



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5923

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007534-13-8 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 y la información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 0,25 mg - 0,50 mg - 0,75 mg - 1,00 mg, aprobada por Certificado N° 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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RA
CL
G



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **5923**

Que a fojas 340 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 y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CERTICAN / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 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 56 a 156, para los prospectos y de fojas 157 a 186, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4540/04 los prospectos autorizados por las fojas 56 a 89 y la información para el paciente autorizado por las fojas 157 a 166, de las



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5923

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

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

RA
CH
9

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007534-13-8

DISPOSICIÓN N° 5923

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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° **5923** 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, EVEROLIMUS 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.-

5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 6827/12.-	Prospectos de fs. 56 a 156, corresponde desglosar de fs. 56 a 89. Información para el paciente de fs. 157 a 186, corresponde desglosar de fs. 157 a 166.-

RAP
CH
D

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 51.576 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....06 SEP. 2013.....,del mes de.....

RA
CN
D

Expediente N° 1-0047-0000-007534-13-8

DISPOSICIÓN N° **5923**

js

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



INFORMACION PARA EL PACIENTE

CERTICAN®
EVEROLIMUS

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar Certican®
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

COMPOSICIÓN DE CERTICAN®

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

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

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

Cada comprimido de Certican® de 1,00 mg contiene:
Everolimus.....1,00 mg
Excipientes: Butilhidroxitolueno 0,10 mg; estearato de magnesio 1,25 mg; monohidrato de lactosa 8,90 mg; hipromelosa 40,00 mg; crospovidona 50,00 mg; lactosa anhidra 148,75 mg.

RA
CN


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



En este prospecto

¿QUÉ ES CERTICAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
 ANTES DE TOMAR CERTICAN®
 USO DE OTROS MEDICAMENTOS
 TOMANDO CERTICAN® CON ALIMENTOS Y BEBIDAS
 PACIENTES DE EDAD AVANZADA (65 AÑOS O MÁS)
 NIÑOS Y ADOLESCENTES
 EMBARAZO Y LACTANCIA
 MUJERES EN EDAD FÉRTIL
 CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS
 ¿CUÁNDO Y CÓMO TOMAR CERTICAN®?
 ¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO TOMAR CERTICAN®?
 SI TOMA MÁS CERTICAN® DE LO DEBIDO
 POSIBLES REACCIONES ADVERSAS
 COMO CONSERVAR CERTICAN®
 PRESENTACIONES

¿QUÉ ES CERTICAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

¿Qué es Certican®?

Certican pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inmunosupresores.

¿Para qué se utiliza Certican®?

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

Monitoreo durante el tratamiento con Certican®

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

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

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

RAA
 CV


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

**ANTES DE TOMAR CERTICAN®**

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

No tome Certican®

- Si usted es alérgico (hipersensible) al everolimus, sirolimus o cualquiera de los otros componentes del Certican®.

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

Tenga especial cuidado con Certican®

Si usted presenta:

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

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

Los medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, como Certican®, reducen la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones. Es recomendable consultar a su médico o un centro de trasplantes, en caso de fiebre, malestar general o local, síntomas tales como tos, sensación de ardor al orinar, que son graves o persistentes durante varios días.

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

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

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

Puede ser necesario modificar la dosis de Certican®.

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

RAP
CR

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

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

USO DE OTROS MEDICAMENTOS

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

Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de Certican[®].

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

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

TOMANDO CERTICAN[®] CON ALIMENTOS Y BEBIDAS

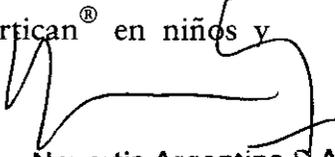
Tome Certican[®] consistentemente, ya sea con o sin comida. No tome Certican[®] con pomelo o jugo de pomelo, ya que puede interferir con ciertas enzimas del cuerpo que influyen en los efectos de Certican[®].

PACIENTES DE EDAD AVANZADA (65 AÑOS O MÁS)

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

NIÑOS Y ADOLESCENTES

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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

RMA
 ch

EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

MUJERES EN EDAD FÉRTIL

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

Fertilidad

Certican® puede tener impacto en la fertilidad masculina.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

No se han realizado estudios específicos sobre los efectos de Certican® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se espera que Certican® afecte su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Información sobre algunos de los ingredientes de Certican®

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

Certican® contiene lactosa.

¿CÓMO TOMAR CERTICAN®?

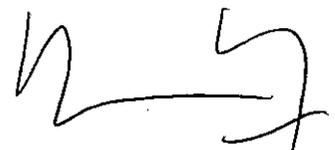
Su médico decidirá exactamente qué dosis de Certican® debe tomar y cuando debe ser tomado. Siga las instrucciones de su médico y no altere la dosis por su cuenta. No exceda la dosis recomendada.

Certican® es sólo para uso oral.

¿CUÁNTO CERTICAN® TOMAR?**Trasplantes de riñón y el corazón**

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

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



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

RMB
CN

5923

ORIGINAL



Trasplantes de hígado

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

La primera dosis de Certican[®] se dará aproximadamente cuatro semanas después del trasplante.

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

¿CUÁNDO Y CÓMO TOMAR CERTICAN[®]?

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

¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO TOMAR CERTICAN[®]?

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

SI TOMA MÁS CERTICAN[®] DE LO DEBIDO

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

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

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

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

SI OLVIDA TOMAR CERTICAN[®]

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

SI DEJA DE TOMAR CERTICAN[®]

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

POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Certican[®] puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Sin embargo, ya que se toma en combinación con otros medicamentos, los efectos adversos pueden no siempre ser atribuidos con certeza directamente a Certican[®].

RAA
CV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

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

Algunos efectos adversos son muy comunes:

Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

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

RA
19/11

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

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

Algunos efectos adversos son comunes:

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

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

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

RIA
CW

Algunos efectos adversos son poco frecuentes:

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

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

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

Otros efectos secundarios:

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

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

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

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

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

COMO CONSERVAR CERTICAN®

- Conservar Certican® en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
- No utilice Certican® después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No utilice ningún envase Certican® que está dañado o muestre signos de deterioro.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

RIA
CV

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos.

Certican® dispersable no se encuentra disponible para comercialización en Argentina.

Certican® comprimidos 1,00 mg no se encuentra disponible para comercialización en Argentina.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5923 ORIGINAL



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde:

0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 51.576

®Marca Registrada

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

RA

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Ch

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

BPL: 25/03/2013

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

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

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

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

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

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

Everolimus.....1,00 mg
 Excipientes: Butilhidroxitolueno 0,10 mg; estearato de magnesio 1,25 mg;
 monohidrato de lactosa 8,90 mg; hipromelosa 40,00 mg; crospovidona 50,00 mg;
 lactosa anhidra 148,75 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04A A18.

INDICACIONES**Trasplante de riñón y corazón**

Certican® está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunológico leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. 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
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Certican® es un inhibidor de la señal de proliferación celular que previene el rechazo del aloinjerto en roedores y 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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imitizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

RA
CV

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 2 estudios Fase III (A2306 y A2307) incluyendo 237 y 256 pacientes respectivamente, los que evaluaron la eficacia y seguridad de Certican[®] después de la administración de 1,5 mg/día y 3 mg/día de Certican[®] (dosis inicial, la dosis subsiguiente se basa en la concentración 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 a 8 ng/mL y 6 a 12 ng/mL respectivamente. La dosis de micofenolato de sodio fue de 1,44 g/día. Las dosis de ciclosporina fueron adaptadas para mantener los 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").

RA
CZ
Tabla 1 Estudio A2309: niveles del valle objetivo de ciclosporina

Ciclosporina (ng/mL)	C ₀	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	847±412	192±104	718±319	239±130	934±438
Mes 1	173± 84	770±364	177± 99	762±378	250±119	992±482
Mes 3	122± 53	580±322	123± 75	548±272	182± 65	821±273
Mes 6	88 ± 55	408±226	80±40	426±225	163±103	751±269
Mes 9	55 ± 24	319±172	51±30	296±183	149± 69	648±265
Mes 12	55 ± 38	291±155	49±27	281±198	137± 55	587±241
Everolimus	Nivel objetivo C0 3-8		Nivel objetivo C0 6-12			
Día 7	4,5±2,3		8,3±4,8		-	
Mes 1	5,3±2,2		8,6±3,9		-	
Mes 3	6,0±2,7		8,8±3,6		-	
Mes 6	5,3±1,9		8,0±3,1		-	
Mes 9	5,3±1,9		7,7±2,6		-	
Mes 12	5,3±2,3		7,9±3,5		-	

Los 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		Certican® 3,0 mg		MPA 1,44 g	
	N=277		N=279		N=277	
	% (n)		% (n)		% (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%	1,1%	-1,9%	-2,7%		
	(-6,2;6,9)(-6,1;8,3)		(-8,3;4,4) (-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 sub-nefrótica 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.

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

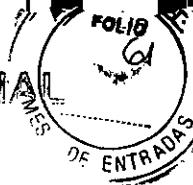
Tabla 4 Estudio A2309: función renal (TF calculada por MDER) a los 12 meses (población IIT).

	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)	

RA
CY

5923

ORIGINAL



Imputación por valores faltantes al mes 12 para la TF: pérdida del injerto=0, muerte o pérdida al seguimiento para la función renal (arrastré 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).

Trasplante 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 intra-coronarias obtenidas en un sub-grupo 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

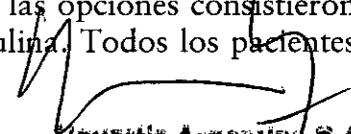
El estudio A2411, sin ciego, aleatorizado y de 12 meses de duración, comparó el tratamiento con Certican® asociado a dosis reducidas de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides 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 1500 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 2 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 2 regímenes de Certican® asociado a dosis reducidas de ciclosporina, con respecto a un tratamiento convencional con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a ciclosporina durante un 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.

RA
CM


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

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

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.

RA
CV
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
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

VARIABLES DE EFICACIA	1,5 mg de Certican® N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Principales:		
- 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).

La mayor mortalidad en el grupo de Certican® frente al grupo del MMF se explica básicamente por infecciones en los 3 primeros meses en el sub-grupo de pacientes que recibieron Certican® y una terapia de inducción con timoglobulina. La incidencia particularmente más elevada de infecciones graves en el período de 3 meses entre los pacientes del sub-grupo tratado con Certican® y la timoglobulina, con respecto a los que recibieron el MMF, parece indicar una mayor potencia inmunodepresora. La diferencia de mortalidad en el sub-grupo de la timoglobulina, que fue particularmente evidente entre los pacientes hospitalizados 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 sub-conjunto de pacientes a fin de investigar los cambios del espesor de la íntima posteriores al trasplante (diferencia entre el valor inicial medido en los 3 meses posteriores al trasplante y el valor medido después de 12 meses), en un segmento de la arteria coronaria anterior izquierda descendente. La Tabla 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.

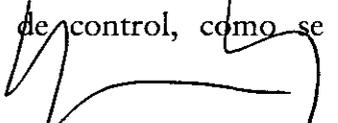
n = número de pacientes con un acontecimiento de vasculopatía del aloinjerto en caso de presencia o ausencia de enfermedad del donante; M = número total de pacientes correspondientes a cada categoría de donantes (presencia o ausencia de enfermedad).

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.

RM
CS


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

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

Las reacciones adversas observadas en el grupo tratado con 1,5 mg de everolimus del estudio A2310 concuerdan con las mencionadas en la Tabla 1. Fue menor la incidencia de infecciones 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 a 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 9"). La diferencia estimada entre Certican® + exposición reducida a tacrolimus y tacrolimus control fue -3,0% con 97,5% IC: (-8,7 a 2,6%). En cuanto a las tasas de pérdida de injerto y casos fatales el 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-.

RA
CR

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Amizien
Cto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 9 Estudio H2304: Comparación entre grupos de tratamiento para los puntos primarios de eficacia (población ITT-12 meses de análisis), según 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 ≥ 0,12) (Prueba de no inferioridad)	<0,001	

1. RAPBt = Rechazo agudo probado con biopsia y tratado. Los laboratorios locales acostumbran 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 análisis).

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 sub-clínicos*	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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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+Reduccion 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 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 una 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 un 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.

Biotransformación/Metabolismo

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

Eliminación

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

Farmacocinética en el estado estacionario

La farmacocinética fue comparable en los pacientes con un trasplante renal y cardíaco tratados simultáneamente con everolimus 2 veces por día y ciclosporina para microemulsión. El estado estacionario se alcanza hacia el día 4, con concentraciones acumulativas en sangre 2 a 3 veces mayores que la exposición tras la primera dosis. El $T_{m\acute{a}x}$ ocurre 1 a 2 horas 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 2 veces al día, respectivamente. La exposición a everolimus permanece estable con el tiempo durante el primer año post-trasplante. La $C_{m\acute{i}n}$ se co-relaciona de forma estadísticamente significativa con el ABC, el coeficiente de co-relación 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 (V_c/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 ABC de everolimus en pacientes con función hepática normal, el ABC promedio de 6 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) fue de 1,6 veces mayor; en 2 grupos de estudios independientes en 8 y 9 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B en la escala de Child-Pugh) las ABC promedio fueron de 2,1 veces y 3,3 veces más alta, y en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), el ABC promedio fue 3,6 veces mayor. Significa que las vidas medias fueron 52, 59 y 78 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa. Las vidas medias prolongadas retrasan el tiempo para alcanzar los niveles de everolimus en la sangre en estado estacionario.

(ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

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±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±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 a 70 años). No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis.

Grupo étnico

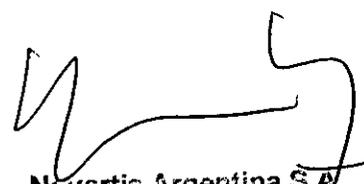
La depuración (*clearance*) oral (CL/F) es, en promedio, un 20% más elevada en pacientes trasplantados de raza negra, sobre la base del análisis farmacocinético de una población (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Relaciones exposición-respuesta

En los pacientes con un trasplante renal y cardíaco, 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 "Tabla 12").

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 co-relacionan con el aumento en eventos adversos.

Tabla 12 Relación exposición respuesta, para everolimus, en pacientes trasplantados


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

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®.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante de riñón y corazón

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

Trasplante de hígado

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

La dosis diaria de Certican® siempre debe darse en 2 tomas orales (2 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 terapéutico de la droga").

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 co-administrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días (ver “Monitoreo terapéutico de la droga”).

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

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

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

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”).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre (ver “Farmacocinética”).

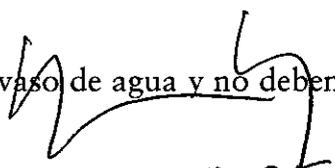
DA

CV

Modo de administración

Certican debe tomarse únicamente por vía oral.

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios 18
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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.

Tabla 13 Trasplante renal: ventana de niveles del valle de ciclosporina recomendados

Ciclosporina Objetivo (ng/mL)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

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.

Tabla 14 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 hasta 100 ng/mL después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican®.

Dosis de tacrolimus recomendada en trasplante hepático

En los pacientes con trasplante hepático la exposición a tacrolimus debe reducirse para eliminar la toxicidad renal asociada a calcineurina. La dosis de tacrolimus debe reducirse comenzando aproximadamente 3 semanas luego 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Marziani
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ADVERTENCIAS

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

PRECAUCIONES

Manejo de la inmunosupresión

Existen datos limitados sobre el uso de Certican sin inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolimus). Se observó un aumento del riesgo de rechazo agudo en los pacientes que interrumpieron la administración del CNI en comparación con los que seguían la administración del CNI [67].

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 3 meses siguientes al trasplante en el sub-grupo 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 "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION").

Interacción con fuertes inhibidores/inductores de CYP3A4

No se recomienda la co-administración con inhibidores potentes (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, 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.

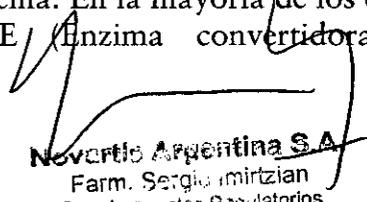
Hiperlipidemia

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 rhabdomiólisis y otros efectos adversos como los descritos en los respectivos prospectos (ver "Interacciones").

Angioedema

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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Amirtzian
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

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 co-administren 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 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.

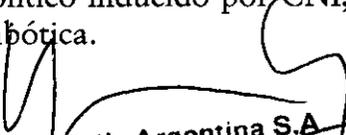
Complicaciones de la curación de las heridas

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.

Trastornos microangiopáticos trombóticos

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 y microangiopatía trombótica.

DM
CR


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis no infecciosa

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

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

Diabetes mellitus de reciente comienzo

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

Infertilidad en los hombres

Hay reportes en la literatura de azoospermia reversible y oligospermia en pacientes tratados con inhibidores mTOR. Los estudios preclínicos toxicológicos han mostrado que everolimus puede reducir la fertilidad masculina y 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.

Interacciones observadas, no recomendadas, resultantes del uso concomitante

Rifampicina (inductor de CYP3A4):

PA
CA
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_{máx} y 63% el ABC. Se desaconseja el uso en combinación con rifampicina (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4):


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5923



El tratamiento previo de individuos sanos con dosis múltiple de ketoconazol seguido por una dosis única de Certican aumentó 3,9 veces la C_{max} y 15 veces el ABC de everolimus (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”) [67].

Interacciones anticipadas, no recomendadas, resultantes del uso concomitante

Inhibidores fuertes, inductores de CYP3A4

Se desaconseja el tratamiento concomitante con inhibidores e inductores potentes de CYP3A4 (p. ej. itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, y/o rifampicina, rifabutina) (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”) [67].

Interacciones observadas a ser consideradas

Interacciones que afectan al uso de Certican

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/PgP):

La biodisponibilidad de everolimus aumenta significativamente con la co-administración de ciclosporina. En un estudio con dosis única en individuos sanos, la administración de ciclosporina para microemulsión produjo un aumento de 168% en el ABC de everolimus (rango, 46% a 365%) y de 82% en la C_{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”).

Eritromicina (inhibidor de CYP3A4):

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

Verapamilo (inhibidor de CYP3A4):

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

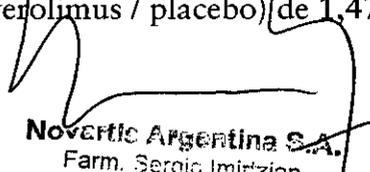
Interacciones que resultan en efectos sobre otros fármacos

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/PgP):

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

Octreotide:

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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

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

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

Midazolam (sustrato de CYP3A4):

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

Interacciones anticipadas a ser consideradas

Interacciones que afectan al uso de Certican

Inductores moderados de CYP3A4

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

Inhibidores moderados de CYP3A4

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

Inhibidores de PgP

Los inhibidores de PgP pueden reducir el eflujo de everolimus de las células intestinales y aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Sustratos de CYP3A4 y CYP2D6

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Interacciones con alimentos/bebidas

Pomelo:

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

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).

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad de poder concebir, deben utilizar un método de anticoncepción altamente 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®.

Embarazo

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.

Lactancia

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

Fertilidad

Hay informes en la literatura de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de mTOR (ver "PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS", y "Datos de toxicidad no-clínicos")

REACCIONES ADVERSAS

Certican en combinación con ciclosporina fue estudiado en 5 estudios en pacientes trasplantados renales totalizando 2497 pacientes (incluyendo dos estudios sin un grupo control sin Certican), y 3 estudios en trasplantados cardíacos, totalizando 1531 pacientes (poblaciones por intención de tratar; ver "Acción farmacológica").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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 dosis plena de ciclosporina para microemulsión, fue observado un aumento de creatinina sérica más frecuentemente que en pacientes control. Los aumentos de creatinina fueron menos frecuentes y las medias y medianas de la creatininemia fueron más bajas en los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina .

Con la excepción de la elevación de la creatinina sérica, en los estudios que utilizaron una dosis menor de ciclosporina, el perfil de seguridad de Certican® fue similar al descrito en los tres estudios fundamentales en los que se administró la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia total de reacciones adversas fue más baja con dosis reducidas de ciclosporina (ver “Ensayos clínicos”).

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

La frecuencia de reacciones adversas listadas más abajo derivan del análisis de eventos adversos reportados durante 12 meses en estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados investigando el uso de Certican en combinación con inhibidores de la calcineurina (ICN), y corticoides en pacientes trasplantados. Todos los ensayos incluyeron brazos terapéuticos basados en terapias estándares sin Certican, y con ICN.

La Tabla 15 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®, o la misma incidencia en caso de que el evento es conocido como una ADR del comparador (MPA en estudios de trasplante renal y de corazón) (ver “Acción farmacológica”). Están agrupados de acuerdo a la MedDRA (Standard Organ Classes):

DA
CH

Las reacciones adversas se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$).



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5923

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

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Estudio Fase III experiencias de indicación.

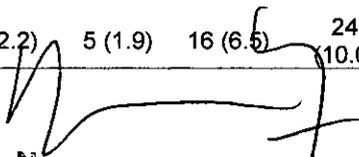
Reacciones adversas	Frecuencia categoría	Transplante de riñón (Estudio A2309)		Transplante de corazón (Estudio A2310)		Transplante de hígado (Estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1.5mg N=274 (100%)	MPA ⁹ regime n N=273 (100%)	EVR 1.5mg N=279 (100%)	MPA regime n N=268 (100%)	EVR + red TAC ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ control N=241 (100%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuentes	143 (52.2)	105 (38.5)	83 (29.7)	60 (22.4)	58 (23.7)	23 (9.5)
Diabetes Mellitus de reciente comienzo	Muy frecuentes	58 (21.2)	68 (24.9)	53 (19.0)	52 (19.4)	28 (11.4)	29 (12.0)
Hipokalemia	Muy frecuentes	33 (12.0)	32 (11.7)	36 (12.9)	32 (11.9)	7 (2.9)	5 (2.1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuentes	47 (17.2)	43 (15.8)	75 (26.9)	54 (20.1)	14 (5.7)	19 (7.9)
Ansiedad	Muy frecuentes	26 (9.5)	19 (7.0)	42 (15.1)	32 (11.9)	11 (4.5)	4 (1.7)
Trastornos del sistema nervioso							
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	49 (17.9)	40 (14.7)	78 (28.0)	63 (23.5)	47 (19.2)	46 (19.1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuentes ³	1 (0.4)	1 (0.4)	111 (39.8)	74 (27.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
Taquicardia	Frecuentes	14 (5.1)	8 (2.9)	18 (6.5)	19 (7.1)	5 (2.0)	8 (3.3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuentes	89 (32.5)	89 (32.6)	129 (46.2)	127 (47.4)	44 (18.0)	38 (15.8)
Acontecimientos tromboembólicos venosos	Muy frecuentes	15 (5.5)	8 (2.9)	34 (12.2)	22 (8.2)	9 (3.7)	3 (1.2)
Epistaxis	Frecuentes	6 (2.2)	3 (1.1)	15 (5.4)	7 (2.6)	5 (2.0)	1 (0.4)
Linfocele	Frecuentes ⁴	21 (7.7)	16 (5.9)	12 (4.3)	6 (2.2)	0	1 (0.4)
Trombosis del injerto renal	Frecuentes	6 (2.2)	3 (1.1)	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuentes ¹	8 (2.9)	5 (1.8)	71 (25.4)	58 (21.6)	11 (4.5)	11 (4.6)
Tos	Muy frecuentes ¹	20 (7.3)	30 (11.0)	57 (20.4)	42 (15.7)	15 (6.1)	15 (6.2)
Disnea	Muy frecuentes ¹	20 (7.3)	24 (8.8)	47 (16.8)	43 (16.0)	15 (6.1)	12 (5.0)
enfermedad pulmonar intersticial	Poco Frecuentes ⁵	2 (0.7)	2 (0.7)	7 (2.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuentes	51 (18.6)	54 (19.8)	51 (18.3)	63 (23.5)	47 (19.2)	50 (20.7)
Náuseas	Muy frecuentes	81 (29.6)	86 (31.5)	58 (20.8)	71 (26.5)	33 (13.5)	28 (11.6)
Vómitos	Muy frecuentes	40 (14.6)	60 (22.0)	29 (10.4)	42 (15.7)	14 (5.7)	18 (7.5)
Dolor abdominal	Muy frecuentes	50 (18.2)	67 (24.5)	32 (11.5)	38 (14.2)	45 (18.4)	35 (14.5)

RA
CR

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jimirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Estudio Fase III experiencias de indicación.							
Reacciones adversas	Frecuencia categoría	Transplante de riñón (Estudio A2309)		Transplante de corazón (Estudio A2310)		Transplante de hígado (Estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1.5mg N=274 (100%)	MPA ⁹ regime n N=273 (100%)	EVR 1.5mg N=279 (100%)	MPA regime n N=268 (100%)	EVR + red TAC ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ control N=241 (100%)
		Dolor Orofaringeo	Frecuentes	14 (5.1)	10 (3.7)	17 (6.1)	10 (3.7)
Pancreatitis	Frecuentes	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Estomatitis/ulceración de la boca	Frecuentes	24 (8.8)	7 (2.6)	23 (8.2)	13 (4.9)	23 (9.4)	3 (1.2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis no infecciosa	Poco Frecuentes	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	5 (2.1)
Ictericia	Poco Frecuentes	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)	5 (2.1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo							
Acné	Frecuentes	26 (9.5)	23 (8.4)	21 (7.5)	28 (10.4)	4 (1.6)	0
Angioedema	Frecuentes ⁶	11 (4.0)	10 (3.7)	14 (5.0)	7 (2.6)	3 (1.2)	3 (1.2)
Erupción	Frecuentes	13 (4.7)	17 (6.2)	15 (5.4)	17 (6.3)	9 (3.7)	9 (3.7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Mialgia	Frecuentes	15 (5.5)	10 (3.7)	20 (7.2)	18 (6.7)	7 (2.9)	4 (1.7)
Artralgia	Frecuentes	25 (9.1)	26 (9.5)	17 (6.1)	23 (8.6)	17 (6.9)	18 (7.5)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuentes ²	25 (9.1)	20 (7.3)	9 (3.2)	4 (1.5)	7 (2.9)	2 (0.8)
Necrosis tubular renal	Frecuentes ⁷	15 (5.5)	13 (4.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama							
Disfunción erectil	Frecuentes	10 (5.7)	5 (2.7)	15 (6.7)	7 (3.2)	3 (1.7)	5 (2.8)
Desórdenes generales y del sitio de administración							
Dolor	Muy frecuentes	27 (9.9)	27 (9.9)	43 (15.4)	33 (12.3)	8 (3.3)	10 (4.1)
Pirexia	Muy frecuentes	51 (18.6)	41 (15.0)	46 (16.9)	40 (14.9)	32 (13.1)	25 (10.4)
Edema periférico	Muy frecuentes	123 (44.9)	108 (39.6)	124 (44.4)	103 (38.4)	43 (17.6)	26 (10.8)
Deterioro de Healing	Muy frecuentes	89 (32.5)	77 (28.2)	55 (19.7)	52 (19.4)	27 (11.0)	19 (7.9)
Hernia incisional	Frecuentes	5 (1.8)	3 (1.1)	9 (3.2)	4 (1.5)	17 (6.9)	13 (5.4)
Investigaciones							
Enzimas hepáticas anormales	Frecuentes ⁸	6 (2.2)	12 (4.4)	6 (2.2)	5 (1.9)	16 (6.5)	24 (10.0)

DA
Cey


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



¹ frecuente en trasplantes de riñón y de hígado

² frecuente en trasplantes de corazón y de hígado

³ en trasplantes de corazón

⁴ en trasplantes de riñón y de corazón

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

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

⁷ en trasplantes de riñón

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

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

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas post-comercialización

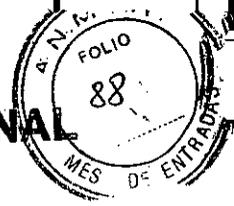
Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia post-comercialización con Certican través de los informes de casos espontáneos y los casos en la literatura. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de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

Tabla 16 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y literatura (frecuencia no conocida).

RA
CV

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y subcutáneos
Eritroderma

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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.

Información para profesionales médicos

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

SOBREDOSIFICACION

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

Los antecedentes de sobredosificación en seres humanos son muy escasos; 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 sobredosificación 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 60 comprimidos.

Certican® dispersable no se encuentra disponible para comercialización en Argentina.

Certican® comprimidos 1,00 mg no se encuentra disponible para comercialización en Argentina.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5923



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.

RA
CA
Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

CDS: 25/03/2013

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado