento | N | Diferencial vs Control | | | | Pvalor(1) | Pvalor(2) |
|-----------------|-----|------------------------|-------------------|---------------|--------|-----------|-----------|
| | | LS promedio (SE) | LSM promedio (SE) | 97,5% IC | | | |
| EVR+Reduced TAC | 244 | -2.23 (1.54) | 8.50 (2.12) | (3.74, 13.27) | <0.001 | <0.001 | |
| TAC Control | 243 | -10.73 (1.54) | | | | | |

¹-Cuadrados mínimos, el 97,5% intervalos de confianza, y p-valores son de un modelo ANCOVA que contiene el tratamiento del VHC y el estado de los factores, y TFGc basal como covariable.

²-Reglas de imputación valores faltante al mes 12 TFGc (MDRD4): 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 si el último valor que se observa entre la aleatorización y el mes 6, o 3) utilizar el valor mínimo entre 6 meses y 12 meses si el último valor que se observa a partir del mes 6, y 4) el uso 15 mL/min./1,73m² si el paciente estaba en diálisis después de la aleatorización.

³- Pvalue (1): la no inferioridad de prueba con margen de NI = -6 mL/min/1.73m², de una cola, nivel de significancia de 0.0125.

⁴- Pvalue (2): prueba de la superioridad en ambas colas nivel de 0,025.

Farmacocinética

• Absorción

Everolimus alcanza la concentración sérica máxima entre 1 y 2 horas después de la administración de 1 dosis oral. Las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis en un rango posológico de 0,25 a 15 mg en los pacientes trasplantados. La biodisponibilidad relativa del comprimido dispersable es 0,90 (IC 90% 0,76-1,07) sobre la base de la razón del área bajo la curva (ABC).

Efecto de los alimentos: La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el ABC de everolimus se reducen 60 % y 16%, respectivamente, cuando se administra 1 comprimido con una comida rica en grasas. Certican® se debe administrar consistentemente con o sin alimentos para reducir al mínimo la variabilidad.

• Distribución

La razón 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 74 % 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 mantenimiento es 342 ± 107 L.

• Metabolismo

Certican® es un sustrato de CYP3A4 y de la glicoproteína P (gpP). Las principales vías metabólicas identificadas en el hombre fueron las monohidroxilaciones y O-desalquilaciones. Los 2 principales metabolitos se forman por hidrólisis de la lactona cíclica. Everolimus fue el principal componente circulante en sangre. Se considera improbable que alguno de los metabolitos principales contribuya significativamente a la actividad inmunosupresora de everolimus.



- **Eliminación**

Después de la administración de 1 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**

La farmacocinética fue comparable en los pacientes con un trasplante renal y cardiaco 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 post-dosis. Las $C_{m\acute{a}x}$ promedian $11,1 \pm 4,6$ y $20,3 \pm 8,0$ ng/mL y las ABC 75 ± 31 y 131 ± 59 ng.h/mL, con dosis de 0,75 y 1,5 mg 2 veces al día, respectivamente. Los niveles en sangre en el valle pre-dosis ($C_{m\acute{i}n}$) promedian $4,1 \pm 2,1$ y $7,1 \pm 4,6$ ng/mL, a dosis de 0,75 y 1,5 mg dos veces al día, respectivamente. La exposición a everolimus permanece estable con el tiempo durante el primer año post-rasplante. La $C_{m\acute{i}n}$ se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el ABC, el coeficiente de correlación es un valor comprendido entre 0,86 y 0,94. La depuración (*clearance*) oral (CL/F) es 8,8 L/h (27% de variación interindividual) y el volumen de distribución central (Vc/F) es 110 L (36% de variación interindividual), sobre la base del análisis farmacocinético de una población. La variabilidad residual de las concentraciones en sangre es 31%. La vida media de eliminación es 28 ± 7 horas.

Trastornos Hepáticos:

En relación al AUC de everolimus en pacientes con función hepática normal, el AUC promedio de 7 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) fue de 1,6 veces mayor; en dos grupos de estudios independientes en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B en la escala de Child-Pugh) las AUC 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 AUC promedio fue 3,6 veces mayor. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis debe ser reducida a aproximadamente dos tercios de la dosis normal. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C), la dosis debe ser reducida a la mitad de la dosis normal.

El ajuste de la dosis adicional debe estar basado en la monitorización terapéutica. (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Trastornos Renales:

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

Pediatría

La depuración (*clearance*) de Certican® (CL/F) 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 CL/F 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 en el valle (C0) en el estado estacionario fueron de $4,4 \pm 1,7$ ng/mL.

Pacientes de edad avanzada

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

Grupo étnico

La depuración (*clearance*) oral (CL/F) es, en promedio, un 20% más elevada en pacientes trasplantados de raza negra, sobre la base del análisis farmacocinético de una población (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Relaciones exposición-respuesta:

En los pacientes con un trasplante renal y cardiaco, la concentración promedio de everolimus en el valle (C0) durante los primeros 6 meses post-trasplante guardaba relación con la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia y de trombocitopenia (ver "Tabla12").

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

Tabla 12 Relación exposición respuesta, para 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 (≤75x10 ⁹ /L) | 35% | 13% | | 18% | |
| Neutropenia (<1,75x10 ⁹ /L) | 70% | 31% | | 44% | |



Datos sobre toxicidad preclínica

Se ha determinado la toxicidad preclínica del everolimus en ratones, ratas, cerdos Minipigs®, monos y conejos. En diversas especies se vieron afectados los órganos reproductores de las hembras y de los machos (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides 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 cerdos Minipig®.

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 cerdos Minipig®, 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 la ciclosporina con el 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.

En un estudio de la fecundidad de ratas macho, las dosis iguales o superiores a 0,5 mg/Kg afectaron la morfología del testículo y las dosis de 5 mg/Kg produjeron una menor motilidad de espermatozoides, una reducción del número de cabezas de espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona, lo cual provocó un menoscabo de la fecundidad de los machos. Sin embargo, hubo signos de reversión. La fecundidad de las hembras no se vio afectada, pero el everolimus atravesó la barrera hemato-placentaria y fue tóxica para los productos de la concepción (el embrión o feto más las membranas). En las ratas, el everolimus causó toxicidad embrionaria y fetal con una exposición sistémica por debajo de la terapéutica, que se manifestó en forma de muerte y reducción del peso de los fetos. A la dosis de 0,3 y 0,9 mg/Kg aumentó la incidencia de cambios esqueléticos y malformaciones (p. ej., fisura de esternón). En los conejos, la toxicidad embrionaria se reflejó en un aumento de resorciones tardías.

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 oncogénica 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 sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elsa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
ApoDERADA



6827

ORIGINAL

Adultos

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardiacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población de pacientes con trasplante hepático, se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día con la dosis inicial aproximadamente 4 semanas luego del trasplante. La dosis diaria de Certican® siempre debe darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican® debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos (ver "FARMACOCINÉTICA") y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o tacrolimus (ver "MONITOREO TERAPEUTICO DE LA DROGA").

Certican® debe tomarse únicamente por vía oral.

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

En los pacientes que reciben Certican® puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días (ver "MONITOREO TERAPEUTICO DE LA DROGA").

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con transplante 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.

Uso en niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Pacientes con insuficiencia renal

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


Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Imirtzian
Glo. de Asuntos Regulatorios


Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada

6827



ORIGINAL

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas 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 o severa (clase B o C de la escala Child-Pugh) la dosis debe reducirse aproximadamente a la mitad de la dosis normal.

Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre (ver "FARMACOCINÉTICA").

Monitoreo terapéutico de la droga

Se recomienda el monitoreo rutinario de la concentración de Certican® en sangre. Sobre la base del análisis de la exposición-eficacia y la exposición-seguridad, se ha hallado que los pacientes que alcanzan concentraciones de everolimus en sangre en el valle (C0) $\geq 3,0$ ng/mL presentan una incidencia menor de rechazo agudo confirmado por biopsia en el trasplante renal cardiaco y hepático, que los pacientes cuyos niveles en el valle (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 e 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 los niveles en el valle obtenidos >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 en el valle 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 plena de ciclosporina. La disminución de la exposición a la ciclosporina en los pacientes con un trasplante renal tratados con Certican® se asocia con mejor 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 con la siguiente ventana de niveles del valle.

Trasplante renal: ventana de niveles del valle de ciclosporina recomendados

| Ciclosporina Objetivo (ng/mL) | Co | Mes 1 | Meses 2-3 | Meses 4-5 | Meses 6-12 |
|-------------------------------------|----|---------|-----------|-----------|------------|
| Grupos Certican® | | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orsola
Directora de Aseguramiento
de la Calidad



(Las concentraciones medidas figuran en el apartado "Acción farmacológica").

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

Existen datos limitados respecto de la administración de Certican® con concentraciones de ciclosporina en el valle (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 everolimus.

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante cardíaco:

En los pacientes con un trasplante cardíaco en el periodo 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 el clearance de creatinina calculado 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 con niveles reducidos recomendados de Co según continúa.

Trasplante cardíaco: ventana de niveles del valle de ciclosporina recomendados.

| Ciclosporina Objetivo (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 el apartado "Acción farmacológica").

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

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

Dosis de 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 de la iniciación 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.

CONTRAINDICACIONES

Certican® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everolimus, sirolimus o algún otro componente 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

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 antitimocítica de conejo) con el régimen consistente en Certican®, ciclosporina y esteroides. En un ensayo clínico en receptores de trasplante de corazón (estudio A2310, ver "Acción farmacológica"), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes en quienes la inducción con globulina antitimocítica de conejo se había asociado con Certican®, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas 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 mecánica antes del trasplante, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a un aumento de la inmunodepresión.

Infecciones Serias 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 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 ..



Trastorno de la función hepática

Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles de everolimus en sangre en el valle (C0) y se recomienda el ajuste de dosis de everolimus en los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACION).

Interacción con fuertes inhibidores/inductores de CYP3A4

No se recomienda la coadministración con inhibidores potentes (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, rifabutina) de CYP3A4, salvo si el beneficio supera el riesgo. Se recomienda el monitoreo de los niveles de everolimus en sangre en el valle (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 agente en especial. Se debe controlar 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 el uso de 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 severa refractaria.

Los pacientes tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un fibrato deberán ser monitoreados por la posibilidad de que desarrollen rabdomiólisis 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 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 niveles elevados de creatinina en suero 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 coadministren otros agentes con efecto deletéreo 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 inhibidor de la calcineurina (CNI) ha habido reportes de empeoramiento de la proteinuria cuando el CNI es reemplazado por Certican®. Se ha observado reversibilidad cuando se interrumpe el Certican® y se reintroduce el CNI. La seguridad y eficacia de la conversión desde el CNI a Certican® en tales pacientes no se ha establecido.

Los pacientes que reciben Certican® deben ser monitoreados para la 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 curación de las heridas

Certican®, como otros inhibidores mTOR, puede entorpecer la curación de las heridas aumentando las complicaciones post trasplante como la dehiscencia de la herida, colecciones líquidas, 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 índice de masa corporal. La frecuencia de derrame pericárdico y pleural está incrementada en los trasplantados cardíacos y la frecuencia de hernia incisional está incrementada en los trasplantados hepáticos.

Microangiopatía trombótica/Púrpura trombótica trombocitopénica/Síndrome Urémico Hemolítico

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis no infecciosa

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. Se han informado casos de EPI causada por Certican® que generalmente responde a la interrupción de la medicación con o sin tratamiento con glucocorticoides. De todas formas, han ocurrido casos fatales (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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 ser esto considerado un riesgo potencial para el tratamiento prolongado con Certican®.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa severa 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 eliminación del everolimus absorbido en la circulación general pueden verse influidas por drogas que afecten a CYP3A4 y/o PgP. Se desaconseja el tratamiento concomitante con inhibidores e inductores potentes de CYP3A4. Los inhibidores de PgP pueden reducir el eflujo de everolimus de las células intestinales y aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus. *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 ciclosporina concurrente.

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/PgP): La biodisponibilidad de everolimus aumenta significativamente con la coadministración de ciclosporina. En un estudio con dosis única en individuos sanos, la administración de ciclosporina para microemulsión (Neoral®) produjo un aumento de 168% en el AUC de everolimus (rango, 46% a 365%) y de 82% en la $C_{máx}$ (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*). Certican® tuvo sólo una influencia clínicamente menor sobre la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal y cardiaco tratados con ciclosporina para microemulsión.

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 (clearance) de everolimus y disminuye 58% la C_{\max} y 63% el AUC. Se desaconseja el uso en combinación con rifampicina (ver *Advertencias y Precauciones*).

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 dos períodos y secuencia fijada, 25 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam en el período 1. En el período 2, recibieron everolimus de 10 mg una 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 de AUC inf 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)

Otras interacciones posibles: Los inhibidores moderados de CYP3A4 y PgP podrían aumentar las concentraciones de everolimus en sangre (por ejemplo, agentes antimicóticos: fluconazol, antibióticos macrólidos, como la eritromicina; bloqueantes de los canales de calcio: verapamilo, nicardipina, diltiazem; inhibidores de proteasa: nelfinavir, indinavir, aprenavir. 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: carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína; drogas anti-VIH: efavirenz, nevirapina).

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

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 elaboradas con microorganismos vivos (vacunas atenuadas).

Embarazo y lactancia

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, excepto cuando el beneficio potencial para la madre supere el riesgo eventual para el feto. Las mujeres en edad de poder concebir, deben utilizar un método de anticoncepción efectivo para prevenir un posible embarazo y continuar utilizándolo



por un período adicional de 8 semanas después de haber recibido la última dosis de Certican®.

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 amamantamiento. Por consiguiente, las mujeres que reciben Certican® no deben amamantar.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Certican® sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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 menos 2 de los ensayos (en trasplante renal) incluyeron brazos terapéuticos basados en terapias estándares sin Certican® y con ICN. Certican® en combinación con ciclosporina fue estudiado en 5 estudios en pacientes trasplantados renales totalizando 2497 pacientes y tres estudios en trasplantados cardíacos, totalizando 1531 pacientes (poblaciones por intención de tratar; ver "Acción farmacológica").

La Tabla 13 contiene reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Certican® observadas en estudios clínicos de fase III, comparando pacientes en regimenes de Certican® con pacientes en regimenes no Certican® y basados en ciclosporina (ver "Acción farmacológica") Están agrupados de acuerdo a la MedDRA (Standard organ classes):

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

Tabla 13

| | |
|--|--|
| <p>Infecciones e infestaciones <i>Muy Frecuentes</i></p> <p><i>Frecuentes</i></p> | <p>Infecciones (virales, bacterianas y fúngicas), infecciones del tracto respiratorio superior.</p> <p>Sepsis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio inferior, infección de heridas</p> |
| <p>Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i></p> | <p>Leucopenia¹, Trombocitopenia¹, pancitopenia^{6,8} anemia¹, coagulopatía, púrpura</p> |



| | |
|---|--|
| <i>Infrecuentes</i> | trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico. Hemólisis, |
| Trastornos cardiacos | |
| <i>Muy frecuentes</i> | Derrame pericárdico ² . |
| Desórdenes endócrinos <i>Infrecuentes</i> | Hipogonadismo masculino (reducción de testosterona, aumento de FSH y LH). |
| Desórdenes metabólicos y nutricionales <i>Muy frecuentes</i> | Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos) y diabetes de reciente comienzo ⁹ . |
| Desórdenes vasculares <i>Muy frecuente</i> <i>Frecuentes</i> <i>Raras</i> | Hipertensión Linfocele ³ , tromboembolismo venoso, trombosis del injerto ³ . Vasculitis leucocitoclástica ⁶ . |
| Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino <i>Muy frecuentes</i> <i>Infrecuentes</i> <i>Raras</i> | Derrame pleural ² . Enfermedad pulmonar intersticial. Proteinosis alveolar pulmonar. |
| Desórdenes gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> | Dolor abdominal ⁹ , Diarrea náusea, vómito, pancreatitis, estomatitis, ulceraciones orales, dolor orofaríngeo |
| Desórdenes hepatobiliares <i>Inrecuentes</i> | Hepatitis, trastornos hepáticos, ictericia |
| Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo <i>Frecuentes</i> <i>Infrecuentes</i> | Edema angioneurótico ⁵ , acné, complicación de heridas quirúrgicas. Rash. |
| Desórdenes osteomusculares y del tejido conectivo <i>Inrecuentes</i> | Mialgia. |
| Desórdenes renales y urinarios <i>Frecuentes</i> <i>Infrecuentes</i> | Proteinuria ³ . Necrosis renal tubular ³ , pielonefritis. |
| Trastornos del sistema reproductivo y las mamas <i>Frecuentes</i> | Disfunción eréctil. |
| Desórdenes generales y del sitio de administración | |



En todos los casos de sobredosis se deben iniciar medidas de 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.

INSTRUCCIONES DE USO

Los comprimidos de Certican® se pueden tomar con o sin alimentos, pero de manera sistemática, es decir siempre deben tomarse con comida o siempre sin comida.

Los comprimidos de Certican® no deben ingerirse con pomelo ni con jugo de pomelo dado que esto puede interferir con ciertas enzimas del organismo que modifican los efectos de Certican®.

INCOMPATIBILIDADES

Cuando también se administre ciclosporina para microemulsión por sonda nasogástrica, se debe administrar antes que Certican®. No se deben mezclar ambos fármacos.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 50, 60, 100, 120 y 250 comprimidos dispersables.

CONSERVACION

Certican® no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Debe ser conservado a temperatura no mayor a 30°C en el envase original al abrigo de la luz y la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

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 Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 12/10/11+ 23/01/2012



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios



Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elsa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Apoderada



| | |
|--|---|
| <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> | Edema periférico, hernia incisional ⁷ Edema, dolor, trastornos de la cicatrización. |
| Investigación <i>Frecuente:</i> | Enzimas hepáticas anormales ^{4,8} . |

¹ Se estableció un efecto vinculado a la dosis o fue visto en forma significativa, en pacientes recibiendo 3 mg/día.

² En trasplante cardíaco.

³ En trasplante renal.

⁴ γ -GT, AST, ALT elevada.

⁵ Predominantemente en pacientes recibiendo en forma concomitante IECA.

⁶ Hallazgo post-marketing.

⁷ en trasplante hepático.

⁸ raro en trasplante renal y cardíaco.

⁹ frecuente en trasplante renal y cardíaco.

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 0,46% que desarrollaron linfoma o desorden linfoproliferativo.

La ocurrencia de las reacciones adversas puede depender del grado y de la duración del régimen inmunosupresor. En los estudios, la combinación de Certican® con ciclosporina, fue observado un aumento de creatinina sérica más frecuentemente en pacientes medicados con Certican® en combinación con dosis plena de ciclosporina para microemulsión que en pacientes de control. La incidencia total de reacciones adversas fue más baja con dosis reducidas de ciclosporina para microemulsión (ver "Acción farmacológica: Ensayos clínicos").

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

Los casos de enfermedad pulmonar intersticial, que implican inflamación pulmonar intraparenquimatosa (neumonitis) y/o fibrosis de etiología no infecciosa, algunos fatales, han ocurrido en pacientes que recibían rapamicina y sus derivados, incluyendo Certican®. La condición se resuelve mayormente después de la discontinuación de la medicación y/o con la adición de glucocorticoides. De todos modos, también ocurrieron casos fatales.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios en animales, Certican® mostró bajo potencial de toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad severa después de la administración de una dosis oral única de 2.000 mg/Kg (ensayo límite) a ratones o a ratas.

Los antecedentes de sobredosis en seres humanos son muy escasos; existe 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.