



# EFICACIA Y REDUCCIÓN

## DE INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CON EVEROLIMUS COMBINADO CON UN INHIBIDOR DE CALCINEURINA

### Introducción

A pesar de la mejoría en la supervivencia temprana del injerto renal, los resultados a largo plazo siguen siendo insatisfactorios y uno de cada cuatro pacientes vuelve a diálisis dentro de los 5 años posteriores al trasplante<sup>1</sup>.

Varios estudios han implicado al rechazo crónico mediado por anticuerpos como la causa más común de fracaso tardío del injerto, particularmente en pacientes que no son adherentes<sup>1</sup>. Sin embargo, en un estudio recientemente publicado por Stegall et al. en 575 pacientes que se sometieron a biopsias renales prospectivas durante 10 años, las patologías observadas con mayor frecuencia fueron la hialinosis arterial y la glomerulosclerosis, lesiones asociadas con la nefrotoxicidad crónica de los inhibidores de la calcineurina (ICN), así como con el rechazo mediado por anticuerpos. El equipo de investigadores concluyó que casi todos los aloinjertos renales sufren una lesión histológica importante 10 años después del trasplante<sup>2</sup>.

Por tanto, incluso en ausencia de rechazo, el injerto es vulnerable a agresiones crónicas que pueden llevar a un deterioro de la función renal, siendo la más importante la nefrotoxicidad dependiente de la dosis asociada con la terapia ICN a largo plazo<sup>1</sup>.

El uso de inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) como everolimus (EVR), combinado con niveles bajos de tacrolimus (ICN), puede mitigar la lesión crónica. Los posibles beneficios adicionales a largo plazo de los inhibidores de mTOR incluyen<sup>1</sup>:

- Supresión de la replicación del citomegalovirus (CMV).
- Protección contra la hiperplasia de la íntima y la aterosclerosis.
- Acciones antiangiogénicas y antiproliferativas que pueden inducir una acción antioncogénica.

Cuando se combinan dosis estándar de ICN con inhibidores mTOR aumenta el potencial de nefrotoxicidad.

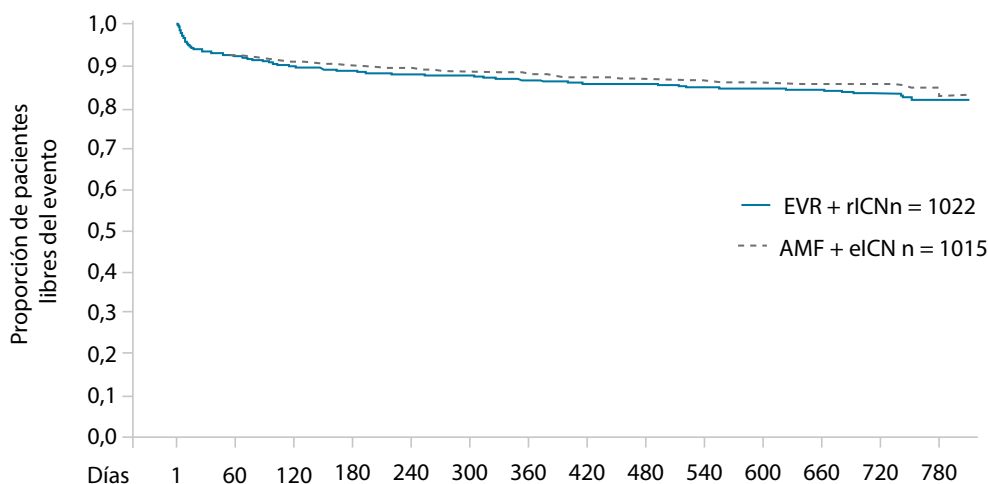
Sin embargo, debido a los efectos inmunosupresores sinérgicos de EVR e ICN, el uso de una combinación de estos fármacos después del trasplante permite una reducción de la dosis de ICN<sup>3</sup>. Por ejemplo, un estudio clínico previo de 24 meses en 833 receptores de trasplante renal (RTR) *de novo* demostró que la combinación con EVR permitió un 60% de dosis reducida del ICN ciclosporina mientras se mantiene la eficacia, la función renal y la seguridad, en comparación con un régimen de ácido micofenólico (AMF) + ciclosporina de exposición estándar<sup>3</sup>.

El estudio Advancing renal TRANSplant eFficacy and Safety Outcomes With an eveRolimus-based regiMen (TRANSFORM) fue diseñado para probar la hipótesis de que EVR combinado con un ICN de exposición reducida (EVR + rICN) no era inferior al estándar actual de atención con AMF combinado con ICN de exposición estándar (AMF + eICN), tanto con terapia de inducción como con corticosteroides de mantenimiento, para prevenir el rechazo agudo y preservar la función del injerto<sup>1</sup>.

Los resultados a los 2 años del estudio confirmaron la no inferioridad del régimen de EVR + rICN frente a AMF + eICN para el criterio de valoración principal de rechazo agudo comprobado por biopsia (tBPAR) o la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) <50 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> (47,9% para EVR + rICN y 43,7% para AMF + eICN)<sup>3,4</sup>:

- Las tasas de eventos para el fracaso de la eficacia compuesta (tBPAR, pérdida del injerto o muerte) en el mes 24 mostraron que el régimen de EVR + rICN no fue inferior ( $p < 0,001$ ) y no fue significativamente diferente ( $p = 0,782$ ) del régimen de AMF + eICN (Figura 1)<sup>4</sup>.

**Figura 1. Gráfico de Kaplan - Meier para la proporción de pacientes libres del criterio de valoración compuesto de fracaso de la eficacia por tBPAR, pérdida del injerto o muerte<sup>4</sup>.**



tBPAR, rechazo agudo comprobado por biopsia; EVR, everolimus; ICN, inhibidores de calcineurina; rICN, exposición reducida al inhibidor de calcineurina; AMF, ácido micofenólico; eICN, exposición estándar al ICN

- En el mes 24, no se observaron diferencias significativas entre los brazos en la incidencia de tBPAR<sup>4</sup>.
- La incidencia de anticuerpos específicos del donante (dnDSA) fue comparable en ambos brazos de tratamiento<sup>4</sup>.
- En general, >40% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento tenían eTFG <50 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> a los 12 y 24 meses<sup>4</sup>.
- De acuerdo con estudios anteriores, el régimen de EVR + rICN brindó una protección significativa contra las infecciones virales hasta por 24 meses<sup>4</sup>.

El ATHENA fue un estudio de 12 meses, multicéntrico, abierto, prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos que comparó tres tratamientos en 612 pacientes con trasplante renal de novo: EVR + tacrolimus (TAC), EVR + ciclosporina y AMF + TAC. En este estudio<sup>3,5</sup>:

- No se demostró la no inferioridad de la variable principal (eTFG a 12 meses), evaluada en la población por protocolo (n = 338), para EVR + TAC o EVR + ciclosporina frente a AMF + TAC (p = 0,239 y p = 0,151 para la no inferioridad, respectivamente). Sin embargo, los niveles de ICN utilizados fueron consistentemente más altos que los descritos en el protocolo<sup>3,5</sup>.
- El aumento medio de la eTFG durante los meses 1 a 12 postrasplante, analizado post hoc, fue similar con EVR/TAC o EVR/ciclosporina frente a AMF/TAC<sup>5</sup>.
- La incidencia de fracaso del tratamiento (rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto

o muerte) no fue significativa para EVR/TAC pero sí para EVR/ciclosporina en comparación con AMF/TAC<sup>5</sup>.

- La infección por citomegalovirus fue significativamente más frecuente con AMF / TAC<sup>5</sup>.

Por tanto, EVR con TAC o ciclosporina mostró una eficacia comparable a la de AMF/TAC en pacientes con trasplante renal de novo. Aunque no se demostró la no inferioridad de la función renal, el aumento medio de la eTFG desde el mes 1 al 12 fue comparable al de AMF/TAC<sup>5</sup>.

En RTR de novo con riesgo inmunológico de bajo a moderado, el régimen de EVR + rICN es una alternativa válida al régimen de AMF + eICN, pues proporciona una eficacia antirrechazo comparable, función renal estable y tasas bajas de mortalidad y dnDSA, con la ventaja de reducir significativamente las infecciones virales, hasta 2 años después del trasplante<sup>4</sup>.

Las guías de tratamiento actuales consideran a los inhibidores de mTOR como una terapia de segunda línea en la mayoría de los casos y no diferencian entre EVR y sirolimus; sin embargo, dado que los esquemas basados en EVR se asocian con una tasa menor de infecciones virales postrasplante, su uso más amplio podría tener grandes beneficios para los pacientes con trasplante renal. En la presente guía de práctica basada en la evidencia, se resumen las consideraciones del uso de novo de EVR en RTR y la pautas para la anticipación y el manejo de los eventos adversos que puedan surgir. Además, se presentan las ventajas y desventajas de los enfoques de tratamiento disponibles según las circunstancias individuales de su paciente<sup>3</sup>.

## Definir al paciente que puede utilizar everolimus<sup>3</sup>

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Everolimus + rICN y dosis bajas de esteroides, es un régimen adecuado para la profilaxis del rechazo de trasplante renal en la mayoría de pacientes adultos de riesgo inmunológico bajo a moderado, con manejo individualizado.</b></p> | <p><b>Consideraciones y recomendaciones relativas:</b></p> <p><b>Riesgo bajo a moderado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer o segundo trasplante, con la condición de que el primer trasplante no se pierda por razones inmunológicas</li> <li>• Riesgo inmunológico de bajo a moderado basado en el juicio clínico</li> <li>• Anticuerpos reactivos de panel (PRA) bajos</li> <li>• Ausencia DSA</li> <li>• Bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad renal primaria</li> <li>• Sin alto riesgo de complicación de cicatrización de heridas</li> </ul> |
|   | <p>Variedad de tipo de donantes</p>  |
|   | <p>EVR + rICN puede proporcionar un beneficio a largo plazo al reducir el riesgo de infección viral. Considerarse especialmente en RTR con alto riesgo de infección viral.</p>   |
|   | <p>No hay datos que apoyen o refuten el uso de EVR + rICN en pacientes con alto riesgo inmunológico de rechazo.</p>  |
|   | <p>No se puede hacer ninguna recomendación sobre el uso de EVR + rICN en pacientes que reciben trasplantes de riñón con incompatibilidad ABO (ABOi).</p>   |
|   | <p>No hay datos para pacientes masculinos que deseen mantener la fertilidad.</p>   |
|   | <p>Se recomienda precaución en mujeres que deseen embarazarse.</p>   |
|   | <p>Una historia previa de neoplasia no se considera una contraindicación para la terapia con EVR.</p>  |
|   | <p>Tener cuidado y realizar una evaluación de riesgo-beneficio para administrar EVR en pacientes obesos o con diabetes mellitus.</p>   |

## Inicio de everolimus

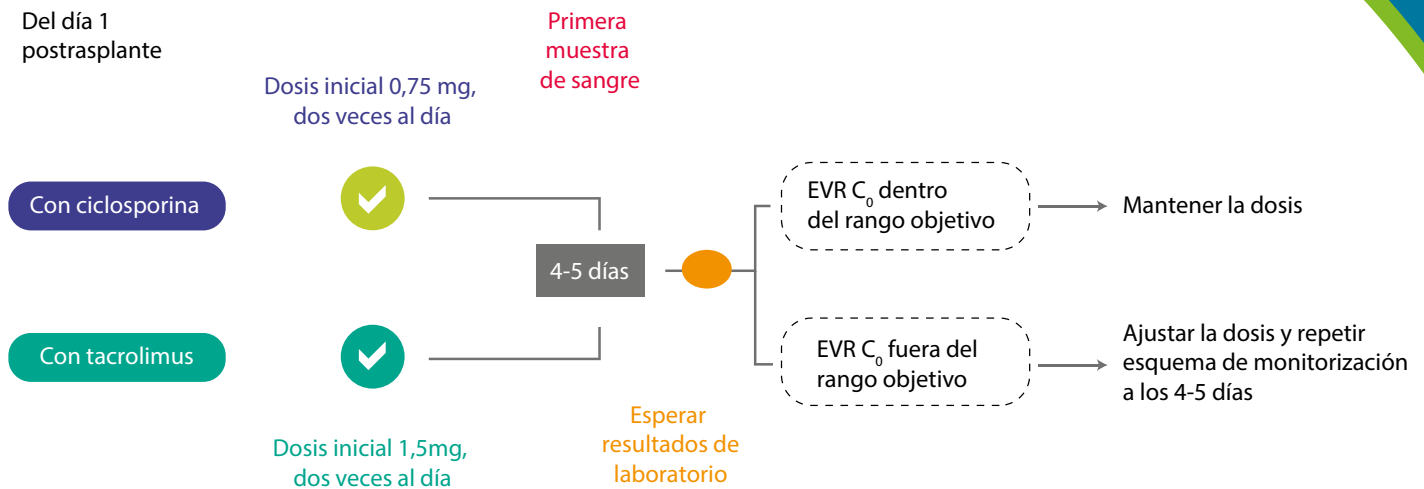
La inducción con basiliximab o globulina antitimocitos de conejo es una terapia eficaz para los RTR cuando se inicia un régimen de ICN de exposición reducida a base de EVR. Existe una experiencia clínica limitada sobre el uso de este régimen sin terapia de inducción en el trasplante de riñón. Se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones<sup>3</sup>:

- 1. Terapia de inducción:** no existen preocupaciones con respecto a la eficacia y seguridad del uso de cualquiera de las terapias de inducción al iniciar EVR. Existe un riesgo potencial de que la omisión de la terapia de inducción aumente el riesgo de rechazo agudo<sup>3</sup>.
- 2. Exposición a ICN:** (Tabla 1)<sup>3</sup>

| Concentraciones recomendadas antes de la dosis (C0) de ciclosporina y tacrolimus tras el inicio de everolimus en receptores de trasplante renal |               |  |             |
|---|---------------|--|-------------|
| Tratamiento   | Mes 1         | Mes 6  | Mes 6+      |
| Ciclosporina  | 100–150 ng/mL | 50-100 ng/mL (después de una reducción gradual desde el mes 2 en adelante) | 25–50 ng/mL |
| Tacrolimus  | 4–7 ng/mL     | 3-6 ng/mL (después de una reducción gradual desde el mes 2 en adelante)    | 3–5 ng/mL   |

- 3. Exposición a everolimus:** la dosis inicial de EVR depende del ICN utilizado, debido a interacciones farmacocinéticas (Figura 2)<sup>3</sup>.
- 4. Monitorización:** una vez alcanzado el objetivo C0 adecuado para el tratamiento con EVR y el ICN concomitante, realizar monitorización según el protocolo de tratamiento del centro<sup>3</sup>.

**Figura 2. Protocolo recomendado para iniciar y monitorizar la dosis terapéutica de everolimus en pacientes con trasplante renal<sup>3</sup>**



"\*EVR en combinación con tacrolimus no está aprobado para su uso en pacientes con trasplante de riñón. Ejemplo de terapia de inducción: 2 × 20 mg de basiliximab IV; primera dosis dentro de las 2 horas previas a la cirugía, segunda dosis 4 días después del trasplante. C<sub>0</sub>, concentración antes de la dosis; EVR, everolimus"

## Tratamiento del paciente

**Debe adoptarse un enfoque individualizado al tratar a los RTR en tratamiento con EVR<sup>3</sup>.**

- Eventos de cicatrización de heridas:** los obesos tienen un mayor riesgo de experimentar complicaciones en la cicatrización de heridas. Considerar bajar la dosis de esteroides en pacientes con problemas de cicatrización de heridas. En pacientes con alto riesgo de sufrir una herida, buscar tratamiento alternativo; no se recomienda un régimen basado en EVR con una dosis inicial reducida<sup>3</sup>.
  - En caso de linfocelos, es posible que no requieran la interrupción de EVR y que puedan controlarse o tratarse mediante drenaje<sup>3</sup>.
  - Para la dehiscencia de la herida, o para los pacientes sometidos a cirugía mayor, es aconsejable interrumpir temporalmente el tratamiento con EVR y aumentar la dosis de ICN si es necesario<sup>3</sup>.
- Proteinuria:** en general, la proteinuria es poco común en el RTR de novo (Tabla 2)<sup>3</sup>.
- Edema:** descartar otras causas para la aparición de edema como el uso concomitante de otros fármacos que produzcan edema. El tratamiento propuesto se muestra en la tabla 2<sup>3</sup>.
- En pacientes con neumonitis** asociada a EVR, se debe suspender el fármaco (Tabla 2)<sup>3</sup>.
- Lípidos:** la interrupción de EVR solo se debe considerar en pacientes que son refractarios a los fármacos hipolipemiantes (Tabla 2)<sup>3</sup>.
- No se puede hacer recomendaciones** en pacientes que desarrollen DSA de novo debido a la falta de experiencia en estudios<sup>3</sup>.
- Aunque los episodios trombóticos** son poco frecuentes después de un trasplante de riñón, los inhibidores de mTOR tienen un efecto protrombótico<sup>3</sup>.

## Algoritmos de gestión sugeridos para eventos adversos seleccionados después del inicio de everolimus en pacientes con trasplante de riñón

| Condición  | Tratamiento  | Seguimiento  |
|--|--|--|
| <b>Proteinuria</b>   |  |  |
| <b>Leve (&lt; 1 g/día)</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar EVR (3-8 ng/ml)</li> <li>Administrar IECA o ARA</li> </ul>  | <p><b>Mejoría o estabilización:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar el tratamiento con EVR</li> <li>Controlar constantemente la proteinuria</li> </ul>  |
| <b>Moderada, no nefrótica (1-3 g/día)</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar con la administración de EVR, apuntar al límite inferior del rango (por ejemplo, 4 ng/ml)</li> <li>Administrar IECA o ARA</li> </ul>  | <p><b>Mejoría (proteinuria reducida a ≤1 g/día):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar el tratamiento. Sin mejoría (proteinuria persistente &gt; 1 g/día 1g /día): biopsia renal:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>» Glomerulonefritis: interrumpir EVR, reintroducir ICN</li> <li>» Rechazo: iniciar un tratamiento antirrechazo basado en los procedimientos estándar del centro</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Grave, nefrótico (&gt;2 g/día a pesar de IECA/ARA)</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsia renal</li> <li>Administrar IECA/ARA</li> <li>Puede ser necesario interrumpir EVR</li> </ul>   | <p><b>Biopsia renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerulonefritis: suspender EVR, reintroducir ICN</li> <li>Rechazo: seguir protocolo de antirrechazo</li> </ul>   |
| <b>Edema periférico</b>  |  |  |
| <b>Leve a moderado</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar con la administración de EVR, considerar la posibilidad de disminuir la dosis para alcanzar 4-5ng/mL</li> <li>Considere los diuréticos de asa (furosemida/torsemeda)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría o resolución: continuar el tratamiento con EVR</li> <li>Respuesta inadecuada: considere reducir/retirar EVR</li> </ul>  |
| <b>Grave/periorbitario</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender EVR</li> <li>Considere reemplazar con AMF o reintroducir ICN</li> <li>Considere los diuréticos del asa (furosemida / torsemida)</li> </ul>                                      |  |
| <b>Hiperlipidemia</b>  |  |  |
| <b>Colesterol LDL ≥100 mg/dL y/o colesterol total ≥200 mg/dL</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratar con estatinas</li> <li>Considerar el tratamiento con ezetimiba si la hiperlipidemia es persistente</li> </ul>  | <p><b>Mejoría clínica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar tratamiento con EVR Respuesta inadecuada a la terapia hipolipemiente</li> <li>Reducir los niveles sanguíneos de EVR</li> </ul>  |
| <b>Triglicéridos ≥170 mg/dL</b>                                  | Tratar con baja dosis de fibratos  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducir o interrumpir gradualmente los esteroides. Considerar la posibilidad de introducir o aumentar las dosis de azatioprina o AMF</li> </ul>   |
| <b>Tanto el colesterol LDL como los triglicéridos son altos</b>  | Tratar con estatinas   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducir gradualmente o suspender la ciclosporina. Considerar aumentar las dosis de AMF</li> <li>Si es necesario, interrumpir el tratamiento con EVR y ajustar la terapia inmunosupresora</li> </ul>   |



# Conclusiones

## Los principales resultados de la evidencia disponible son los siguientes:

1. EVR + rICN y esteroides en dosis bajas es un régimen adecuado para la profilaxis del rechazo del trasplante renal en la mayoría de los pacientes adultos con riesgo inmunológico bajo a moderado, con tratamiento individualizado<sup>3</sup>.
2. La inducción con basiliximab o globulina antitimocitos de conejo es una terapia eficaz para los RTR cuando se inicia EVR + rICN<sup>3</sup>.
3. Debe adoptarse un enfoque individualizado cuando se trata a los RTR con terapia basada en everolimus<sup>3</sup>.

## Los resultados de eficacia son buenos y comparables en relación a los de EVR + rICN vs. AMF + eICN, con respecto a:

- La función renal y la supervivencia del paciente y del injerto
- La incidencia de desarrollo de DSA de novo y rechazo mediado por anticuerpos
- La tasa significativamente reducida de infecciones virales

**Se apoya el uso de novo de este enfoque de tratamiento en la mayoría de los pacientes adultos con trasplante de riñón<sup>3</sup>.**

**Referencias:** 1. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1979-1991. 2. Stegall MD, Cornell LD, Park WD, et al. Renal allograft histology at 10 years after transplantation in the tacrolimus era: Evidence of pervasive chronic injury. *Am J Transplant.* 2018;18:180-188. 3. Pascual J, Berger SP, Chadban SJ, et al. Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low-exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando).* 2019;33(4):191-199. 4. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant.* 2019;19(11):3018-3034. 5. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int.* 2019;96:231-244.

**CERTICAN® (everolimus) 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg y 1,0 mg, comprimidos.**

**CERTICAN® (everolimus) 0,1 mg y 0,25 mg, comprimidos dispersables.**

Nota importante: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción. Presentación: Everolimus. Comprimidos de 0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 mg de everolimus, y comprimidos dispersables de 0,1 o 0,25 mg de everolimus. Indicaciones: ◊ Profilaxis del rechazo de órgano en pacientes adultos con riesgo inmunológico leve o moderado que reciben un alotrasplante renal o cardíaco, en combinación con la ciclosporina para microemulsión y corticosteroides. ◊ Profilaxis del rechazo de órgano en pacientes adultos que reciben un trasplante hepático, en combinación con tacrolimus y corticosteroides. Posología y administración: ◊ La dosis diaria generalmente recomendada para los pacientes que han recibido un trasplante renal o cardíaco es de 0,75 mg administrada dos veces al día. Para los pacientes con trasplante hepático, por lo general se recomienda una dosis diaria de 1,0 mg administrada dos veces al día y la primera dosis se administra aproximadamente 4 semanas después del trasplante. ◊ En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios y en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa, la dosis debe reducirse a la mitad. ◊ Se tiene muy escasa experiencia de uso en niños. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al everolimus, al sirolimus o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones: ◊ Se ha observado un mayor riesgo de rechazo agudo y un mejoramiento de la función renal en pacientes que suspendieron la administración de ciclosporina a partir de la mitad del cuarto mes posterior al trasplante renal, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo ciclosporina. ◊ Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticosteroides. ◊ Riesgo elevado de desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. ◊ Depresión excesiva del sistema inmunológico con mayor propensión a contraer infecciones, sobre todo infecciones por patógenos oportunistas, como la nefropatía asociada al virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, que puede ser mortal. ◊ Se debe estar atento a la aparición de hiperlipidemia en el paciente. ◊ Se han descrito casos de angioedema durante el tratamiento con Certican. ◊ En los pacientes receptores de un trasplante la proteinuria está elevada y puede agravarse si se administra Certican en lugar de un inhibidor de la calcineurina en un paciente con trasplante renal en terapia de mantenimiento que ya padece proteinuria leve. ◊ A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando ésta se utilice con Certican. ◊ No se recomienda la administración simultánea de everolimus con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, a menos que el beneficio justifique el riesgo. ◊ Riesgo elevado de trombosis venosa y arterial en el riñón, con pérdida del injerto, sobre todo durante los 30 días posteriores al trasplante. ◊ Certican, como otros inhibidores de la mTOR, puede dificultar la cicatrización y aumentar el riesgo de complicaciones después del trasplante. ◊ La administración simultánea de Certican y un inhibidor de la calcineurina (ICN) puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico o de púrpura trombocitopénica trombótica o de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN. ◊ Se han descrito casos de neumopatía intersticial, algunos mortales, durante el tratamiento con Certican. ◊ Certican puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus posterior al trasplante. Embarazo: No se debe usar durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Lactancia: No debe administrarse durante la lactancia. Varones y mujeres con capacidad de procrear: Se deben utilizar métodos anticonceptivos extremadamente eficaces durante el tratamiento con Certican y hasta 8 semanas después de finalizado este. Infertilidad: Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. El tratamiento prolongado con Certican conlleva un riesgo de esterilidad masculina. Excipientes especiales: No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa. Reacciones adversas: ◊ Muy frecuentes (> 10%): infecciones, infecciones de las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de vías urinarias, anemia o eritrocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia, diabetes mellitus posterior al trasplante, hipopotasemia, insomnio, ansiedad, cefalea, episodios tromboembólicos venosos, hipertensión, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, derrame pericárdico o pleural, edema periférico, deficiencia de la cicatrización, dolor y fiebre. ◊ Frecuentes (del 1 al 10%): tumores malignos y no especificados, neoplasias de la piel, malignas o no especificadas, infección de heridas, septicemia, pancitopenia, microangiopatías trombóticas, taquicardia, epistaxis, linfocitos, trombosis del injerto renal, estomatitis o úlcera bucal, dolor bucofaringeo, mialgia, angioedema, acné, exantema, artralgia, pancreatitis, proteinuria, disfunción eréctil, necrosis tubular renal, hernia incisional y cifras anómalas de enzimas hepáticas. ◊ Infrecuentes (del 0,1 al 1%): linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante, hipogonadismo masculino, neumopatía intersticial, hepatitis (no infecciosa) e ictericia. ◊ De frecuencia desconocida: proteinosis alveolar pulmonar, eritroderma, vasculitis leucocitoclástica y quiste ovárico. Interacciones: ◊ Se debe tener cautela cuando se administre everolimus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. ◊ Se debe tener precaución con el uso simultáneo de rifampicina, rifabutina o ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina o ritonavir, pues puede ser necesario modificar la dosis de Certican. ◊ Cautela con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., hierba de san Juan, anticonvulsivos –como la carbamazepina–, fenobarbital, fenitoína, fármacos anti-VIH). ◊ Debe evitarse la ingestión de pomelo o de jugo de pomelo. ◊ Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos. Envases y precios: Según el país. Clasificación legal: Según el país. Declaración sucinta Versión 2.1. Fecha de entrada en vigor: 5 de noviembre de 2018. N.º de referencia: 2018-PSB/GLC-0947-s.

### Para mayor información, diríjase a:

Dirección Médica Novartis Farmacéutica, S.A. (AC). Anillo Periférico 30-31, Zona 11, 01011, Ciudad de Guatemala, Centro América. Apartado Postal 1115. PBX (502) 2422-8400. Fax (502) 2422-8606.  
E-mail: [medical.info\\_service@novartis.com](mailto:medical.info_service@novartis.com) [www.cac.novartis.com](http://www.cac.novartis.com)

CC2012089311 Fecha: Enero 2021

**Material exclusivo para el profesional de la salud**