

CERTICAN®

everolimo

Formas farmacêuticas, via de administração e apresentações comercializadas

Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg e 1,0 mg – via oral.

Comprimidos dispersíveis de 0,10 mg e 0,25 mg – via oral.

Embalagens com 60 comprimidos ou comprimidos dispersíveis.

Uso adulto**Composição**

Cada comprimido contém 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,00 mg de everolimo.

Excipientes: butilhidroxitolueno, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, crospovidona e lactose.

Cada comprimido dispersível contém 0,10 mg ou 0,25 mg de everolimo.

Excipientes: butilhidroxitolueno, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, crospovidona, lactose e dióxido de silício.**Informações ao Paciente****Como este medicamento funciona?**

Certican® pertence ao grupo de medicamentos imunossupressores. Os imunossupressores reduzem a atividade do sistema de defesa do seu organismo e são essenciais para ajudar na prevenção da rejeição de órgãos transplantados. Certican® deve ser utilizado juntamente com outros medicamentos imunossupressores, especialmente a ciclosporina para microemulsão e corticosteroides caso o tratamento seja eficaz para prevenir a rejeição do transplante de rim ou coração.

Por que este medicamento foi indicado?

Certican® é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado que receberam transplante alogênico renal ou cardíaco.

Monitoramento durante o seu tratamento com Certican®

Exames regulares de sangue e urina são essenciais para o seu médico avaliar o bom funcionamento do órgão transplantado, detectar possíveis efeitos indesejados do medicamento e adaptar as doses de seus medicamentos para obter o melhor tratamento.

Os exames de sangue permitem ao médico medir os níveis dos medicamentos (everolimo, ciclosporina), verificar sua atividade renal e os níveis de açúcar e de colesterol. A análise das proteínas em uma amostra de urina também ajuda o médico a avaliar a atividade dos rins.

Quando não devo usar este medicamento?

Este medicamento é contraindicado a pacientes com conhecida alergia ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes da fórmula. Avise seu médico caso você suspeite que já tenha apresentado reação alérgica a qualquer um dos componentes no passado.

Tome cuidado especial com Certican® se você desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas:

- inchaço da face, lábios, garganta ou língua, ou repentina dificuldade em engolir ou respirar;
- persistência ou piora dos sintomas pulmonares/respiratórios como tosse, respiração dificultada ou ofegante;
- hematomas na pele sem causa aparente;
- dor, calor incomum, inchaço ou saída de líquido no local da cirurgia;
- redução brusca em sua produção de urina, especialmente se acompanhada de dor no local do rim transplantado.

Você deve **informar o seu médico imediatamente**.

Medicamentos imunossupressores, como o Certican®, reduzem a habilidade do seu organismo de

combater infecções. É aconselhável consultar o seu médico ou centro de transplante em caso de febre, mal-estar ou sintomas locais, tais como tosse, sensação de queimação ao urinar, que são graves ou persistentes durante vários dias.

Medicamentos que diminuem a resposta do sistema de defesa, como o Certican[®], aumentam o risco de desenvolvimento de câncer, particularmente de pele e sistema linfático. Portanto, você deve reduzir a exposição à luz solar e luz ultravioleta com o uso de roupas apropriadas e uso frequente de protetor solar com alto fator de proteção.

Se você já apresentou algum problema de fígado ou teve alguma doença que possa ter afetado seu fígado, por favor, informe seu médico, pois pode haver necessidade de alteração da dose de Certican[®] que você tenha que tomar.

Se você apresentar sintomas respiratórios (por exemplo: tosse, respiração dificultada e ofegante), por favor, informe ao seu médico. Seu médico decidirá se você precisa continuar com Certican[®] e/ou se você precisa receber outros medicamentos para resolver esta condição.

Certican[®] pode reduzir a qualidade dos espermatozoides em homens, reduzindo a capacidade de ter filhos. O efeito geralmente é reversível. Pacientes do sexo masculino que desejam ter filhos devem discutir o tratamento com o médico.

Se você precisa evitar açúcares: caso você tenha diagnóstico de intolerância a determinados açúcares (glicose, galactose, lactose), informe isto ao seu médico antes de tomar Certican[®]. Certican[®] contém lactose.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento, mesmo aqueles obtidos sem prescrição. Alguns medicamentos podem interferir na ação de Certican[®]. Em especial, informe seu médico caso esteja tomando algum dos seguintes medicamentos, pode ser necessário alterar a dose de Certican[®]:

- Imunossupressores que não sejam ciclosporina para microemulsão ou corticosteroides.
- Antibióticos ou antifúngicos usados para tratar infecções como rifampicina, eritromicina, claritromicina, telitromicina, rifabutina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol.
- *Hypericum perforatum* (Erva de São João) – um produto natural utilizado para tratar depressão e outras condições.
- Anticonvulsivantes como a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.
- Bloqueadores do canal de cálcio, como verapamil, nicardipino, diltiazem, usados para tratar problemas cardíacos ou pressão arterial alta.
- Inibidores da protease, como nelfinavir, indinavir, ritonavir, amprenavir, medicamentos anti-HIV tais como efavirenz e nevirapino, utilizados para tratar AIDS.
- Midazolam, um medicamento usado para tratar convulsões agudas ou usado como sedativo antes ou durante cirurgias ou procedimentos médicos.
- Qualquer medicamento para diminuir o colesterol.

Consulte seu médico caso você tenha que ser vacinado.

Tome Certican[®] sempre da mesma maneira com ou sem alimentos. Não tome Certican[®] com toranja ou suco de toranja, pois estes podem interferir de modo negativo em certas enzimas de seu organismo que influenciam no efeito de Certican[®].

A eficácia e segurança de Certican[®] foram comprovadas por estudos clínicos quando o medicamento foi administrado por via oral.

Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas.

Idosos (pacientes com 65 anos ou mais): a experiência do uso de Certican[®] em pacientes idosos é limitada.

Crianças e adolescentes: a experiência do uso de Certican[®] em crianças e adolescentes é limitada. Este medicamento é contraindicado em crianças e adolescentes.

Gravidez e lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas exceto quando indicado claramente como necessário pelo seu médico. Você deve usar um método contraceptivo efetivo durante o tratamento com Certican[®] e também durante oito semanas após a interrupção do tratamento. Se você está pensando em engravidar consulte seu médico antes de tomar Certican[®].

Não se sabe se Certican[®] passa para o leite materno. A amamentação deve ser descontinuada em pacientes tomando Certican[®]. Em caso de dúvidas consulte seu médico.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas: não foram realizados estudos específicos dos efeitos de Certican[®] sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas. Não se espera que Certican[®] afete a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

Certican[®] deve ser usado apenas por administração oral e de acordo com a orientação do seu médico.

Tabela 1: Descrição do produto

Comprimido de 0,50 mg	Comprimido redondo, plano, branco a amarelo claro, borda chanfrada.
Comprimido de 0,75 mg	Comprimido redondo, plano, branco a amarelo claro, borda chanfrada.
Comprimido de 1,00 mg	Comprimido redondo, plano, branco a amarelo claro, borda chanfrada.
Comprimido dispersível de 0,10 mg	Comprimido redondo, plano, branco a amarelo claro, borda chanfrada.
Comprimido dispersível de 0,25 mg	Comprimido redondo, plano, branco a amarelo claro, borda chanfrada.

Os comprimidos e os comprimidos dispersíveis de Certican[®] devem ser armazenados na embalagem original.

Comprimidos

Os comprimidos de Certican[®] devem ser administrados inteiros com um copo de água; não devem ser partidos ou triturados ou mastigados antes do uso. Para pacientes incapazes de engolir o comprimido inteiro, também estão disponíveis comprimidos dispersíveis de Certican[®].

Comprimidos dispersíveis

Administração em seringa oral de 10 mL: coloque os comprimidos dispersíveis de Certican[®] na seringa. A quantidade máxima de Certican[®] que pode ser dispersa em uma seringa de 10 mL é 1,25 mg. Adicione água até a marca de 5 mL. Espere 90 segundos agitando delicadamente. Após a dispersão, administre diretamente por via oral. Adicione mais 5 mL de água na seringa e administre por via oral. Em seguida beba 10 a 100 mL de água ou xarope diluído.

Administração com copo plástico: coloque os comprimidos dispersíveis de Certican[®] em um copo plástico com aproximadamente 25 mL de água. A quantidade máxima de Certican[®] que pode

ser dispersa em 25 mL de água é 1,5 mg. O copo deve ser deixado em repouso por aproximadamente 2 minutos para que os comprimidos dispersíveis se dissolvam. Agite delicadamente e ingira o conteúdo. Adicione imediatamente 25 mL de água no copo e beba todo o conteúdo.

Não altere o tratamento com Certican® de comprimidos dispersíveis para Certican® comprimidos sem informar o seu médico

Posologia

O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos.

Adultos

Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg, 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária de Certican® deve ser administrada por via oral em duas doses divididas (2 vezes ao dia) sempre da mesma forma com ou sem alimentos e concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão.

Certican® deve ser utilizado apenas por via oral.

Para maiores informações sobre a administração dos comprimidos dispersíveis, ver modo de usar anteriormente descrito.

Pacientes que recebem Certican® podem precisar de ajustes de dose baseados nos níveis sanguíneos alcançados, tolerabilidade, resposta individual, alteração nas co-medicações e na situação clínica. O ajuste de dose pode ser realizado em intervalos de 4 – 5 dias.

Pacientes negros: a incidência de episódios de rejeição aguda confirmada por biópsia foi significativamente maior em negros quando comparada com não negros. Há informações limitadas que indicam que pacientes negros possam precisar de doses maiores de Certican® para apresentar eficácia semelhante a dos pacientes não negros. No momento, os dados de eficácia e de segurança são muito limitados para permitir recomendações específicas para o uso de everolimo em pacientes negros.

Uso em crianças e adolescentes: não há experiência suficiente para recomendar o uso de Certican® em crianças e adolescentes. Em transplante renal de pacientes pediátricos, as informações disponíveis são limitadas.

Pacientes idosos (≥ 65 anos): a experiência clínica em pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada. Embora os dados sejam limitados, não há diferença aparente na farmacocinética do everolimo em pacientes com mais de 65-70 anos de idade, em comparação com adultos jovens.

Pacientes com insuficiência renal: não precisam de ajustes de dosagem.

Pacientes com insuficiência hepática: a concentração sanguínea mínima do everolimo deve ser monitorizada com cautela em pacientes com insuficiência da função hepática.

Monitorização terapêutica: é recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas do fármaco no sangue.

Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal:

A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes receptores de transplante renal tratados com everolimo está associada com uma melhor função renal. A exposição à ciclosporina deve ser reduzida com o tempo após o transplante. O everolimo não deve ser utilizado de forma prolongada em associação com doses plenas de ciclosporina.

Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco:

Nos pacientes receptores de transplante cardíaco, a dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sanguíneos mínimos de ciclosporina.

Caso você se esqueça de tomar Certican®, tome a dose indicada pelo seu médico assim que você se lembrar e continue tomando nos horários usuais, e comunique o fato a ele.

Lembre-se que se você parar o tratamento com Certican®, pode aumentar a possibilidade da

rejeição de seu órgão transplantado. Não pare de tomar o medicamento a menos que seu médico o diga para fazê-lo.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os efeitos adversos que este medicamento pode causar?

Como todos os medicamentos, Certican[®] apresenta efeitos adversos. Entretanto, como Certican[®] é administrado com outros medicamentos, os efeitos adversos nem sempre podem ser atribuídos diretamente ao Certican[®].

Algumas reações adversas podem ser sérias

- **Inflamação dos pulmões:** Informe o seu médico imediatamente se tiver persistência/piora dos sintomas pulmonares/respiratórios como tosse, respiração dificultada ou ofegante. Isso pode indicar que você tem inflamação pulmonar que pode ser fatal. Seu médico poderá interromper o tratamento com Certican[®], ou adicionar outro medicamento para ajudar com essa reação adversa.
- **Infecção:** Certican[®] pode aumentar o risco de infecções (por exemplo, infecções respiratórias, infecções urinárias, em geral infecções virais ou fúngicas). Estas infecções podem ser graves e até fatais. Informe o seu médico imediatamente se você tiver um aumento de temperatura ou calafrios ou outros sinais de uma infecção, pois você pode precisar de tratamento urgente.
- **Angioedema:** Certican[®] pode causar angioedema que tipicamente aparece como um inchaço súbito da face, lábios, língua ou garganta. Informe o seu médico imediatamente, pois isso pode levar a dificuldades de deglutição e respiração, que podem ser fatais.
- **Microangiopatia trombótica** é uma doença pós-transplante, que pode ocorrer com Certican[®]. Provoca uma redução brusca do número de plaquetas no sangue. As plaquetas ajudam a parar o sangramento. Você deve informar o seu médico imediatamente se notar hematomas espontâneos ou sangrar sem motivo aparente.
- **Trombose do enxerto renal** é a obstrução repentina dos vasos sanguíneos que suprem o rim transplantado. Normalmente ocorre dentro do primeiro mês após o transplante. Informe o seu médico imediatamente se você tiver uma queda significativa na produção de urina, especialmente se acompanhada de dor no local do rim transplantado.

Algumas reações adversas são muito comuns

Estas reações adversas podem afetar mais de 1 em cada 10 pacientes.

- níveis muito altos de gorduras (lipídeos e colesterol) no sangue;
- baixos níveis de glóbulos brancos (aumento do risco de infecção)
- acúmulo de fluido na bolsa ao redor do coração, que quando grave, pode diminuir a habilidade do coração em bombear o sangue;
- acúmulo de fluido na cavidade pulmonar/torácica, que quando grave, pode levar a falta de ar.

Se você tiver dúvidas sobre alguma destas reações, informe o seu médico.

Algumas reações adversas são comuns

Estas reações adversas podem afetar provavelmente entre 1 e 10 em cada 100 pacientes.

- infecções (por exemplo, infecções pulmonares, infecções do trato urinário);

- diarreia;
- náuseas;
- vômitos;
- dor abdominal;
- dor em geral;
- edema (acúmulo de líquidos nos tecidos);
- nível elevado de algumas gorduras (triglicérides) no sangue;
- pressão arterial alta;
- acne;
- retardo na cicatrização de cortes cirúrgicos;
- trombose venosa (obstrução de uma veia principal por coágulo de sangue);
- trombose do enxerto renal (obstrução súbita dos vasos sanguíneos que nutrem o rim transplantado, que pode resultar em perda do enxerto);
- alterações na coagulação sanguínea;
- contagem reduzida de plaquetas, que pode levar a sangramento e/ou lesão por baixo da pele;
- anemia (contagem reduzida de células vermelhas no sangue);
- cistos contendo líquido linfático;
- inchaço na face, lábios, boca, língua ou garganta geralmente associadas com vermelhidão e coceira;
- inflamação do pâncreas (os sintomas podem incluir dor grave na parte superior do estômago, vômitos e perda de apetite);
- início de diabetes (nível elevado de açúcar no sangue);
- feridas na boca;
- proteína na urina;
- impotência.

Se você tiver dúvidas sobre alguma destas reações, informe o seu médico.

Algumas reações adversas são incomuns

Estas reações adversas podem afetar mais do que 1 e menos do que 10 em cada 1000 pacientes.

- infecções em feridas;
- *rash* (erupção cutânea);
- dor muscular;
- hemólise (destruição de glóbulos vermelhos);
- redução simultânea dos glóbulos brancos e vermelhos e de plaquetas (os sintomas podem incluir fraqueza, hematomas e infecções frequentes);
- inflamação dos pulmões (os sintomas podem incluir tosse, respiração dificultada e ofegante);
- disfunção renal;
- doença hepática geralmente com mal-estar,
- icterícia (amarelamento da pele e olhos com urina escurecida);
- diminuição do número de espermatozoides no esperma (diminui a probabilidade dos homens serem capazes de ter filhos).

Se você tiver dúvidas sobre alguma destas reações, informe o seu médico.

Algumas reações adversas são raras

Estas reações adversas podem afetar entre 1 e 10 em cada 10000 pacientes.

- acúmulo anormal de proteínas nos pulmões (os sintomas podem incluir tosse seca persistente, fadiga e dificuldade em respirar);

- inflamação dos vasos sanguíneos (*rash* localizado na pele).

Se você tiver dúvidas sobre alguma destas reações, informe o seu médico.

Além disso, podem ocorrer reações adversas inesperadas como resultados laboratoriais anormais, incluindo testes de função renal. Durante o tratamento com Certican[®], seu médico irá solicitar exames de sangue para monitorar qualquer alteração.

Se você perceber qualquer efeito adverso que não esteja mencionado nesta bula ou esteja relacionado com os efeitos listados, por favor, avise seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se isto ocorrer, você deve imediatamente comunicar o seu médico ou procurar um hospital.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Você deve guardar os comprimidos de Certican[®] na embalagem original do produto, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informações Técnicas

Características Farmacológicas

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: agente imunossupressor específico. Código ATC: L04A A18

O everolimo é um inibidor do sinal de proliferação que previne a rejeição ao aloenxerto em modelos de alotransplantes em roedores e primatas não humanos. Exerce efeito imunossupressor pela inibição da proliferação das células T ativadas pelo antígeno, e conseqüentemente da expansão clonal, controladas por interleucinas células T-específicas como interleucina 2 e interleucina 15. O everolimo inibe uma via de sinalização intracelular que normalmente leva à proliferação celular quando desencadeada pela ligação desses fatores de crescimento de células T aos seus respectivos receptores. O bloqueio deste sinal pelo everolimo faz com que as células estacionem no estágio G₁ do ciclo celular.

No nível molecular, o everolimo forma um complexo com a proteína citoplasmática FKBP-12. Na presença do everolimo, a fosforilação estimulada pelo fator de crescimento da p70 S6 quinase é inibida. Uma vez que a fosforilação da p70 S6 quinase está sob controle da FRAP (também chamada de m-TOR), acredita-se que o complexo everolimo-FKBP-12 liga-se à FRAP e assim interfere em sua função. FRAP é uma proteína regulatória chave que controla o metabolismo, crescimento e proliferação celular; o bloqueio da função da FRAP explica a interrupção do ciclo celular causada pelo everolimo.

Portanto, o everolimo tem um mecanismo de ação diferente da ciclosporina. Em modelos pré-clínicos de alotransplante, a combinação de everolimo e ciclosporina foi mais eficaz do que cada fármaco sozinho.

O efeito do everolimo não se restringe às células T. O everolimo geralmente inibe a proliferação de células hematopoiéticas estimulada por fatores de crescimento, e de células não hematopoiéticas, tais como as células de músculo liso vascular. A proliferação de células de músculo liso vascular, estimulada por fatores de crescimento, que são induzidos por lesão das células endoteliais e que levam a formação da neointima, desempenha um papel fundamental na patogênese da rejeição crônica. Estudos pré-clínicos com everolimo mostraram a inibição da formação da neointima em um modelo de alotransplante de aorta em ratos.

Farmacocinética

Absorção: o pico da concentração de everolimo ocorre 1 a 2 horas após administração da dose por via oral. As concentrações sanguíneas do everolimo em pacientes receptores de transplante são proporcionais dentro da faixa de doses de 0,25 mg a 15 mg. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos dispersíveis comparada aos comprimidos convencionais é de 0,90 (90% IC 0,76 – 1,07), baseado na razão das AUCs.

Efeito da alimentação: quando a forma farmacêutica comprimidos é administrada com uma refeição rica em lipídeos, a C_{max} e a AUC de everolimo são reduzidas em 60% e 16%, respectivamente. Para minimizar a variabilidade, Certican® deve ser administrado sempre da mesma maneira com ou sem alimentos.

Distribuição: a proporção sangue-plasma de everolimo, que é dependente da concentração dentro da faixa de 5 a 5.000 ng/mL, varia de 17% a 73%. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 74% em voluntários sadios e pacientes com insuficiência hepática moderada. O volume de distribuição associado com a fase final (V_z/F) em pacientes receptores de transplante renal em manutenção é de 342 ± 107 L.

Metabolismo: everolimo é um substrato do CYP3A4 e glicoproteína-P. As principais vias de metabolismo identificadas no homem foram mono-hidroxilação e O-dealquilação. Dois metabólitos principais são formados pela hidrólise da lactona cíclica. O everolimo foi o principal componente circulante no sangue. Nenhum dos metabólitos principais parece contribuir significativamente para a atividade imunossupressora do everolimo.

Excreção: após a administração de dose única de Certican® radiomarcado a pacientes receptores de transplante recebendo ciclosporina, a maioria da radioatividade (80%) foi recuperada nas fezes e apenas uma quantidade menor (5%) foi excretada na urina. Não foi detectada substância mãe na urina ou nas fezes.

Farmacocinética no estado de equilíbrio: a farmacocinética foi comparável em pacientes receptores de transplante renal e cardíaco recebendo everolimo duas vezes ao dia simultaneamente com ciclosporina para microemulsão. O estado de equilíbrio é alcançado no 4º dia com acúmulo nos níveis sanguíneos de 2 a 3 vezes comparado com a exposição após a primeira dose. O t_{max} ocorre de 1 a 2 horas após a administração da dose. Com 0,75 mg e 1,5 mg duas vezes ao dia, as C_{max} médias observadas foram de $11,1 \pm 4,6$ e $20,3 \pm 8,0$ ng/mL, respectivamente, e as AUC médias observadas foram de 75 ± 31 e 131 ± 59 ng.h/mL, respectivamente. Com 0,75 mg e 1,5 mg duas vezes ao dia, as concentrações sanguíneas mínimas pré-dose (C_{min}) foram $4,1 \pm 2,1$ e $7,1 \pm 4,6$ ng/mL, respectivamente. A exposição ao everolimo permanece estável com o tempo no primeiro ano após o transplante. A C_{min} está significativamente correlacionada com a AUC produzindo um coeficiente de correlação entre 0,86 e 0,94. Baseado na análise farmacocinética da população, o *clearance* oral (CL/F) é de 8,8 L/h (27% de variação interpaciente) e o volume de distribuição central (V_c/F) é 110 L (36% de variação interpaciente). A variabilidade residual na concentração sanguínea é 31%. A meia-vida de eliminação é de 28 ± 7 h.

Insuficiência hepática: a AUC do everolimo em 8 pacientes com insuficiência hepática moderada (classificação B *Child-Pugh*) foi, em média, 2 vezes maior comparada a 8 voluntários sadios. A AUC foi correlacionada positivamente com a concentração da bilirrubina sérica e com o prolongamento do tempo de protrombina e negativamente correlacionada com a concentração de albumina sérica. A AUC do everolimo apresentou uma tendência a ser maior do que isso em voluntários sadios se a bilirrubina for > 34 μ mol/L, INR for $> 1,3$ (tempo de protrombina > 4 segundos de prolongamento), e/ou concentração de albumina for < 35 g/L. O impacto na insuficiência hepática grave (classificação C *Child-Pugh*) não foi avaliado, porém o efeito na AUC do everolimo provavelmente deve ser tão grande ou maior comparado com a insuficiência moderada (Vide “Posologia”).

Insuficiência renal: insuficiência renal pós-transplante (faixa de *clearance* de creatinina, 11 – 107 mL/min) não afetou a farmacocinética do everolimo.

Pediatria: o *clearance* oral (CL/F) do everolimo aumentou de modo linear com a idade (1 a 16 anos), superfície de área corpórea ($0,49$ - $1,92$ m²) e peso (11-77 kg) dos pacientes. O estado de equilíbrio da CL/F foi de $10,2 \pm 3,0$ L/h/m² e a meia-vida de eliminação foi de 30 ± 11 h. Dezenove pacientes pediátricos receptores de transplante renal *de novo* (1 a 16 anos) receberam Certican®

em comprimidos dispersíveis a doses de 0,8 mg/m² (máximo de 1,5 mg) duas vezes ao dia com ciclosporina para microemulsão. Eles alcançaram uma AUC de everolimo de 87 ± 27 ng/h/mL que é semelhante àquela para adultos recebendo 0,75 mg duas vezes ao dia. Os níveis mínimos no estado de equilíbrio foram de 4,4 ± 1,7 ng/mL.

Idosos: estima-se uma redução limitada de 0,33% por ano do *clearance* oral do everolimo em adultos quando o everolimo foi administrado por via oral (a faixa de idade estudada foi 16 – 70 anos). O ajuste de dose não é considerado necessário.

Grupo étnico: baseado na análise farmacocinética da população, o *clearance* oral (CL/F) é, em média, 20% maior em pacientes negros receptores de transplante (Vide “Posologia”).

Relação exposição-resposta: a média da concentração mínima de everolimo nos 6 primeiros meses pós-transplante foi relacionada à incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia e à trombocitopenia em pacientes receptores de transplante renal e cardíaco (Veja tabela 2 abaixo).

Tabela 2:

Transplante renal					
Concentração mínima (C ₀) (ng/mL)	≤ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Ausência de rejeição	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (< 100 x 10 ⁹ /L)	10%	9%	7%	14%	17%
Transplante cardíaco					
Concentração mínima (C ₀) (ng/mL)	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Ausência de rejeição	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (< 75 x 10 ⁹ /L)	5%	5%	6%	8%	9%

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico do everolimo foi avaliado em camundongos, ratos, mini-porcos, macacos e coelhos. Os principais órgãos-alvo foram os sistemas reprodutores feminino e masculino (degeneração tubular testicular, contagem reduzida de esperma no epidídimo e atrofia uterina) em diversas espécies, e, somente em ratos, os pulmões (aumento de macrófagos alveolares) e olhos (opacidade da linha da sutura lenticular anterior). Alterações menores no rim foram observadas em ratos (exacerbação de lipofuscina idade-dependente no epitélio tubular) e em camundongos (exacerbação de lesões secundárias). Não há indicações de toxicidade renal em macacos ou mini-porcos.

O everolimo parece exacerbar a ocorrência espontânea de outras doenças (miocardite crônica em ratos, infecção por vírus *Coxsackie* no plasma e coração em macacos, infestação coccidial do trato gastrointestinal em mini-porcos, lesões na pele em camundongos e macacos). Estes fatos foram observados pela exposição sistêmica em níveis dentro da faixa terapêutica de exposição ou acima, com exceção das ocorrências em ratos que ocorreram abaixo da exposição terapêutica devido à alta distribuição tecidual.

A ciclosporina em combinação com everolimo causou maior exposição sistêmica ao everolimo e aumentou a toxicidade. Não houve órgão-alvo novo em ratos. Macacos apresentaram hemorragia e arterite em muitos órgãos.

Em um estudo de fertilidade em ratos machos, a morfologia testicular foi afetada com ≥ 0,5 mg/kg; motilidade dos espermatozoides, redução de cabeças de espermatozoides e níveis de testosterona plasmática foram diminuídos com 5 mg/kg, que está dentro da faixa de exposição terapêutica e causou uma diminuição da fertilidade nos machos. Houve incidência de reversibilidade. A fertilidade das fêmeas não foi afetada, porém o everolimo cruzou a placenta e foi tóxico para o embrião. Em ratos, o everolimo causou embrio/fetotoxicidade, com exposição sistêmica abaixo da faixa terapêutica, que foi manifestada com mortalidade e peso fetal reduzido. A incidência de variações esqueléticas e malformações com 0,3 e 0,9 mg/kg (por exemplo, fissura no esterno) foi aumentada. Em coelhos, a embriotoxicidade foi evidente pelo aumento na

reabsorção tardia.

Estudos de genotoxicidade que levaram em consideração todos os *endpoints* relevantes não mostraram evidência de atividade clastogênica ou mutagênica. A administração de everolimo durante 2 anos para camundongos e ratos não indicou qualquer potencial oncogênico até as maiores doses correspondentes respectivamente a 8,6 e 0,3 vezes a exposição clínica estimada.

Resultados de eficácia

Transplante renal

Os efeitos do Certican® em doses fixas de 1,5 mg/dia e 3 mg/dia em associação com doses padrões de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides foram estudados em dois estudos clínicos de fase III em receptores de transplante renal *de novo* (B201 e B251). Como comparador foi utilizado o micofenolato de mofetila (MMF) na dose de 1 g duas vezes ao dia. Os *endpoints* co-primários compostos foram falha de eficácia (rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento) no mês 6, e perda do enxerto, morte ou perda do acompanhamento com 12 meses. Em geral, Certican® não se mostrou inferior ao MMF nestes estudos. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia no mês 6, no estudo B201 foi 21,6%, 18,2% e 23,5% para os grupos de Certican® 1,5 mg/dia, Certican® 3,0 mg/dia e MMF, respectivamente. No estudo B251 as incidências foram 17,1%, 20,1% e 23,5% para grupos Certican® 1,5 mg/dia, Certican® 3 mg/dia e MMF, respectivamente.

Foi observada com maior frequência redução da função do aloenxerto com aumento da creatinina sérica em pacientes utilizando combinação de Certican® e doses completas de ciclosporina para microemulsão do que em pacientes tratados com MMF. Este efeito sugere que o Certican® aumente a nefrotoxicidade da ciclosporina. A análise da concentração-farmacodinâmica mostrou que a função renal pode ser melhorada com a exposição reduzida à ciclosporina mantendo a eficácia com a concentração sanguínea de everolimo acima de 3 ng/mL. Este conceito foi posteriormente confirmado em dois estudos adicionais fase III (A2306 e A2307, incluindo 237 e 256 pacientes respectivamente) que avaliaram a eficácia e segurança de Certican® 1,5 e 3 mg por dia (posologia inicial; a dose subsequente baseada na concentração mínima (C0) pretendida \geq 3 ng/mL) em associação com uma exposição reduzida à ciclosporina. Nos dois estudos, houve melhora da função renal sem comprometer a eficácia. No entanto, nestes estudos, não houve braço comparativo sem Certican®.

O estudo A2309 fase III, multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, foi realizado com 833 receptores de transplante renal *de novo*, que foram randomizados para um dos dois regimes de dose diferentes de Certican®, em combinação com dose reduzida de ciclosporina ou um regime padrão de micofenolato de sódio (MPA) + ciclosporina, e tratados por 12 meses. Todos os pacientes receberam terapia de indução com basiliximabe no pré-transplante e no dia 4 pós-transplante. Esteroides podiam ser administrados conforme necessários após o transplante.

As doses iniciais dos dois grupos de Certican® foram 1,5 mg/d e 3 mg, duas vezes ao dia, que foram modificadas a partir do dia 5 para manter os níveis sanguíneos de everolimo no alvo de 3-8 ng/mL e 6-12 ng/mL, respectivamente. A dose de micofenolato de sódio foi de 1,44 g/d. As doses de ciclosporina foram adaptadas para manter os níveis sanguíneos no intervalo alvo, como mostrado na Tabela 3. Os valores reais medidos das concentrações sanguíneas de everolimo e ciclosporina (Co e C2) são mostrados na Tabela 4.

Embora o regime de dose mais alto com Certican® tenha sido tão eficaz quanto o regime com dosagem mais baixa, a segurança em geral foi pior, e por isso, o regime de dose maior não é recomendado.

O regime recomendado é o de dose mais baixa de Certican® (Vide “Posologia”).

Tabela 3 Estudo A2309: Intervalo do nível alvo de ciclosporina no sangue

Alvo de Ciclosporina C ₀ (ng/mL)	Mês 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos Certican®	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupo MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabela 4 Estudo A2309: Níveis sanguíneos medidos de ciclosporina e everolimo

Nível (ng/mL)	Grupos Certican® (dose baixa de ciclosporina)				MPA (ciclosporina padrão)	
	Certican® 1,5 mg		Certican® 3,0 mg		Myfortic® 1,44 g	
	Nível Co	Nível C2	Nível Co	Nível C2	Nível Co	Nível C2
ciclosporina						
Dia 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mês 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mês 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mês 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mês 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mês 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
everolimo	(Alvo Co 3-8)		(Alvo Co 6-12)			
Dia 7	4.5 ± 2.3		8.3 ± 4.8		-	-
Mês 1	5.3 ± 2.2		8.6 ± 3.9		-	-
Mês 3	6.0 ± 2.7		8.8 ± 3.6		-	-
Mês 6	5.3 ± 1.9		8.0 ± 3.1		-	-
Mês 9	5.3 ± 1.9		7.7 ± 2.6		-	-
Mês 12	5.3 ± 2.3		7.9 ± 3.5		-	-

Os valores são a média ± DP das medidas dos valores de Co = nível, C2 = valores de 2 horas pós-dose.
 Fonte: App 1: Tabelas 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c

O desfecho primário foi uma variável combinada de falha de eficácia (rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento). O resultado é demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 Estudo A2309: Desfecho composto de eficácia e individuais nos meses 6 e 12 (incidência em população ITT)

	Certican® 1,5 mg N=277 % (n)		Certican® 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	Mês 6	Mês 12	Mês 6	Mês 12	Mês 6	Mês 12
Desfecho composto (1º critério)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Diferença % (Certican® - MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% IC	(-6,2, 6,9)	(-6,1, 8,3)	(-8,3, 4,4)	(-9,7, 4,3)	-	-
Desfechos individuais (2º critério)						
BPAR tratada	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Perda do enxerto	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Morte	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Perda de acompanhamento	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Desfechos compostos (2º critério)						
Perda do enxerto/ Morte	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Perda do enxerto/Morte / Perda de acompanhamento	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

1º = primário, 2º = secundário, IC = intervalo de confiança, a margem de não inferioridade foi 10%
Desfecho composto: Rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR), perda de enxerto, morte, ou perda de acompanhamento.

Alterações na função renal, como demonstrado pelo cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), utilizando a fórmula MDRD estão apresentadas na Tabela 6.

A proteinúria foi avaliada em visitas agendadas por meio de análise da razão de proteína urinária/ creatinina e categorizados por níveis de relevância clínica como representado na Tabela 7. Poucos pacientes em qualquer um dos grupos de tratamento alcançaram níveis nefróticos, mas houve uma proporção consistentemente maior de pacientes que receberam Certican® na categoria sub-nefrótica que no caso do grupo MPA. Um efeito de concentração mostrou-se relacionando aos níveis de proteinúria e níveis de everolimo particularmente em valores de Cmin acima de 8 ng/mL.

As reações adversas relatadas com maior frequência no regime recomendado de Certican® (baixa dose) que no grupo controle com MPA foram incluídas abaixo (Tabela 12). Foi relatada uma frequência menor de infecção viral nos pacientes tratados com Certican® resultante principalmente das menores taxas de infecção por CMV (0,7% versus 5,95%) e infecção pelo vírus BK (1,5% versus 4,8%).

Tabela 6 Estudo A2309: Função renal (TFG calculada usando MDRD) no mês 12 (população ITT)

	Certican® 1,5 mg N=277	Certican® 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
TFG média no mês 12 (mL/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Diferença na média (everolimo - MPA)	2,37	-0,89	-
95% IC	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

Valor não inserido de TFG no mês 12: perda do enxerto = 0; morte ou perda do acompanhamento para função renal = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1 ou abordagem com base na observação mais recente Final do tratamento (até o mês 12)).

MDRD: Modificação da dieta na doença renal

Tabela 7 Estudo A2309: Razão proteína urinária e creatinina

		Categoria de proteinúria (mg/mmol)			
Tratamento		normal % (n) (<3,39)	leve % (n) (3,39-<33,9)	sub-nefrótica % (n) (33,9-<339)	nefrótica % (n) (>339)
Mês 12 (TED)	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

TED: Final do tratamento (valor do mês 12 ou abordagem com base na observação mais recente (last observation carried forward))

Transplante cardíaco

No estudo de fase III em transplante cardíaco (B253), foram estudados Certican® 1,5 mg/dia e Certican® 3 mg/dia em combinação com doses padrões de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides *versus* azatioprina (AZA), 1-3 mg/kg/dia. O *endpoint* primário foi composto por: incidência de rejeição aguda ≥ ISHLT grau 3A, rejeição aguda associada com comprometimento hemodinâmico, perda de enxerto, morte do paciente ou perda de acompanhamento nos meses 6, 12 e 24. A incidência de rejeição aguda ≥ ISHLT grau 3A confirmada por biópsia, no mês 6, foi de 27,8% para o grupo de 1,5 mg/dia, 19% para o grupo de 3 mg/dia e 41,6% para o grupo de AZA, respectivamente (p = 0,003 para 1,5 mg vs. controle, p < 0,001 para 3 mg vs. controle).

Baseado em dados de ultrassom intravascular da artéria coronária obtidos de um subgrupo da população estudada, ambas as doses de Certican® foram estatística e significativamente mais eficazes do que AZA na prevenção da vasculopatia do aloenxerto (definida como um aumento na espessura máxima da íntima ≥ 0,5 mm em relação ao valor basal, em pelo menos um corte de uma sequência automatizada), um importante fator de risco para perda do enxerto no longo prazo.

Nível sérico elevado de creatinina foi observado mais frequentemente em pessoas que estavam utilizando Certican® em combinação com doses plenas de ciclosporina para microemulsão do que em pacientes utilizando AZA. Este resultado indica que Certican® aumenta a nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina. Entretanto, análises adicionais sugeriram que a função renal poderia ser melhorada com a redução da dose de ciclosporina sem perda da eficácia se os níveis sanguíneos de everolimo forem mantidos acima dos valores mínimos. Os estudos A2411 e A2310 foram posteriormente conduzidos para investigar isso.

O estudo A2411, aberto, randomizado, com duração de 12 meses, comparou Certican® em combinação com doses reduzidas de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides ao micofenolato de mofetila (MMF) e doses padrão de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides em pacientes de receptores de transplante cardíaco *de novo*. O estudo incluiu um total de 174 pacientes. A dose inicial de Certican® (N=92) foi de 1,5 mg/dia e ajustada para manter

o nível sanguíneo de everolimo entre 3-8 ng/mL. A MMF (N=84) foi iniciada com uma dose de 1.500 mg duas vezes ao dia. As doses de ciclosporina para microemulsão foram ajustadas para atingir os seguintes níveis (ng/mL):

Tabela 8:

Objetivo de C ₀ de ciclosporina	Mês 1	Mês 2	Mês 3-4	Mês 5-6	Mês 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

A função renal foi melhorada com a redução da dosagem de ciclosporina com *clearance* de creatinina médio (fórmula de *Cockcroft-Gault*) em 6 meses: Certican[®]: 65,4 v. MMF: 72,2 mL / mn, e em 12 meses: Certican[®]: 68,7 v. MMF: 71,8 mL/mn. Eficácia, expressa como a taxa de episódios de rejeição aguda comprovados por biópsia (grau ISHLT ≥ 3A), foi mantida como comparável nos dois grupos aos 12 meses (Certican[®]: 22,8% v. MMF: 9,8%).

O estudo A2310 é um estudo fase III, multicêntrico, aberto, randomizado que compara a eficácia e a segurança de dois tratamentos Certican[®]/ciclosporina dose reduzida, contra um tratamento padrão de micofenolato de mofetila (MMF)/ciclosporina por 24 meses. O uso da terapia de indução foi centro-específico, as opções sendo de não-indução ou indução com basiliximabe ou timoglobulina. Todos os pacientes receberam corticosteroides.

As doses iniciais nos dois grupos de Certican[®] foram de 1,5 mg/dia e 3 mg/dia, posteriormente modificado a partir do dia 4 em diante, para manter os níveis sanguíneos de everolimo de 3-8 ng/mL e 6-12 ng/mL, respectivamente. A dose de MMF foi de 3 g/dia. As doses de ciclosporina foram adaptadas para manter o mesmo objetivo de intervalo dos níveis sanguíneos como no estudo A2411. As concentrações sanguíneas de ciclosporina e everolimo são apresentadas na Tabela 9.

O recrutamento para o tratamento experimental com Certican[®] no braço de dosagem superior foi interrompido prematuramente devido a um aumento da taxa de mortalidade dentro deste grupo de tratamento, devido a infecção e doenças cardiovasculares, que ocorreram dentro dos primeiros 90 dias pós-randomização. A natureza e o padrão das fatalidades neste braço de dosagem não sugerem que a diferença esteja vinculada à presença ou ao tipo de terapia de indução.

Comparações estatísticas são limitadas a comparações entre os braços do tratamento concluído. Os níveis de concentração sanguínea efetivamente alcançados estão descritos na Tabela 9.

Table 9 Estudo A2310: Medição dos níveis mínimos sanguíneos de ciclosporina (CsA) e everolimo

Janela de visitação	Certican [®] 1,5mg/dose reduzida de CsA N=279		MMF 3g/dose padrão de CsA N=268
	everolimo (C ₀ ng/mL)	ciclosporina (C ₀ ng/mL)	ciclosporina (C ₀ ng/mL)
Dia 4	5,7 (4.6)	153 (103)	151 (101)
Mês 1	5,2 (2.4)	247 (91)	269 (99)
Mês 3	5,7 (2.3)	209 (86)	245 (90)
Mês 6	5,5 (2.2)	151 (76)	202 (72)
Mês 9	5,4 (2.0)	117 (77)	176 (64)
Mês12	5,6 (2.5)	102 (48)	167 (66)

Os números são médias ± DP dos valores medidos com C₀ = nível mínimo

Fonte: Quadro PT-14,3-1,5, a Tabela PT-14,3-1.7a

O *endpoint* primário de eficácia foi uma variável composta de falha, implicando na ocorrência de qualquer das seguintes características: episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia de

ISHLT \geq grau 3A, episódio de rejeição aguda associada com comprometimento hemodinâmico (HDC), perda de enxerto / retransplante, morte ou perda de *follow-up*. O resultado da eficácia em 12 meses é mostrado na Tabela 10.

Tabela 10 Estudo A2310: Taxas de incidência de *endpoint* de eficácia, por grupo de tratamento (ITT População - 12 meses de análise)

	Certican® 1,5mg N=279	MMF N=271
<i>Endpoints</i> de eficácia	n (%)	n (%)
Primário: Composição da falha de eficácia	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR associada com HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR de ISHLT grau \geq 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Morte	22 (7,8)	13 (4,8)
- Perda de enxerto / retransplante	4 (1,4)	5 (1,8)
- Perda de <i>follow-up</i> *	9 (3,2)	10 (3,7)
Secundário:		
Perda de enxerto / retransplante, morte ou perda de <i>follow-up</i> **	33 (11,7)	24 (8,9)
- Perda de <i>follow-up</i> **	11 (3,9)	11 (4,1)
Rejeição aguda tratada com anticorpos	13 (4,6)	9 (3,3)

Composição da falha de eficácia: rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR) episódios de ISHLT grau $> =$ 3A, rejeição aguda (AR) associada com Comprometimento Hemodinâmico (HDC), Perda do enxerto / Retransplante, morte ou perda de *follow-up*.

* Perda de follow-up para relevantes *endpoint* (primário or secundário).

Fonte: PT-Tabela 14.2-1.1a

A alta taxa de fatalidade no braço Certican® em relação ao braço MMF foi, principalmente, o resultado de aumento na taxa de fatalidades por infecção, nos três primeiros meses, entre os pacientes de Certican® no subgrupo do estudo de pacientes que receberam terapia de indução com timoglobulina. A incidência notavelmente alta de 3 meses de infecções graves em pacientes que receberam Certican® do que nos que receberam MMF no subgrupo com timoglobulina parece refletir maior potência imunossupressora. O desequilíbrio das fatalidades no subgrupo com timoglobulina, sendo particularmente evidente entre os pacientes internados antes do transplante e com dispositivos de assistência ventricular-L, sugere maior vulnerabilidade desses pacientes às consequências de complicações infecciosas.

Estudos de ultrassonografia intravascular (IVUS) foram realizados para um subgrupo de pacientes para investigar mudanças pós-transplante (Valor relativo do mês 12 a um valor de referência durante os três primeiros meses pós-transplante) na espessura da íntima dentro de um segmento da artéria descendente anterior (LAD) da artéria coronária. Os resultados da medida da variação da espessura da íntima máxima, juntamente com frequência de pacientes com doença vascular do enxerto cardíaco (definido como um aumento na espessura íntima máxima de 0,5 mm ou mais) são descritos na Tabela 11.

Tabela 11 Alteração média da espessura da íntima máxima (mm) desde o início até o Mês 12 e incidência de doença vascular do enxerto cardíaco (CAV) por doença e tratamento dos doadores (População IVUS - 12 meses de análise)

	Certican® 1,5mg N=88	MMF N=101	Valor p de teste T (Certican® v. MMF)
Variação na média da espessura da íntima máxima (mm) do início ao mês 12			
Média (DP)	0,03 (0,05)	0,07 (0,11)	<0,001
Mediana (intervalo)	0,02 (-0,12; 0,19)	0,03 (-0,15; 0,56)	
Doença vascular do enxerto cardíaco (CAV) por doença e tratamento dos doadores			
Doença do doador	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
-Total	11/88 (12,5)	27/101 (26,7)	0,018
Doença do doador	10/42 (23,8)	24/54 (44,4)	0,052
Sem doença do doador	1/46 (2,2)	3/47 (6,4)	0,617

Avaliação da IVUS foi realizada até o dia 105.

O valor p para a variação do início deve ser comparado com o nível de significância de dois lados 0,025.

n = número de pacientes com um evento de CAV em estado de doença do doador; M = o número total de pacientes dentro do estado da doença dos doadores.

Fonte: PT-Tabela 14.2-3.2a, PT-Tabela 14.2-3.7

O reduzido aumento na espessura da íntima coronariana em pacientes usando Certican® em relação aos pacientes de MMF foi aparente independentemente da idade, sexo, presença ou ausência de diabetes e nível máximo de colesterol sérico observado no Mês 12.

A função renal ao longo do estudo A2310, avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG), calculada utilizando a fórmula MDRD, indica uma diferença estatisticamente significativa de 5,5 mL/min/1,73m² (97,5% IC -10,9, -0,2) inferiores para o grupo de everolimo 1,5 mg no Mês 12.

Os dados sugerem que a diferença observada foi associada principalmente à exposição à ciclosporina. Essa diferença foi reduzida para 3,6 mL/min/1,73m² e não estatisticamente significativa (97,5% IC -8,9, 1,8) em centros onde os níveis médios de ciclosporina foram menores nos pacientes que recebem Certican® do que em pacientes randomizados para o braço de controle, como recomendado.

Adicionalmente, a diferença foi impulsionada principalmente por uma diferença desenvolvida durante o primeiro mês pós-transplante, quando os pacientes ainda estão em uma situação de instabilidade hemodinâmica, possivelmente confundindo a análise da função renal. Posteriormente, a diminuição da TFG média do Mês 1 ao Mês 12 foi significativamente menor no grupo everolimo do que no grupo controle (-6,4 vs -13,7 mL / min, p = 0,002).

Proteinúria, expressa como proteína urinária: níveis de creatinina urinária medidos em amostras de urina tenderam ser mais elevada nos pacientes tratados com Certican®. Os valores sub-nefróticos foram observados em 22% dos pacientes que receberam Certican® comparados aos pacientes MMF (8,6%); níveis nefróticos também foram relatados (0,8%), representando 2 pacientes em cada grupo de tratamento.

As reações adversas para o grupo de 1,5 mg de everolimo no estudo A2310 são consistentes com reações adversas a medicamentos apresentados na Tabela 12. A menor taxa de infecções virais foi relatada em pacientes tratados com Certican® resultando principalmente em uma menor taxa de notificação de infecção pelo CMV em comparação com MMF (7,2% vs 19,4%).

Indicações

Certican® é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante alogênico renal ou cardíaco com risco imunológico baixo a moderado. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteroide.

Contraindicações

Certican[®] está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Certican[®] deve ser utilizado apenas para administração oral.

Os comprimidos e os comprimidos dispersíveis de Certican[®] devem ser armazenados na embalagem original.

Comprimidos

Os comprimidos de Certican[®] devem ser administrados inteiros com um copo de água; não devem ser triturados antes do uso. Para pacientes incapazes de engolir o comprimido inteiro, também estão disponíveis comprimidos dispersíveis de Certican[®].

Comprimidos dispersíveis

Administração em seringa oral de 10 mL: coloque os comprimidos dispersíveis de Certican[®] na seringa. A quantidade máxima de Certican[®] que pode ser dispersa em uma seringa de 10 mL é 1,25 mg. Adicione água até a marca de 5 mL. Espere 90 segundos agitando delicadamente. Após a dispersão, administre diretamente por via oral. Adicione mais 5 mL de água na seringa e administre por via oral. Em seguida beba 10 a 100 mL de água ou xarope diluído.

Administração com copo plástico: coloque os comprimidos dispersíveis de Certican[®] em um copo plástico com aproximadamente 25 mL de água. A quantidade máxima de Certican[®] que pode ser dispersa em 25 mL de água é 1,5 mg. O copo deve ser deixado em repouso por aproximadamente 2 minutos para que os comprimidos dispersíveis se dissolvam. Agite delicadamente e ingira o conteúdo. Adicione imediatamente 25 mL de água no copo e beba todo o conteúdo.

Administração via sonda naso-gástrica: adicione os comprimidos dispersíveis de Certican[®] em um béquer plástico pequeno contendo 10 mL de água, aguarde 90 segundos agitando delicadamente. Coloque a dispersão em uma seringa e injete lentamente (durante 40 segundos) na sonda naso-gástrica. Enxágue o béquer (e a seringa) 3 vezes com 5 mL de água e injete na sonda. Por fim, injete 10 mL de água na sonda. A sonda naso-gástrica deve ser fechada por no mínimo 30 minutos após a administração de Certican[®].

Posologia

O tratamento com Certican[®] deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos e por aqueles que tenham acesso a monitoração completa dos níveis de everolimo no sangue.

Adultos

Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg, 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária de Certican[®] deve sempre ser administrada por via oral em duas doses divididas (2 vezes ao dia). Certican[®] deve ser administrado sempre da mesma forma, com ou sem alimentos (Vide “Farmacocinética”) concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão (Vide “Monitoramento terapêutico”).

Certican[®] deve ser utilizado apenas por via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água.

Para maiores informações sobre a administração dos comprimidos dispersíveis, vide “Modo de usar”.

Pacientes que recebem Certican[®] podem precisar de ajustes de dose dependendo dos níveis sanguíneos alcançados, tolerabilidade, resposta individual, alteração nas co-medicações e na situação clínica. O ajuste de dose pode ser realizado em intervalos de 4 – 5 dias (Vide “Monitoramento terapêutico”).

Pacientes negros: a incidência de episódios de rejeição aguda confirmada por biópsia foi significativamente maior em pacientes negros quando comparada com não negros. Há informações limitadas que indicam que pacientes negros possam precisar de uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não negros (Vide “Farmacocinética”). No momento, dados de eficácia e segurança são muito limitados para permitir recomendações específicas para o uso de everolimo em pacientes negros.

Uso em crianças e adolescentes: não há experiência suficiente para recomendar o uso de Certican® em crianças e adolescentes. Em pacientes pediátricos receptores de transplante renal as informações disponíveis são limitadas (Vide “Farmacocinética”).

Pacientes idosos (≥ 65 anos): a experiência clínica em pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada. Embora os dados sejam limitados, não há diferença aparente na farmacocinética do everolimo entre pacientes com mais de 65-70 anos de idade e adultos mais jovens (Vide “Farmacocinética”).

Pacientes com insuficiência renal: não precisam de ajustes de dosagem (Vide “Farmacocinética”).

Pacientes com comprometimento da função hepática: a concentração sanguínea mínima para everolimo deve ser monitorizada com cautela em pacientes com insuficiência da função hepática. Para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Classificação A ou B *Child-Pugh*), a dose de Certican® deve ser reduzida à aproximadamente metade da dose regular, se acontecerem duas das seguintes condições: bilirrubina > 34 µmol/L (> 2 mg/dL), albumina < 35 g/L (< 3,5 g/dL), INR > 1,3 (tempo de protrombina > 4 segundos de prolongamento). As doses posteriores devem ser baseadas na monitorização terapêutica (Vide “Farmacocinética”). O everolimo não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave (Classificação C *Child – Pugh*; Vide “Advertências e precauções”).

Monitorização terapêutica: é recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas de everolimo no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes com concentrações sanguíneas mínimas (C₀) de everolimo ≥ 3,0 ng/mL apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia tanto no transplante renal como cardíaco comparado aos pacientes que apresentaram níveis (C₀) menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Não foi estudada a exposição acima de 12 ng/mL. Essas faixas recomendadas para everolimo são baseadas em métodos cromatográficos.

É especialmente importante monitorar as concentrações sanguíneas de everolimo, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de fortes indutores e inibidores CYP3A4 quando há alteração da formulação e/ou se a dosagem de ciclosporina é acentuadamente reduzida (Vide “Interações medicamentosas”). As concentrações de everolimo podem ser levemente menores após a administração de comprimidos dispersíveis.

Ajustes ótimos da dose de Certican® devem ser baseados nos níveis obtidos acima de 4 – 5 dias após a alteração prévia de dose. Há interação da ciclosporina com everolimo e conseqüentemente, os níveis de everolimo podem diminuir se a exposição à ciclosporina for acentuadamente reduzida (por exemplo, concentrações < 50 ng/mL).

Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal:

Certican® não deve ser utilizado por longo período em associação com doses máximas de ciclosporina. A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes receptores de transplante renal tratados com everolimo é associada a uma melhor função renal. Com base na experiência adquirida com o estudo A2309, a exposição à ciclosporina deve ser reduzida imediatamente após o transplante com a seguinte recomendação de intervalo de nível no sangue total:

Transplante renal: intervalo de nível alvo recomendado de ciclosporina no sangue

Alvo de ciclosporina C ₀ (ng/mL)	Mês 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos Certican [®]	100-200	75-150	50-100	25-50

(Níveis medidos são mostrados na seção “Resultados de eficácia”.)

Antes da redução da dose de ciclosporina, deve-se assegurar que a concentração sanguínea mínima de everolimo (C₀) no estado de equilíbrio seja ≥ 3 ng/mL.

Os dados que relacionam a dose de Certican[®] e concentrações mínimas de ciclosporina (C₀) abaixo de 50 ng/mL, ou níveis de C₂ abaixo de 350 ng/mL, na fase de manutenção são limitados. Caso o paciente não tolere a redução da exposição à ciclosporina, o uso contínuo do Certican[®] deve ser reconsiderado.

Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco:

Pacientes receptores de transplante cardíaco no período de manutenção devem ter as doses da ciclosporina para microemulsão reduzidas, iniciando um mês após o transplante de acordo com a tolerabilidade, para melhorar a função renal. Caso a disfunção renal seja progressiva ou se o *clearance* de creatinina calculado for < 60 mL/min, o regime de tratamento deve ser ajustado. Para os pacientes receptores de transplante cardíaco, a dose de ciclosporina para microemulsão deve ser guiada pela experiência do estudo 2411 e confirmada no estudo 2310 no qual Certican[®] foi administrado com ciclosporina com recomendadas concentrações mínimas (C₀) reduzidas conforme segue:

Transplante cardíaco: intervalo de nível alvo recomendado de ciclosporina no sangue

Alvo de ciclosporina C ₀ (ng/mL)	Mês 1	Mês 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupo Certican [®]	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

(Níveis medidos são mostrados na seção “Resultados de eficácia”.)

Antes da redução da dose de ciclosporina, deve-se assegurar que a concentração sanguínea mínima de everolimo (C₀) no estado de equilíbrio seja ≥ 3 ng/mL.

No transplante cardíaco, os dados disponíveis são limitados em relação à dose de Certican[®] com concentrações mínimas de ciclosporina (C₀) reduzidas de 50-100 ng/mL após 12 meses. Se o paciente não tolerar a redução da exposição à ciclosporina, o uso contínuo de Certican[®] deve ser reconsiderado.

Advertências e precauções
Administração da imunossupressão

Certican[®] foi administrado em estudos clínicos concomitantemente à ciclosporina para microemulsão, basiliximabe e corticosteroides. O uso de Certican[®] em combinação com outros agentes imunossupressores, além destes, não foi extensivamente investigado.

Certican[®] não foi adequadamente estudado em pacientes com alto risco imunológico.

Combinação com indução com timoglobulina

Aconselha-se cautela com o uso de indução com timoglobulina (globulina de coelho anti-timócitos) e tratamento de Certican[®]/ciclosporina/esteroides. Em um estudo clínico de receptores de transplante cardíaco (estudo A2310, vide “Farmacodinâmica”), um aumento da incidência de infecções graves foi observado nos primeiros três meses após o transplante no subgrupo de pacientes que receberam indução com globulina de coelho anti-timócitos combinado com Certican[®], esteróides e ciclosporina, na concentração sanguínea recomendada para o transplante cardíaco (superior ao transplante renal). Isto foi associado com maior mortalidade entre os pacientes que foram hospitalizados e necessitaram de dispositivo de assistência ventricular antes do transplante, sugerindo que os mesmos podem ter sido particularmente vulneráveis ao aumento da imunossupressão.

Infecções graves e oportunistas

Pacientes em tratamento com medicamentos imunossupressores, incluindo Certican[®], têm um risco aumentado de desenvolver infecções, especialmente com patógenos oportunistas (bactérias, fungos, vírus, protozoários). Foram relatadas infecções fatais e sepse em pacientes tratados com Certican[®] (Vide “Reações adversas a medicamentos”). Entre as infecções oportunistas as quais os pacientes imunodeprimidos podem ser vulneráveis estão infecções por poliomavírus que incluem nefropatia associada ao vírus BK, que pode levar à perda do enxerto renal e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) potencialmente fatal associada ao vírus JC. Estas infecções, muitas vezes relacionadas com o grau de imunossupressão, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes imunodeprimidos com deterioração da função renal do enxerto ou sintomas neurológicos.

Nos estudos clínicos com Certican[®], foi feita profilaxia para pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) nos 12 meses após o transplante. A profilaxia para citomegalovírus (CMV) foi recomendada por 3 meses após o transplante, particularmente em pacientes com alto risco para contrair doença causada por CMV.

Comprometimento grave da função hepática

O everolimo não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave. Recomenda-se que as concentrações sanguíneas mínimas totais para everolimo sejam rigorosamente monitorizadas em pacientes com insuficiência hepática.

Interação com fortes inibidores, indutores da CYP3A4

Não é recomendada a coadministração com fortes inibidores da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e indutores (por exemplo, rifampicina, rifabutina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos.

Recomenda-se a monitorização das concentrações sanguíneas mínimas (C0) para everolimo quando indutores ou inibidores do CYP3A4 são administrados concomitantemente e após sua descontinuação (Vide “Interações medicamentosas”).

Linfomas e outras malignidades

Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican[®], apresentam maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele (Vide “Reações adversas a medicamentos”). O risco absoluto parece estar mais relacionado com a duração e a intensidade da imunossupressão do que com o uso de um agente específico. Pacientes devem ser monitorizados regularmente para neoplasias de pele e aconselhados a reduzir a exposição à luz UV, luz solar e para o uso apropriado de protetor solar.

Hiperlipidemia

O uso de Certican[®] com ciclosporina em microemulsão em pacientes receptores de transplante foi associado com aumento do colesterol e triglicérides séricos, que pode precisar de tratamento. Pacientes recebendo Certican[®] devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (Vide “Interações medicamentosas”). O risco/benefício deve ser considerado em pacientes com hiperlipidemia estabelecida antes de se iniciar um regime imunossupressor incluindo Certican[®]. De forma semelhante, o risco/benefício da terapia contínua com Certican[®] deve ser reavaliado em pacientes com hiperlipidemia refratária grave.

Os pacientes que utilizam inibidor da HMG-CoA redutase e/ou fibrato devem ser monitorados quanto ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas como descrito nas respectivas bulas dos medicamentos (Vide “Interações medicamentosas e outras formas de interação”).

Angioedema

Certican[®] tem sido associado com o desenvolvimento de angioedema. Na maioria dos casos relatados, os pacientes foram tratados com inibidores da ECA como comedição.

Nefrotoxicidade

Certican[®] em combinação com dose plena de ciclosporina aumenta o risco de disfunção renal. Doses reduzidas de ciclosporina são necessárias para o uso combinado com Certican[®], para evitar a disfunção renal. A monitorização regular da função renal é recomendada em todos os pacientes. Devem ser considerados ajustes apropriados do regime imunossupressor, em particular a redução na dose de ciclosporina em pacientes com níveis elevados de creatinina

sérica. Deve-se ter cautela na coadministração de outros agentes que têm efeitos deletérios conhecidos na função renal.

Proteinúria

O uso de Certican® com ciclosporina em transplante renal de novo tem sido associado com aumento de proteinúria. O risco aumenta com níveis mais elevados de everolimo no sangue.

Em pacientes receptores de transplante renal com proteinúria leve durante a terapia de manutenção imunossupressora incluindo um inibidor de calcineurina (CNI), há relatos de agravamento da proteinúria quando o CNI é substituído por Certican®. Foi observada reversibilidade com a interrupção do Certican® e reintrodução do CNI. A segurança e a eficácia da conversão do CNI para Certican® em tais pacientes não foram estabelecidas.

Os pacientes que recebem Certican® devem ter a proteinúria monitorada.

Trombose do enxerto renal

Foi relatado aumento do risco de trombose arterial e venosa do rim, resultando na perda do enxerto, principalmente nos primeiros 30 dias pós-transplante.

Complicações na cicatrização da ferida

Certican®, como outros inibidores mTOR, pode prejudicar a cicatrização aumentando a ocorrência de complicações pós-transplante, tais como deiscência da ferida, coleções de fluido e infecção da ferida que pode exigir mais atenção cirúrgica. Linfocele é o evento mais frequentemente relatado em receptores de transplante renal e tende a ser mais frequente em pacientes com maior índice de massa corporal. A frequência de derrame pericárdico e pleural é aumentada nos receptores de transplante cardíaco.

Microangiopatia trombótica / púrpura trombocitopênica trombótica / síndrome hemolítica urêmica

A administração concomitante de Certican® com um inibidor da calcineurina (CNI) pode aumentar o risco da síndrome hemolítica urêmica / púrpura trombocitopênica trombótica / microangiopatia trombótica induzidos por CNI.

Doença pulmonar intersticial / pneumonite não infecciosa

O diagnóstico de doença pulmonar intersticial (DPI) deve ser considerado em pacientes que apresentem sintomas consistentes com pneumonia infecciosa, mas não responsivos à terapia antibiótica e naqueles pacientes em que infecções, neoplasias e outras causas não medicamentosas tenham sido descartadas através de investigações apropriadas. Casos de DPI foram reportados com Certican®, os quais geralmente foram resolvidos com a interrupção do medicamento, com ou sem terapia com glicocorticoides. Entretanto, casos fatais também ocorreram (Vide “Reações adversas a medicamentos”).

Aparecimento de diabetes mellitus

Foi demonstrado que Certican® aumenta o risco de novos casos de diabetes mellitus após o transplante. Os pacientes tratados com Certican® devem ter as concentrações de glicose no sangue monitoradas

Infertilidade masculina

Há relatos na literatura de azospermia reversível e oligospermia em pacientes tratados com inibidores mTOR. Os estudos de toxicologia pré-clínica mostraram que everolimo pode reduzir a espermatogênese, a infertilidade masculina deve ser considerada um risco potencial da terapia prolongada com Certican®.

Risco de intolerância a excipientes

Pacientes com problemas raros hereditários de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou mal-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Gravidez e lactação

Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Estudos em animais demonstraram efeitos de toxicidade reprodutiva incluindo embrio e fetotoxicidade (Vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial em humanos é desconhecido. Certican®

deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo Certican[®], mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento.

Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Nos estudos em animais, o everolimo e/ou seus metabólitos são rapidamente transferidos para o leite em ratas lactantes. Portanto mulheres que estejam tomando Certican[®] não devem amamentar.

Pacientes idosos

A experiência clínica em pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada. Embora os dados sejam limitados, não há diferença aparente na farmacocinética de everolimo entre pacientes com mais de 65-70 anos de idade e adultos mais jovens (Vide “Farmacocinética”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir veículos e utilizar máquinas.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

O everolimo é preferencialmente metabolizado pelo CYP3A4 no fígado e em alguma extensão na parede intestinal. Adicionalmente, é um substrato para a bomba de efluxo multi-droga, glicoproteína-P (PgP). Portanto, a absorção e subsequente eliminação do everolimo absorvido sistemicamente podem ser influenciadas por fármacos que afetam o CYP3A4 e/ou a PgP. Não é recomendado o tratamento concomitante de fortes inibidores e/ou indutores do CYP3A4. Inibidores da PgP podem diminuir o efluxo de everolimo das células intestinais e aumentar as concentrações sanguíneas de everolimo. *In vitro*, o everolimo foi um inibidor competitivo do CYP3A4 e do CYP2D6, aumentando potencialmente as concentrações dos medicamentos eliminados por estas enzimas. Portanto, deve-se ter cautela na coadministração de everolimo e substratos do CYP3A4 e CYP2D6 com índice terapêutico estreito. Todos os estudos de interação *in vivo* foram conduzidos sem a administração concomitante de ciclosporina.

- ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Em um estudo de dose única em voluntários sadios, a ciclosporina para microemulsão (Neoral) elevou a AUC de everolimo em 168% (faixa: 46 – 365%) e a C_{max} em 82% (faixa: 25 – 158%) comparado com a administração de everolimo sozinho. Pode ser necessário ajuste de dose de everolimo se a dose de ciclosporina for alterada (Vide “Posologia”). Certican[®] teve uma menor influência clínica na farmacocinética da ciclosporina em pacientes receptores de transplante renal ou cardíaco recebendo ciclosporina para microemulsão.
- rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários sadios com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican[®] elevou o *clearance* de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a C_{max} em 58% e a AUC em 63%. A combinação com rifampicina não é recomendada (Vide “Advertências e precauções”).
- atorvastatina (substrato da CYP3A4) e pravastatina (substrato da PgP): a administração de dose única de Certican[®] tanto com atorvastatina quanto com pravastatina em voluntários sadios não influenciou a farmacocinética da atorvastatina, da pravastatina e do everolimo, assim como a biorreatividade total da HMG-CoA redutase no plasma a uma extensão clinicamente relevante. Estes resultados não podem ser extrapolados aos outros inibidores da HMG-CoA redutase.

Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas descritas nas bulas dos inibidores da HMG-CoA redutase.

- midazolam (substrato da CYP3A4): em um estudo de interação cruzada de fármacos, de dois períodos e a uma sequência fixa, 25 voluntários sadios receberam uma dose oral única de 4 mg de midazolam no período 1. No período 2 eles receberam 10 mg de everolimo, uma vez ao dia, por 5 dias e uma dose única de 4 mg de midazolam com a última dose de everolimo. A C_{max} do midazolam aumentou 1,25 vezes (IC 90% 1,14 – 1,37) e a AUC_{inf} aumentou 1,30 vezes (1,22 – 1,39). A meia-vida do midazolam manteve-se inalterada. Esse estudo indica que o everolimo é um fraco inibidor da CYP3A4.
- Outras interações possíveis: inibidores moderados do CYP3A4 e PgP podem elevar os níveis

sanguíneos de everolimo (por ex.: agentes antifúngicos: fluconazol; antibióticos macrolídeos: eritromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nicardipino, diltiazem; inibidores de proteases: nelfinavir, indinavir, amprenavir). Indutores do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo [por ex. erva de São João (*Hypericum perforatum*); anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; medicamentos anti HIV: efavirenz, nevirapina].

- Toranja e suco de toranja afetam a atividade do citocromo P450 e da PgP e devem, portanto, ser evitados.
- Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas, portanto, podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas.

Reações adversas a medicamentos

As frequências das reações adversas listadas abaixo representam aquelas observadas em pacientes tratados com Certican® em combinação com ciclosporina e corticosteroides em estudos, multicêntricos, randomizados, controlados. Estes incluem cinco estudos em receptores de transplante renal de novo, totalizando 2497 pacientes, e três estudos em receptores de transplante cardíaco de novo totalizando 1531 pacientes (População ITT, vide “Resultados de eficácia”)

A Tabela 12 contém reações adversas ao fármaco possível ou provavelmente relacionadas ao Certican® observadas em estudos clínicos fase III (transplantes renal e cardíaco). Exceto quando indicado de outra forma, esses transtornos foram identificados por um aumento da incidência nos estudos de fase III comparando pacientes em um regime com Certican® mais ciclosporina aos pacientes em regime imunossupressor sem Certican®, baseado em ciclosporina (Vide “Resultados de eficácia”). Foi compilada de acordo com classes de órgãos-padrão MedDRA:

As reações adversas são apresentadas de acordo com suas frequências, que são descritas a seguir: Muito comum > 1/10, Comum > 1/100 e < 1/10, Incomum > 1/1.000 e < 1/100, Raro > 1/10.000 e < 1/1.000, Muito raro < 1/10.000

Tabela 12 Reações adversas possivelmente ou provavelmente relacionadas ao Certican®

Sistema corpóreo	Incidência	Reação adversa
Infecções e infestações	Comum	Infecções virais, bacterianas e fúngicas, pneumonia, sepse, infecção do trato urinário
	Incomum	Infecções da ferida
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Muito comum	Leucopenia ¹
	Comum	Trombocitopenia ¹ , anemia ¹ , coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica /síndrome urêmico púrpura/hemolítica
	Incomum	Hemólise, pancitopenia
Distúrbio cardíaco	Muito comum	Derrame pericárdico ²
Distúrbios endócrinos	Incomum	Hipogonadismo masculino (redução de testosterona, aumento de FSH e LH)
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Muito comum	Hipercolesterolemia, hiperlipidemia
	Comum	Hipertrigliceridemia, aparecimento de diabetes mellitus
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão, linfocele ³ , tromboembolismo venoso, trombose do enxerto ³
	Raro	Vasculite leucocitoclastica ⁶
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito comum	Derrame pleural ²

	<i>Incomum</i>	<i>Doença pulmonar intersticial</i>
	<i>Raro</i>	<i>Proteinose alveolar pulmonar</i>
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>Comum</i>	<i>Dor abdominal, diarreia, náusea, pancreatite, vômito, estomatite / ulceração na boca</i>
<i>Distúrbios hepato-biliares</i>	<i>Incomum</i>	<i>Hepatite, distúrbios hepáticos, icterícia, anormalidade no resultado do teste da função hepática⁴</i>
<i>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</i>	<i>Comum</i>	<i>Edema angioneurótico⁵, acne, complicações da ferida cirúrgica</i>
	<i>Incomum</i>	<i>Erupção cutânea</i>
<i>Distúrbio do sistema músculo-esquelético e conectivo</i>	<i>Incomum</i>	<i>Mialgia</i>
<i>Distúrbios urinário e renal</i>	<i>Comum</i>	<i>Proteinúria³</i>
	<i>Incomum</i>	<i>Necrose tubular renal³, pielonefrite</i>
<i>Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas</i>	<i>Comum</i>	<i>Disfunção erétil</i>
<i>Distúrbios gerais e condições do local de administração</i>	<i>Comum</i>	<i>Edema, dor, cicatrização prejudicada</i>

¹Um efeito dose-dependente foi estabelecido ou uma maior incidência significativa foi observada em pacientes que receberam 3mg/dia

²Em transplante cardíaco

³Em transplante renal

⁴γ-GT, AST, ALT elevados

⁵ Predominantemente nos pacientes que recebem inibidores da ECA concomitantemente.

⁶ Achados pós-comercialização

Em estudos clínicos controlados, nos quais 2781 pacientes receberam Certican[®] (1,5 mg ou 3,0 mg/dia) em combinação com outros imunossupressores acompanhados por pelo menos 1 ano, um total de 2,9% desenvolveram malignidades, sendo 1,2% malignidades de pele e 0,40% linfoma ou doença linfoproliferativa.

A ocorrência de reações adversas depende do regime imunossupressor (isto é, grau e duração). Elevações da creatinina sérica foram observadas com maior frequência em pacientes dos estudos pivotais usando Certican[®] em combinação com dose plena de ciclosporina para microemulsão do que em pacientes controle. A incidência total de reações adversas foi menor com dose reduzida de ciclosporina para microemulsão (Vide "Resultados de eficácia").

O perfil de segurança de Certican[®] nos estudos clínicos em que foi administrado com doses reduzidas de ciclosporina foi semelhante àqueles descritos nos três estudos pivotais em que foram administradas doses plenas de ciclosporina, exceto pela elevação da creatinina sérica que foi menos frequente e os valores da média e da mediana de creatinina sérica foram menores do que dos outros estudos de fase III. Foi observada uma menor taxa de infecções virais, principalmente por CMV em receptores de transplante renal ou cardíaco e vírus BK em receptores de transplante renal com o regime imunossupressor atualmente recomendado de Certican[®]. (Vide "Resultados de eficácia")

Casos de doença pulmonar intersticial, implicando em inflamação pulmonar intraparenquimal (pneumonite) e/ou fibrose de etiologia não infecciosa, alguns fatais, ocorreram em pacientes recebendo rapamicinas e seus derivados, inclusive Certican[®]. Na maioria dos casos, essa condição foi resolvida após a descontinuação de Certican[®] e/ou adição de glicocorticoides.

Atenção: este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos.

Superdose

Em estudos animais, everolimo demonstrou um baixo potencial tóxico. Não foram observadas toxicidade severa ou letal após dose única oral de 2000 mg/kg (teste limite) em camundongos e ratos. Relatos de experiências com superdose humana são muito limitados, havendo apenas um único caso de ingestão acidental de 1,5 mg de everolimo por uma criança de 2 anos no qual não foram observados reações adversas. Doses únicas de até 25 mg têm sido administradas em pacientes transplantados com tolerabilidade aguda aceitável.

Medidas gerais de suporte devem ser iniciadas em todos os casos de superdose.

Armazenagem

Os comprimidos e os comprimidos dispersíveis de *Certican*[®] devem ser conservados em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilizar o produto após a data de validade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.0068.0959

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi - CRF-SP 15.779

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo - SP.
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 23.01.12

2011-PSB/GLC-0510 e 0511-s

