

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Certican 0,1 mg comprimidos dispersables

Certican 0,25 mg comprimidos dispersables

Certican 0,25 mg comprimidos

Certican 0,5 mg comprimidos

Certican 0,75 mg comprimidos

Certican 1,0 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Cada comprimido dispersable contiene 1 / 2 mg de lactosa monohidrato y 72 / 179 mg de lactosa anhidra.

Cada comprimido contiene 2 / 4 / 7 / 9 mg de lactosa monohidrato y 51 / 74 / 112 / 149 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos dispersables

Comprimidos dispersables redondos, planos, de color blanco a amarillento, veteados y con bordes biselados.

0,1 mg: con la inscripción "I" en una cara y "NVR" en la otra.

0,25 mg: con la inscripción "JO" en una cara y "NVR" en la otra.

Comprimidos

Comprimidos redondos, planos, de color blanco a amarillento, veteados y con bordes biselados.

0,25 mg: con la inscripción "C" en una cara y "NVR" en la otra.

0,5 mg: con la inscripción "CH" en una cara y "NVR" en la otra.

0,75 mg: con la inscripción "CL" en una cara y "NVR" en la otra.

1,0 mg: con la inscripción "CU" en una cara y "NVR" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Adultos:

Se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día para la población general de pacientes con trasplante de riñón y corazón, administrados tan pronto como sea posible después del trasplante. La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral, dividida en dos dosis, ya sea con o sin alimentos, pero siempre del mismo modo (ver sección 5.2) y al mismo tiempo que ciclosporina para microemulsión (ver *Monitorización Terapéutica del Fármaco*).

Certican es únicamente para uso oral.

Para mayor información sobre las instrucciones de uso de los comprimidos dispersables, ver sección 6.6.

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

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

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

Uso en niños y adolescentes: No se dispone de suficiente experiencia para recomendar el uso de Certican en niños y adolescentes. La información disponible en pacientes pediátricos con trasplante renal es reducida (ver sección 5.2).

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

Pacientes con insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis (ver sección 5.2.).

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con la función hepática alterada, se deberán monitorizar estrechamente los niveles valle de everolimus en sangre total. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Clasificación de Child-Pugh A o B), deberá reducirse la dosis a la mitad si se producen dos de los siguientes casos: bilirrubina >34 micromol/l (>2 mg/dl), albúmina <35 g/l ($<3,5$ g/dl), INR $>1,3$ (tiempo de protrombina prolongado >4 segundos). Las posteriores titulaciones de la dosis deberán estar basadas en la monitorización terapéutica del fármaco (ver sección 5.2). Everolimus no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C, ver sección 4.4).

Monitorización Terapéutica del Fármaco: Se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles terapéuticos de everolimus en sangre total. Basándose en los datos de exposición-eficacia y exposición-seguridad, se ha observado que los pacientes que alcanzan niveles valle de everolimus en sangre total $\geq 3,0$ ng/ml, tienen una menor incidencia de rechazo agudo, confirmado mediante biopsia, tanto en trasplante renal como cardíaco, comparado con los pacientes cuyos niveles valle son inferiores a 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado dentro del margen terapéutico es de 8 ng/ml. No se ha estudiado la exposición por encima de 12 ng/ml. Estos márgenes recomendados para everolimus están basados en un método cromatográfico.

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

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

Recomendación de la dosis de ciclosporina en trasplante renal:

Certican no debe utilizarse a largo plazo junto con dosis plenas de ciclosporina. En los pacientes con trasplante renal tratados con Certican, una reducción en la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. La reducción de la dosis de ciclosporina debe iniciarse 1 mes después del trasplante. Basándose en la experiencia obtenida en el estudio A2306 (ver sección 5.1), se recomiendan los siguientes intervalos de exposición a la ciclosporina definidos por protocolo [concentraciones sanguíneas de ciclosporina determinadas 2 horas después de la administración de la dosis (C2)]: semanas 0-4, 1.000-1.400 ng/ml, semanas 5-8, 700-900 ng/ml, semanas 9-12, 550-650 ng/ml, semanas 13-52, 350-450 ng/ml. En este estudio, se determinaron las concentraciones sanguíneas valle de ciclosporina (C0) (ng/ml), que fueron las siguientes: mes 1: 239 ± 114 ; mes 3: 131 ± 85 ; mes 6: 82 ± 60 ; mes 12: 61 ± 28 . Para minimizar el riesgo de un fallo en la eficacia, es importante asegurarse, que tanto los niveles de everolimus como los de ciclosporina no desciendan por debajo del margen terapéutico inmediatamente después del trasplante.

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

Existen datos limitados con respecto a la dosis de Certican con concentraciones valle de ciclosporina por debajo de 50 ng/ml, o niveles C2 por debajo de 350 ng/ml, en la fase de mantenimiento. Si los

pacientes no toleran una reducción de la exposición a la ciclosporina, se deberá considerar si se continua con la administración de Certican.

Recomendación de la dosis de ciclosporina en trasplante cardíaco:

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

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

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

No se ha estudiado la farmacocinética de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles valle de everolimus en sangre total en pacientes con alteración de la función hepática.

No se recomienda la administración conjunta con inhibidores potentes (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (p.ej. rifampicina, rifabutina) del CYP3A4, a no ser que el beneficio supere el riesgo.

Se recomienda monitorizar los niveles valle de everolimus en sangre total cuando se administra conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A4 y después de su interrupción (ver sección 4.5).

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

Los pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor, incluido Certican, presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones, especialmente por patógenos oportunistas. Se han comunicado infecciones letales y sepsis en pacientes tratados con Certican (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos con Certican, se administró profilaxis antimicrobiana para la neumonía provocada por el *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), durante los primeros 12 meses después del trasplante. Se recomendó profilaxis para el Citomegalovirus (CMV) durante los tres meses después del trasplante, principalmente para pacientes con un mayor riesgo de padecer enfermedad por CMV.

El uso de Certican con ciclosporina para microemulsión en pacientes trasplantados se ha asociado con un incremento del colesterol y triglicéridos séricos que puede requerir tratamiento. En los pacientes que reciben Certican se deberán monitorizar los lípidos séricos y, si es necesario, tratar con fármacos hipolipemiantes y realizar ajustes adecuados en la dieta (ver sección 4.5). Deberá considerarse el riesgo/beneficio en pacientes con hiperlipidemia establecida antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor que incluya Certican. De forma similar, deberá reevaluarse el riesgo/beneficio para la continuación del tratamiento con Certican, en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave.

Los pacientes que están siendo tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un fibrato, deberán ser monitorizados en cuanto al posible desarrollo de efectos adversos, tal y como se describe en las Fichas Técnicas correspondientes para estos fármacos (ver sección 4.5).

Se recomienda un control regular de la función renal en todos los pacientes. En pacientes con niveles elevados de creatinina sérica, deberá considerarse un ajuste adecuado del tratamiento inmunosupresor, en particular la reducción de la dosis de ciclosporina. Deberá tenerse precaución cuando se administran conjuntamente otros fármacos que se conoce poseen un efecto perjudicial sobre la función renal.

Certican comprimidos/comprimidos dispersables contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Everolimus se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4 y en pequeña proporción en la pared intestinal y es un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P). Por lo tanto, la absorción y la subsiguiente eliminación del everolimus absorbido sistémicamente, puede estar influenciada por fármacos que afectan al CYP3A4 y/o glicoproteína P. No se recomienda el tratamiento conjunto con inhibidores e inductores potentes de la enzima 3A4. Los inhibidores de la glicoproteína P pueden disminuir el flujo de everolimus de las células intestinales e incrementar las concentraciones sanguíneas del mismo. Everolimus *in vitro* fue un inhibidor competitivo del CYP3A4 y CYP2D6, incrementando potencialmente las concentraciones de fármacos eliminados por estas enzimas. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre conjuntamente everolimus con sustratos de las enzimas 3A4 y 2D6 con un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción *in vivo* se realizaron sin la administración concomitante de ciclosporina.

Ciclosporina (inhibidor de CYP3A4/gp-P): La biodisponibilidad de everolimus se incrementó significativamente por la administración conjunta de ciclosporina. En un estudio de dosis única en voluntarios sanos, la ciclosporina para microemulsión (Sandimmun Neoral) incrementó el AUC de everolimus en un 168% (intervalo, 46% a 365%) y la C_{max} en un 82% (intervalo, 25% a 158%) comparado con la administración de everolimus solo. Si se altera la dosis de ciclosporina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de everolimus (ver sección 4.2). Certican tiene una influencia de escasa relevancia clínica sobre la farmacocinética de la ciclosporina en pacientes con trasplante renal y cardíaco que reciben ciclosporina para microemulsión.

Rifampicina (inductor de CYP3A4): El pretratamiento de voluntarios sanos con dosis múltiple de rifampicina seguido de una dosis única de Certican incrementó el aclaramiento de everolimus en aproximadamente 3 veces y disminuyó la C_{max} en un 58% y el AUC en un 63%. No se recomienda la combinación con rifampicina (ver sección 4.4).

Atorvastatina (sustrato de CYP3A4) y **pravastatina** (sustrato de gp-P): La administración de Certican a dosis única con atorvastatina o pravastatina a voluntarios sanos no influyó sobre la farmacocinética de atorvastatina, pravastatina y everolimus, así como, sobre la biorreactividad de la HMG-CoA reductasa total en plasma, a un nivel clínicamente relevante. Sin embargo, estos resultados no pueden extrapolarse a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Debe controlarse el desarrollo de rhabdomiolisis y otras reacciones adversas, tal y como se describe en la Ficha Técnica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Otras posibles interacciones: Los inhibidores moderados de CYP3A4 y gp-P pueden incrementar los niveles sanguíneos de everolimus [p.ej. *antifúngicos*: fluconazol; *antibióticos macrólidos*: eritromicina; *bloqueantes de los canales del calcio*: verapamilo, nicardipino, diltiazem; *inhibidores de la proteasa*: nelfinavir, indinavir, amprenavir. Los inductores de CYP3A4 pueden incrementar el metabolismo de everolimus y disminuir los niveles sanguíneos del mismo (p.ej. hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*); *anticonvulsivos*: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína; *fármacos anti-VIH*: efavirenz, nevirapina].

Deberán evitarse el pomelo y el zumo de pomelo ya que afectan a la actividad del citocromo P450 y gp-P.

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

4.6. Embarazo y lactancia

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas descritas a continuación procede de tres ensayos clínicos y representan los datos agrupados de 1.199 pacientes. Se trata de tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados: 2 ensayos de trasplante renal *de novo* y 1 ensayo de trasplante de corazón *de novo*, en los cuales Certican se administró a la dosis de 1,5 mg ó 3,0 mg/día durante un mínimo de 12 meses junto con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides. Además se añade la frecuencia de las reacciones adversas de dos ensayos abiertos. Estos ensayos evaluaron la eficacia y seguridad de Certican 1,5 y 3 mg al día en combinación con exposición reducida a ciclosporina en receptores de trasplante renal *de novo*.

Las reacciones adversas se describen de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

| | |
|-----------------|--|
| Frecuentes | $\geq 1/100$ a $< 1/10$ |
| Poco frecuentes | $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ |
| Raras | $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
| Muy raras | $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |

La tabla 1 siguiente contiene las reacciones adversas posiblemente relacionadas con Certican y observadas en los ensayos clínicos de fase III (trasplante renal y cardíaco). Se ha cumplimentado de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA:

Tabla 1

| Sistema corporal | Incidencia | Reacción adversa |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Infección viral, bacteriana y fúngica, sepsis |
| | Poco frecuente | Infección de la herida |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuente | Leucopenia ¹ |
| | Frecuente | Trombocitopenia ¹ , anemia ¹ , coagulopatía, púrpura trombótica trombocitopénica /síndrome hemolítico urémico |
| | Poco frecuente | Hemólisis |
| Trastornos cardíacos | Muy frecuente | Derrame pericárdico ² |
| Trastornos endocrinos | Poco frecuente | Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de la LH) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuente | Hipercolesterolemia, hiperlipidemia |
| | Frecuente | Hipertrigliceridemia |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipertensión, linfocele ³ , tromboembolismo venoso |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuente | Derrame pleural ² |
| | Frecuente | Neumonía |
| | Poco frecuente | Enfermedad pulmonar intersticial |
| | Rara | Proteinosis alveolar pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuente | Dolor abdominal, diarrea, náuseas, pancreatitis, vómitos |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuente | Hepatitis, trastornos hepáticos, ictericia, alteraciones de los parámetros de la función hepática ⁴ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuente | Edema angioneurótico ⁵ , acné, complicación de la herida quirúrgica |
| | Poco frecuente | Erupción cutánea |
| Trastornos musculoesqueléticos | Poco frecuente | Mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuente | Infección del tracto urinario |
| | Poco frecuente | Necrosis tubular renal ³ , pielonefritis |

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente

Edema, dolor

¹Se estableció un efecto dosis dependiente o se observó una incidencia significativamente más elevada en pacientes que recibieron 3 mg/día

²En trasplante cardiaco

³En trasplante renal

⁴ γ -GT, AST, ALT elevadas

⁵predominantemente en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la ECA

Se desarrolló linfoma o enfermedad linfoproliferativa en el 1,4% de los pacientes que recibieron Certican (1,5 mg ó 3,0 mg/día) en combinación con otros inmunosupresores en ensayos clínicos controlados durante un mínimo de 1 año. Se desarrollaron neoplasias de la piel en el 1,3% de los pacientes y otro tipo de neoplasias en el 1,2%.

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

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

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

4.9. Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04A A 18.

Everolimus, un inhibidor de la señal de proliferación, previene el rechazo del injerto en modelos de roedores y primates no humanos de alotrasplante. Ejerce su efecto inmunosupresor inhibiendo la proliferación, y por lo tanto, la expansión clonal de las células T activadas por antígenos, lo cual es mediado por interleukinas específicas de las células T, p.ej. interleukina-2 e interleukina-15. Everolimus inhibe una vía de señalización intracelular que se activa con la unión de estos factores de crecimiento de las células T a sus receptores respectivos, lo cual conduce normalmente a la proliferación celular. El bloqueo de esta señal por el everolimus conduce a una detención de las células en la etapa G₁ del ciclo celular.

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

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

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

Ensayos clínicos

Trasplante de riñón

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

Se observó una disminución de la función del aloinjerto con un aumento de la creatinina sérica, con mayor frecuencia en pacientes tratados con Certican en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión, que en pacientes tratados con MMF. Este efecto sugiere que Certican aumenta la nefrotoxicidad de la ciclosporina pudiendo ser reversible con una reducción de la dosis de ciclosporina.

Dos ensayos de fase IIIb (A2306 y A2307) evaluaron la eficacia y seguridad de Certican 1,5 y 3 mg al día (dosis inicial y dosis posteriores basadas en la concentración valle diana ≥ 3 ng/ml), en combinación con exposición reducida a ciclosporina monitorizada con C2 en receptores de trasplante *de novo*. En el ensayo A2306, las concentraciones C2 diana fueron las siguientes: semanas 0-4, 1.000-1.400 ng/ml, semanas 5-8, 700-900 ng/ml, semanas 9-12, 550-650 ng/ml, semanas 13-52, 350-450 ng/ml. En el ensayo A2307 (combinación con Simulect), las concentraciones C2 diana fueron las siguientes: semanas 0-8, 500-700 ng/ml, semanas 9-52, 350-450 ng/ml.

En la tabla 2 siguiente se describen las concentraciones valle reales (C0) y C2 obtenidas en el ensayo A2306:

Tabla 2 Ensayo A2306: Datos estadísticos de los niveles valle de ciclosporinaA (CsA) (C0) y C2

| Visita | Nivel valle medio de CsA (\pm DE) | | Nivel C2 medio de CsA (\pm DE) | |
|--------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | Everolimus 1,5 mg | Everolimus 3 mg | Everolimus 1,5 mg | Everolimus 3 mg |
| Día 7 | 250 \pm 114 N=110 | 262 \pm 133 N=121 | 1.259 \pm 323 N=111 | 1.224 \pm 324 N=123 |
| Día 28 | 239 \pm 134 N=101 | 278 \pm 207 N=110 | 1.121 \pm 359 N=103 | 1.167 \pm 410 N=119 |
| Mes 3 | 131 \pm 85 N=91 | 140 \pm 99 N=101 | 685 \pm 284 N=95 | 754 \pm 362 N=103 |
| Mes 6 | 82 \pm 60 N=80 | 83 \pm 67 N=96 | 534 \pm 265 N=84 | 545 \pm 318 N=99 |
| Mes 12 | 61 \pm 28 N=73 | 71 \pm 44 N=86 | 412 \pm 180 N=75 | 403 \pm 153 N=88 |

En el ensayo A2306, los resultados de 12 meses para la población por Intención de Tratar (N=237; 112 en el grupo de Certican 1,5 mg/día y 125 en el de 3,0 mg/día), demostraron incidencias de rechazo confirmado mediante biopsia del 25,9% para el grupo de 1,5 mg/día y del 19,2% para el grupo de 3 mg/día. Comparaciones cruzadas de los ensayos indicaron que la función del aloinjerto fue mejor que la observada con Certican en los ensayos con dosis plenas de ciclosporina. La mediana de los valores de la creatinina sérica durante el tratamiento en el mes 12 fueron 122 micromol/l en el grupo de Certican 1,5 mg y 126 micromol/l en el grupo de Certican 3 mg (media: 126 y 134 micromol/l). Los valores de la mediana del aclaramiento de la creatinina durante el tratamiento, según fórmula de Cockcroft-Gault, fueron de 69 y 62 ml/min en los 2 grupos de Certican (media: 69 y 65 ml/min).

El ensayo A2307 tenía un diseño similar al ensayo A2306 con la adición de dos dosis de basiliximab 20 mg en los días 0 y día 4, y niveles diana con C2 inferiores para la ciclosporina durante las primeras 8 semanas postrasplante (semanas 0-8: 500-700 ng/ml, meses 3-12: 350-450 ng/ml). Los análisis de los resultados de 12 meses (Intención de Tratar, N=256; 117 en el grupo de Certican 1,5 mg/día y 139 en el grupo de Certican 3,0 mg/día), demostraron incidencias de rechazo confirmado mediante biopsia del 13,7% para el grupo de 1,5 mg/día y del 15,8% para el grupo de 3 mg/día. La mediana de los valores de creatinina sérica durante el tratamiento en el mes 12 fueron de 128 micromol/l en el grupo de 1,5 mg y 126 micromol/l en el grupo de Certican 3 mg (media 132 y 132 micromol/l). Los valores de la mediana del aclaramiento de creatinina durante el tratamiento, según fórmula de Cockcroft-Gault, fueron de 64 y 65 ml/min en los 2 grupos de Certican (media: 68 y 65 ml/min).

Trasplante de corazón

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

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

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

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

| Ciclosporina diana C0 | Mes 1 | Mes 2 | Meses 3-4 | Meses 5-6 | Meses 7-12 |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| Grupo Certican | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |
| Grupo MMF | 200-350 | 200-350 | 200-300 | 150-250 | 100-250 |

En la tabla 3 se muestran los niveles sanguíneos reales determinados.

Tabla 3

A2411: Datos estadísticos de los niveles sanguíneos de ciclosporina (CsA)* (media \pm DE)

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

*: niveles valle en sangre total (C0)

En la tabla 4 se muestran los cambios en la función renal. En la tabla 5 se muestran los resultados de eficacia.

Tabla 4

| A2411: Cambios en el aclaramiento de creatinina durante el estudio (pacientes con valores emparejados) | | | | |
|---|--|---|--------------------------------|------------------------------------|
| | | Aclaramiento de Creatinina Estimado (Cockcroft-Gault)* ml/mn | | |
| | | Valor basal Media (\pm DE) | Valor en el momento | Diferencia entre grupos |
| | | | | |

| | | | establecido Media (± DE) | Media (95% CI) |
|--------|-----------------|---------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Mes 1 | Certican (n=87) | 73,8 (± 27,8) | 68,5 (± 31,5) | -7,3 |
| | MMF (n=78) | 77,4 (± 32,6) | 79,4 (± 36,0) | (-18,1, 3,4) |
| Mes 6 | Certican (n=83) | 74,4 (± 28,2) | 65,4 (± 24,7) | -5,0 |
| | MMF (n=72) | 76,0 (± 31,8) | 72,4 (± 26,4) | (-13,6, 2,9) |
| Mes 12 | Certican (n=71) | 74,8 (± 28,3) | 68,7 (± 27,7) | -1,8 |
| | MMF (n=71) | 76,2 (± 32,1) | 71,9 (± 30,0) | (-11,2, 7,5) |

* incluye pacientes con valores tanto en la basal como en la visita

Tabla 5

| A2411: Tasa de acontecimientos de eficacia (incidencia en población por intención de tratar) | | | |
|---|--------------------------|---------------------|--|
| Variable de eficacia | Certican n=92 | MMF n=84 | Diferencia en la tasa de acontecimientos Media (95% CI) |
| A los 6 meses | | | |
| Rechazo agudo confirmado por biopsia ≥ grado 3A de ISHLT | 18 (19,6%) | 23 (27,4%) | -7,8 (-20,3, 4,7) |
| Fallo de eficacia compuesto* | 26 (28,3%) | 31 (36,9%) | -8,6 (-22,5, 5,2) |
| A los 12 meses | | | |
| Rechazo agudo confirmado por biopsia ≥ grado 3A de ISHLT | 21 (22,8%) | 25 (29,8%) | -6,9 (-19,9, 6,1) |
| Fallo de eficacia compuesto* | 30 (32,6%) | 35 (41,7%) | -9,1 (-23,3, 5,2) |
| Muerte o pérdida del injerto/retrasplante | 10 (10,9%) | 10 (11,9%) | - |

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Después de la dosis oral, las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan entre 1 y 2 h después de la dosis. Las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 0,25 a 15 mg en pacientes trasplantados. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables comparada con la de los comprimidos es de 0,90 (90% CI 0,76-1,07) basándose en el cociente del AUC. **Efecto del alimento:** La Cmax y el AUC de everolimus se reducen en un 60% y un 16% cuando la formulación en comprimidos se administra con una comida rica en grasas. Para minimizar la variabilidad, se recomienda tomar Certican bien con o sin alimentos pero siempre del mismo modo.

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

Metabolismo: Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y glicoproteína P. Las principales vías metabólicas identificadas en el hombre fueron mono-hidroxilaciones y O-dealquilaciones. Se formaron dos metabolitos principales por hidrólisis de la lactona cíclica. Everolimus fue el principal componente circulante en sangre. Ninguno de los metabolitos principales contribuye significativamente a la actividad inmunosupresora de everolimus.

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

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

Insuficiencia hepática: El AUC de everolimus se incrementó en un promedio de 2 veces en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación de Child-Pugh B) comparado con 8 voluntarios sanos. El AUC presentó una correlación positiva con la concentración de bilirrubina sérica y con la prolongación del tiempo de protrombina y una correlación negativa con la concentración de albúmina sérica. El AUC de everolimus tendía a ser mayor que la de los voluntarios sanos si la bilirrubina era >34 micromol/l, el INR era $>1,3$ (tiempo de protrombina prolongado >4 segundos) y/o la concentración de albúmina era <35 g/l. No se ha evaluado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Clasificación de Child-Pugh C) pero es probable que el efecto sobre el AUC de everolimus sea igual o mayor comparado con la insuficiencia moderada. Ver sección 4.2.

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

Pediatría: El CL/F de everolimus incrementó de forma lineal con la edad del paciente (1 a 16 años), área de la superficie corporal ($0,49 - 1,92$ m²) y peso (11-77 kg). El CL/F en estado estacionario fue de $10,2 \pm 3,0$ l/h/m² y la semivida de eliminación fue de 30 ± 11 h. Diecinueve pacientes pediátricos (1 a 16 años) con trasplante renal *de novo*, recibieron Certican comprimidos dispersables a la dosis de 0,8 mg/m² (1,5 mg máximo) dos veces al día junto con ciclosporina para microemulsión. Alcanzaron un AUC de everolimus de 87 ± 27 ng.h/ml el cual fue similar al alcanzado en adultos que recibieron dosis de 0,75 mg dos veces al día. Los niveles valle en estado estacionario fueron de $4,4 \pm 1,7$ ng/ml.

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

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

Relación exposición-respuesta: La concentración valle media de everolimus durante los primeros 6 meses postrasplante estuvo relacionada con la incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia y con la trombocitopenia, en pacientes con trasplante de riñón y corazón. (Ver tabla 6 a continuación).

Tabla 6

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Enfermedades de base que aparecieron espontáneamente (miocarditis crónica en la rata, infección por virus Coxsackie en plasma y corazón en monos, infestación coccidial del tracto gastrointestinal en cerdos enanos, lesiones de la piel en ratones y monos), se vieron exacerbadas por el tratamiento con everolimus. Estos hallazgos se observaron generalmente a los niveles de exposición sistémica dentro del intervalo de exposición terapéutica o superior, con la excepción de los hallazgos en ratas, los cuales se produjeron por debajo de la exposición terapéutica debido a la alta distribución tisular.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno (E321)
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Crospovidona
Lactosa anhidra
Sílice coloidal anhidra (comprimidos dispersables)

6.2. Incompatibilidades

Cuando la ciclosporina para microemulsión se administre vía sonda nasogástrica, deberá administrarse antes de Certican. No deberán mezclarse los dos fármacos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para preservarlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio /poliamida/aluminio/ PVC.

Envases conteniendo 60 comprimidos dispersables o 60 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Comprimidos dispersables

Administración en una jeringa de 10 ml vía oral. Colocar Certican comprimidos dispersables en una jeringa. La cantidad máxima de Certican que puede dispersarse en una jeringa de 10 ml es 1,25 mg. Añadir agua hasta la marca de 5 ml. Esperar 90 segundos mientras se agita suavemente. Después de la dispersión, aplicar directamente en la boca. Lavar la jeringa con 5 ml de agua y volver aplicar en la boca. Posteriormente beber entre 10 y 100 ml de agua o jarabe diluido.

Administración con una taza de plástico. Colocar Certican comprimidos dispersables en una taza de plástico con 25 ml de agua aproximadamente. La cantidad máxima de Certican que puede dispersarse en 25 ml de agua es 1,5 mg. Esperar durante 2 minutos aproximadamente para permitir que se disgreguen los comprimidos y agitar suavemente antes de beber. Lavar inmediatamente la taza con 25 ml de agua adicionales y beber todo el contenido.

Administración vía sonda nasogástrica. Colocar Certican comprimidos dispersables en un vaso de precipitados de plástico pequeño que contenga 10 ml de agua y esperar 90 segundos mientras se agita suavemente. Colocar la dispersión en una jeringa e inyectar lentamente (durante 40 segundos) en una sonda nasogástrica. Lavar el vaso de precipitados (y la jeringa) 3 veces con 5 ml de agua e inyectar en la sonda. Finalmente limpiar la sonda con 10 ml de agua. La sonda nasogástrica debe pinzarse durante un mínimo de 30 minutos después de la administración de Certican.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Certican 0,1 mg comprimidos dispersables: 66.009

Certican 0,25 mg comprimidos dispersables: 66.002

Certican 0,25 mg comprimidos: 66.001

Certican 0,5 mg comprimidos: 66.006

Certican 0,75 mg comprimidos: 66.007

Certican 1,0 mg comprimidos: 66.008

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

07.04.2004/18.07.2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2010

PRECIO Y RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: Certican 0,1 mg comprimidos dispersables: PVP-IVA: 70,37 Euros; Certican 0,25 mg comprimidos dispersables: PVP-IVA: 164,95 Euros; Certican 0,25 mg comprimidos: PVP-IVA: 164,95 Euros; Certican 0,5 mg comprimidos: PVP-IVA: 287,36 Euros; Certican 0,75 mg comprimidos: PVP-IVA: 404,57 Euros; Certican 1,0 mg comprimidos: PVP-IVA: 521,78 Euros.

Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Diagnóstico Hospitalario con aportación reducida.