

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Certican 0,25 mg tabletti

Certican 0,5 mg tabletti

Certican 0,75 mg tabletti

Certican 1,0 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 mg everolimuusia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 2 / 4 / 7 / 9 mg laktoosimonohydraattia ja 51 / 74 / 112 / 149 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit ovat kellertävän valkoisia, marmorikuvioisia, pyöreitä, litteitä ja viistoreunaisia.

0,25 mg (halkaisija 6 mm): toisella puolella merkintä "C" ja toisella "NVR"

0,5 mg (halkaisija 7 mm): toisella puolella merkintä "CH" ja toisella "NVR"

0,75 mg (halkaisija 8,5 mm): toisella puolella merkintä "CL" ja toisella "NVR"

1,0 mg (halkaisija 9 mm): toisella puolella merkintä "CU" ja toisella "NVR"

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaisen- ja sydämensiirto

Certican on tarkoitettu hylkimisen ehkäisyyn allogeenisen munuais- tai sydänsiirteen saaneilla aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen Certicania tulee käyttää yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa.

Maksansiirto

Certican on tarkoitettu hylkimisen ehkäisemiseen maksasiirteen saaneilla potilailla. Maksansiirron jälkeen Certicania tulee käyttää yhdessä takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta elinsiirron jälkeisestä immunosuppressiivisesta hoidosta ja joka voi seurata everolimuusin pitoisuuksia kokoveressä.

Annostus

Aikuiset

Tavallisille munuais- ja sydänsiirtopotilaille suositettu aloitusannos on 0,75 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä siklosporiiniin annettuna mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen.

Maksansiirtopotilaille suositettu annos on 1,0 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä takrolimuusiin ja lääkitys aloitetaan noin 4 viikon kuluttua elinsiirrosta.

Certican-hoitoa saavien potilaiden annosta voidaan joutua muuttamaan veren lääkeainepitoisuuksien, siedettävyyden, yksilöllisen vasteen, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden muuttumisen ja kliinisen tilanteen perusteella. Annosta voidaan muuttaa 4–5 päivän välein (ks. *Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta*).

Erityispotilasryhmät

Mustaihoiset potilaat

Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys oli mustaihoisilla munuaisensiirtopotilailla merkittävästi suurempi kuin ei-mustaihoisilla potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Certican-annoksen tulee olla mustaihoisilla potilailla suurempi, jotta teho olisi sama kuin ei-mustaihoisilla potilailla (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä tehokkuus- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta mustaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia everolimuusin käytöstä.

Pediatriset potilaat

Riittämättömien tietojen vuoksi Certicania ei voida suositella munuaissirteiden saaneille lapsille eikä nuorille (ks. kohta 5.1 ja 5.2), eikä annostuksesta voida antaa suositusta. Certicania ei pidä käyttää maksasiirteiden saaneille pediatrisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Yli 65-vuotiaista potilaista on rajallisesti kliinistä kokemusta. Tietojen rajallisuudesta huolimatta everolimuusin farmakokinetikassa ei ole ilmeisiä eroja ≥ 65 - 70-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin jäännöspitoisuuksia (trough concentrations) veressä tulee seurata tarkasti potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annos tulee pienentää suunnilleen kahteen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A), suunnilleen puoleen normaaliannoksesta potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B), ja suunnilleen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh luokka C). Seuraavien annosmuutosten tulee perustua terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan (ks. kohta 5.2). Lähimpään tablettivahvuuteen pyörästetyt pienennetyt annokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

Taulukko 1 Certican-annoksen pienentäminen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

	Normaali maksan toiminta	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A)	Kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C)
Munuaisen- ja sydämensiirto	0,75 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,25 mg kahdesti vuorokaudessa
Maksansiirto	1 mg kahdesti vuorokaudessa	0,75 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta

Riittävän suorituskyvyn omaavia lääkkeen määritysmenetelmiä suositellaan käytettäväksi, kun

tähdätään alhaisiin siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksiin. Certicanilla on kapea terapeutinen indeksi, jonka takia annostusta voidaan joutua muuttamaan hoitovasteen säilyttämiseksi. Everolimuusin terapeutisen pitoisuuden rutiiniseurantaa suositetaan. Altistus-tehokkuus- ja altistusturvallisuusanalyysissä on havaittu, että munuais-, sydän- ja maksasiirrepotilailla, joilla everolimuusin jäännöspitoisuus veressä on $\geq 3,0$ ng/ml, koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys on pienempi kuin potilailla, joilla everolimuusin jäännöspitoisuus veressä on alle 3,0 ng/ml. Suositeltu terapeutisen alueen yläraja on 8 ng/ml. Yli 12 ng/ml:n altistusta ei ole tutkittu. Nämä everolimuusin suositetut vaihteluvälit perustuvat kromatografiseen menetelmään.

Everolimuusin pitoisuuksien seuranta veressä on erityisen tärkeää maksan vajaatoimintapotilailla, kun samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP3A4-indusoria tai -estäjää, jos lääkemuotoa muutetaan, ja/tai jos siklosporiiniannosta pienennetään huomattavasti (ks. kohta 4.5). Everolimuusipitoisuudet saattavat olla hieman pienemmät dispergoituvan tabletin annon jälkeen.

Ihannetilanteessa Certican-annoksen muuttamisen tulee perustua jäännöspitoisuuksiin, jotka on mitattu $>4-5$ vuorokautta edellisen annosmuutoksen jälkeen. Siklosporiinin ja everolimuusin välillä on yhteisvaikutus, jonka takia everolimuusipitoisuudet saattavat pienentyä jos siklosporiini-altistus pienenee huomattavasti (eli jäännöspitoisuus <50 ng/ml).

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, jäännöspitoisuuksien pitää mielellään olla altistusvälillä 3-8 ng/ml, lähempänä välin ylärajaa.

Hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen tilannetta on seurattava 4-5 päivän välein kunnes kaksi peräkkäistä jäännöspitoisuusmittausta ovat osoittaneet vakaat everolimuusipitoisuudet, sillä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisajat ovat pidentyneet, mikä puolestaan pidentää aikaa, joka kuluu vakaan tilan saavuttamiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosmuutosten pitää perustua everolimuusin vakaisiin minimipitoisuuksiin.

Siklosporiinin annossuositus munuaisensiirron yhteydessä

Certicania ei tule käyttää pitkäaikaisesti yhdessä täysien siklosporiiniannosten kanssa. Siklosporiini-altistuksen pieneminen parantaa munuaisten toimintaa munuaissiirteiden saaneilla potilailla, joita hoidetaan Certicanilla. Tutkimuksen A2309 perusteella siklosporiiniannosta tulee pienentää välittömästi elinsiirron jälkeen seuraavien suositusten mukaisten kokoveren jäännöspitoisuusikkunoiden mukaan:

Taulukko 2 Munuaisensiirto: siklosporiinin suositellut veren jäännös pitoisuusikkunoiden tavoitetasot

Siklosporiinin tavoitetaso C₀ (ng/ml)	Kuukausi 1	Kuukausi 2-3	Kuukausi 4-5	Kuukausi 6-12
Certican-ryhmät	100-200	75-150	50-100	25-50

(Mitatut C₀- ja C₂-arvot löytyvät kohdasta 5.1).

Ennen kuin siklosporiinin annosta pienennetään tulee varmistua siitä, että everolimuusin jäännöspitoisuudet kokoveressä vakaassa tilassa ovat vähintään 3 ng/ml.

Tiedot Certicanin käytöstä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, kun siklosporiinin jäännöspitoisuudet ovat olleet alle 50 ng/ml tai kun ylläpitovaiheessa C₂ tasot ovat olleet alle 350 ng/ml, ovat rajalliset. Jos potilas ei siedä siklosporiiniannoksen pienentämistä, everolimuusin käytön jatkamista tulee harkita uudelleen.

Siklosporiinin annossuositus sydämensiirron yhteydessä

Ylläpitovaiheessa sydänsiirtopotilaiden siklosporiiniannosta tulee pienentää sietokyvyn mukaan munuaisten toiminnan parantamiseksi. Jos munuaisten toiminnan heikkeneminen on progressiivinen tai jos laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min, hoitolinjoja tulisi arvioida uudelleen.

Sydänsiirteen saaneilla potilailla siklosporiinin annos voi perustua siklosporiinin jäännöspitoisuuksiin (trough levels) veressä. Ks. kohta 5.1 kokemukset alemmista veren siklosporiinipitoisuuksista.

Tiedot everolimuusin annostelusta sydänsiirteen saaneilla potilailla silloin, kun siklosporiinin pitoisuudet ovat 50-100 ng/ml 12 kuukauden jälkeen, ovat kuitenkin rajalliset.

Ennen siklosporiiniannoksen pienentämistä on syytä varmistaa, että everolimuusin vakaan tilan jäännöspitoisuus veressä on vähintään 3 ng/ml.

Suosittelun takrolimuusiannoksen maksansiirron yhteydessä

Maksansiirtopotilaiden takrolimuusiannostusta on pienennettävä kalsineuriiniin liittyvän munuaistoksisuuden minimoimiseksi. Takrolimuusiannoksen pienentäminen on aloitettava noin 3 viikon kuluttua sen jälkeen, kun Certican on lisätty potilaan hoitoon. Pienentämisen tulee perustua tavoitteena oleviin takrolimuusin jäännöspitoisuuksiin (C_0) veressä, joiden tulisi olla välillä 3-5 ng/ml. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa takrolimuusihoitoon täydelliseen lopettamiseen on liittynyt akuuttien hylkimisreaktioiden suurentunut riski.

Certicania ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa suurimmalla takrolimuusiannoksella.

Antotapa

Certican on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan suun kautta.

Certicanin vuorokausiannos tulee antaa suun kautta aina kahtena osa-annoksena ja johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2) samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion tai takrolimuusin kanssa (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta*).

Certican-tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera, eikä niitä saa murskata ennen käyttöä. Potilaat, jotka eivät voi niellä kokonaisia tabletteja, voivat käyttää Certican dispergoituvia tabletteja (ks. Certican dispergoituvien tablettien valmisteyhtenveto).

4.3 Vasta-aiheet

Certican on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä everolimuusille, sirolimuusille tai jollekin valmisteen apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppression hoito

Kliinisissä tutkimuksissa Certicania on annettu samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion, basiliksimabin tai takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa. Certicanin käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu riittävästi.

Certicania ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on suuri immunologinen riski.

Yhdistelmä tymoglobuliini-induktion kanssa

Erityisen suureen varovaisuuteen on syytä, jos tymoglobuliini-induktiota (kanista peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia) käytetään yhdessä Certican-/siklosporiini-/steroidihoitoon kanssa. Sydämensiirtopotilailla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus A2310, ks. kohta 5.1) vakavien infektioiden, mukaan lukien kuolemaan johtaneet infektiot, ilmaantuvuus oli suurempi elinsiirtoa seuraavien kolmen kuukauden aikana sellaisten potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet kanista peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia induktiohoitonaan.

Vakavat ja opportunistiset infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla, Certican mukaan lukien, on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläimen aiheuttama infektio). Näitä

tiloja ovat muun muassa BK-viruksen yhteydessä esiintyvä nefropatia ja JC-viruksen yhteydessä esiintyvä progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Nämä infektiot liittyvät usein suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormaan ja ne voivat johtaa vakaviin tai henkeä uhkaaviin tiloihin, jotka lääkärin tulee huomioida immunosuppressiivisten potilaiden erotusdiagnoosissa, kun heidän munuaistoimintansa heikkenee tai heillä on neurologisia oireita. Kuolemaan johtaneita infektioita ja sepsistä on raportoitu Certican-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Certicanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) keuhkokuumetta ja sytomegalovirusta (CMV) vastaan suositeltiin mikrobilääkeprofylaksia siirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla oli suurentunut riski saada opportunistisia infektioita.

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin jännöspitoisuuksien (C_0) huolellista seuranta kokoveressä ja everolimuusin annoksen muuttamista suositetaan potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Koska everolimuusin puoliintumisaajat ovat pidemmät potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2), vaaditaan hoitoseuranta hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen, kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet.

Yhteisvaikutus suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa

Lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Certicania otetaan yhdistelmänä suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Jos Certicania otetaan suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, kinidiinin tai ergotalkaloidijohdannaisien kanssa), potilasta on seurattava suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin tuotetiedoissa kuvattujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutus voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai -induktoreiden kanssa

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) ja -induktoreiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, karbamatsapiini, fenytoiini) kanssa ei suositeta, ellei hoidosta saatava hyöty ole sen aiheuttamaa riskiä suurempi.

Everolimuusin jännöspitoisuuksien seuranta verestä suositetaan aina käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4-indusoreja tai -estäjiä ja kun niiden käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.5).

Lymfoomat ja muut maligniteetit

Potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien Certican, on suurentunut lymfoomien ja muiden (erityisesti ihon) maligniteettien riski (ks. kohta 4.8). Absoluuttinen riski näyttää liittyvän immunosuppression keston ja voimakkuuteen eikä minkään tietyn lääkevalmisteeseen käyttöön. Potilaita tulee seurata säännöllisesti ihokasvainten varalta ja neuvoa minimoimaan altistus UV-säteille ja auringonvalolle sekä käyttämään asianmukaista aurinkosuojaa.

Hyperlipidemia

Elinsiirtopotilailla Certicanin ja siklosporiinimikroemulsion tai takrolimuusin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt kohonneita seerumin kolesterolin ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Certican-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hyperlipidemian varalta ja tarvittaessa hoitaa lipidiarvoja alentavilla lääkkevalmisteilla ja asianmukaisilla ruokavalion muutoksilla (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on todettu hyperlipidemia, tulee riski-hyötysuhde arvioida ennen immunosuppressiivisen lääkityksen (mukaan lukien Certican) aloittamista. Vastaavasti jatkuvan Certican-hoidon riski-hyötysuhde tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia.

Potilaita, joille annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjää ja/tai fibraattia, tulee seurata mahdollisen rابدomyolyysin ja muiden haittavaikutusten kehittymisen varalta kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa kuvatulla tavalla (ks. kohta 4.5.)

Angioedeema

Certicanin käyttöön on liittynyt angioedeemaa. Useimpien ilmoitettujen tapausten kohdalla potilaat saivat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

Everolimuusin ja kalsineuriinin estäjän aiheuttama munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintahäiriön riski kasvaa, kun Certicania käytetään samanaikaisesti suurimman siklosporiiniannoksen kanssa munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen. Siklosporiinin annosta on pienennettävä, kun sitä käytetään samanaikaisesti Certicanin kanssa, jotta vältetään munuaisten toimintahäiriöitä.

Asianmukaisia muutoksia immunosuppressiiviseen hoitoon, erityisesti siklosporiiniannoksen pienentämistä, tulee harkita potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla.

Maksansiirtotutkimuksen perusteella pienennetty takrolimuusialtistus yhdistettynä Certicanin käyttöön ei heikennä munuaisten toimintaa tavanomaiseen takrolimuusialtistukseen ilman Certicania verrattuna.

Munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta suositellaan kaikille potilaille. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan negatiivisesti munuaistoimintaan.

Proteinuria

Certicanin ja kalsineuriinin estäjien samanaikaiseen käyttöön –siirteen saaneilla potilailla on liittynyt lisääntynyttä proteinuriaa. Riski kasvaa suuremmilla veren everolimuusipitoisuuksilla.

Munuaisensiirtopotilailla, joilla kalsineuriinin estäjiä (CNI) sisältävän, immunosuppressanteilla toteutettavan ylläpitohoidon yhteydessä on esiintynyt lievää proteinuriaa, on todettu proteinurian pahenemista, kun kalsineuriinin estäjä on korvattu Certicanilla. Tilanteen on todettu korjaantuvan, kun Certican-hoito on lopetettu ja kalsineuriinin estäjän anto aloitettu uudelleen. Kalsineuriinin estäjästä Certicanin käyttöön siirtymisen turvallisuutta ja tehoa tällaisilla potilailla ei ole osoitettu. Certicania saavia potilaita on tarkkailtava proteinurian varalta.

Munuaissirteen tromboosit

Lisääntynyttä munuaisvaltimo - ja laskimotromboosien riskiä, joka voi johtaa munuaissirteen menettämiseen, on raportoitu useimmiten 30 vuorokauden kuluessa munuaisensiirron jälkeen.

Haavan paranemisen komplikaatiot

Kuten muutkin mTOR-estäjät, Certican voi heikentää paranemista ja siten lisätä siirtoleikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, kuten haavan avautumista, nesteiden kertymistä ja haavatulehduksia, jotka voivat vaatia kirurgisia lisätoimenpiteitä. Lymfoseele on yleisimmin raportoitu tällainen tapahtuma munuaissirteen saajilla ja se vaikuttaa olevan yleisempi potilailla, joiden painoindeksi on suurempi. Sydän- ja keuhkopussin nestekertymän esiintyvyys on lisääntynyt sydänsiirtopotilailla ja arpiyrien esiintyvyys on lisääntynyt maksansiirtopotilailla.

Tromboottinen mikroangiopatia / tromboottinen trombositopeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Certicanin ja kalsineuriinin estäjän samanaikainen anto voi lisätä kalsineuriinin estäjän aiheuttaman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän /tromboottisen trombositopenisen purppuran /tromboottisen mikroangiopatian riskiä.

Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen. Immunosuppressanttihoitoon, everolimuusihoidon mukaan lukien, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / ei-infektioperäinen keuhkokuume

Interstitiaalisen keuhkosairauden (interstitial lung disease, ILD) mahdollisuus tulee arvioida potilailla, joilla on tulehduksellisen keuhkokuumeen oireet, mutta joille ei saada vastetta antibiooteilla ja joiden kohdalta tulehdukselliset, neoplastiset ja ei-lääkkeestä johtuvat syyt on suljettu pois asianmukaisin tutkimuksin. Certicanin käytön yhteydessä on raportoitu interstitiaalisia keuhkosairautapauksia, jotka yleensä paranivat lääkityksen lopettamisen jälkeen kortikosteroidihoidolla tai ilman. Myös kuolemantapauksia on kuitenkin esiintynyt (ks. kohta 4.8).

Uuden diabetes mellituksen puhkeaminen

Certicanin on todettu lisäävän uuden diabetes mellituksen puhkeamisen riskiä elinsiirron jälkeen. Certican-hoitoa saavien potilaiden veren sokeriarvoja on seurattava huolellisesti.

Miehen hedelmättömyys

Kirjallisuudessa on raportoitu korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä. Koska prekliiniset toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että everolimuusi voi heikentää spermatogeneesiä, miehen hedelmättömyys on otettava huomioon pohdittaessa pitkäkestoisen Certican-hoidon mahdollisia riskejä.

Mahdollinen apuaineintoleranssi

Certican-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta maksassa ja jonkin verran suoliston limakalvoilla. Se on useita eri lääkeaineita elimistöä poistavana pumppuna toimivan P-glykoproteiinin (PgP:n) substraatti. Siksi CYP3A4:ään ja/tai P-glykoproteiiniin vaikuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa imeytymiseen ja systeemisesti imeytyneen everolimuusin eliminaatioon. Voimakkaiden 3A4-estäjien ja –indusorien samanaikaista käyttöä ei suositeta. P-glykoproteiinin estäjät saattavat vähentää everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja suurentaa everolimuusin pitoisuutta veressä. *In vitro* everolimuusi oli CYP3A4:n kilpaileva estäjä sekä CYP2D6:n sekamuotoinen estäjä. Kaikki *in vivo*-yhteisvaikutustutkimukset tehtiin ilman siklosporiinin samanaikaista antoa.

Taulukko 3 Muiden vaikuttavien aineiden vaikutukset everolimuusiin

Vaikuttavat aineet yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC- /C _{max} -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suositukset yhteiskäytölle
Voimakkaat CYP3A4:n/PgP:n estäjät		
Ketokonatsoli	AUC ↑15,3-kertaisesti (vaihteluväli: 11,2 - 22,5) C _{max} ↑4,1-kertaisesti (vaihteluväli: 2,6 - 7,0)	Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n/PgP:n estäjien kanssa ei suositella, elleivät yhteiskäytöstä saatavissa olevat edut ylitä siihen liittyviä riskejä.
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
Telitromysiini, klaritromysiini		
Nefatsodoni		
Ritonaviiri, atansaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelnaviiri		
Kohtalaiset CYP3A4:n/PgP:n estäjät		
Erytromysiini	AUC ↑4,4-kertaisesti	Everolimuusin

	(vaihteluväli: 2,0 - 12,6) C _{max} ↑2,0-kertaisesti (vaihteluväli: 0,9 - 3,5)	jäännöspitoisuuksia verestä on seurattava aina kun CYP3A4:n tai PgP:n estäjiä käytetään samanaikaisesti everolimuusin kanssa, sekä tällaisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, jos kohtalaisten CYP3A4:n tai PgP:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää.	
Imatinibi	AUC ↑3,7-kertaisesti C _{max} ↑2,2-kertaisesti		
Verapamiili	AUC ↑3,5-kertaisesti (vaihteluväli: 2,2 - 6,3) C _{max} ↑2,3-kertaisesti (vaihteluväli: 1,3 - 3,8)		
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaisesti (vaihteluväli: 1,5 - 4,7) C _{max} ↑1,8-kertaisesti (vaihteluväli: 1,3 - 2,6)		
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Diltiatseemi, nikardipiini	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Dronedaroni	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	Kyseistä yhdistelmää olisi vältettävä.	
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Greippimehu tai muut ruoka-aineet, jotka vaikuttavat CYP3A4:ään/PgP:hen	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).		
Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4:n induktorit			
Rifampisiini	AUC ↓63 % (vaihteluväli: 0 - 80 %) C _{max} ↓58 % (vaihteluväli: 10 - 70 %)		Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa ei suositella, elleivät yhteiskäytöstä saatavissa olevat edut ylitä siihen liittyviä riskejä.
Rifabutiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.		
Karbamatsepiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.		
Fenytoiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.		
Fenobarbitaali	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	Everolimuusin jäännöspitoisuuksia verestä on seurattava aina kun CYP3A4:n induktoreita käytetään samanaikaisesti everolimuusin kanssa, sekä tällaisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen.	
Efavirentsi, nevirapiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei saa käyttää everolimuusihoidon aikana.	

Lääkeaineet, joiden pitoisuudet plasmassa saattavat muuttua everolimuusin vaikutuksesta

Oktreotidi

Everolimuusin (10 mg/vrk) samanaikainen käyttö pitkävaikutteisen oktreotidin kanssa suurensi oktreotidin C_{min}-arvoa 1,47-kertaiseksi (geometrinen keskiarvo; everolimuusi/lumelääke).

Siklosporiini

Certicanilla oli vähäinen kliininen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan oli vähäinen munuais- ja sydänsiirtopotilailla, jotka saivat siklosporiinimikroemulsiota.

Atorvastatiini (CYP3A4-substraatti) ja pravastatiini (PgP-substraatti)

Kerta-annos Certicania annettuna samanaikaisesti joko atorvastatiinin tai pravastatiinin kanssa ei terveillä vapaaehtoisilla vaikuttanut kliinisesti merkittävästi atorvastatiinin, pravastatiinin tai everolimuusin farmakokinetiikkaan eikä HMG-CoA-reduktaasin kokonaisbioreaktiivisuuteen plasmassa. Näitä tuloksia ei kuitenkaan voida yleistää muihin HMG-CoA-reduktaasin estäjiin. Potilaita tulee seurata rabdomyolyyysin ja muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien valmisteyhteenvetoissa kuvattujen haittavaikutusten kehittymisen varalta.

Suun kautta otettavat CYP3A4-substraatit

In vitro -tulosten perusteella päivittäin suun kautta otettavin 10 mg:n annoksin saavutettavat systeemiset pitoisuudet eivät todennäköisesti estä PgP:tä, CYP3A4:ää tai CYP2D6:tta. CYP3A4:n ja PgP:n toiminnan estymistä suolistossa ei kuitenkaan voida pois sulkea. Terveillä vapaaehtoisilla tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että kun everolimuusin kanssa annettiin samanaikaisesti suun kautta annos midatsolaamia, herkkää CYP3A4-substraatin tunnistinta, midatsolaamin C_{max} suureni 25 % ja midatsolaamin AUC suureni 30 %. Vaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että everolimuusi estää suoliston CYP3A4:ä. Näin ollen everolimuusi voi vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti annettujen CYP3A4-substraattien biologiseen hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettujen CYP3A4-substraattien altistukseen ei kuitenkaan ole todennäköinen. Jos everolimuusia otetaan suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, kinidiinin tai ergotalkaloidijohdannain kanssa), potilasta on seurattava suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin tuotetiedoissa kuvattujen haittavaikutusten varalta.

Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen, ja Certican-hoidon aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Certicanin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien alkio/sikiötoksisuus (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Certicania ei tule antaa raskaana oleville naisille, ellei odotettavissa oleva hyöty ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi. Synnytysikäisiä naisia tulee neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää Certican-hoidon aikana ja 8 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö everolimuusi rintamaitoon ihmisellä. Eläintutkimuksissa everolimuusi ja/tai sen metaboliitit erittyivät suuressa määrin maitoon imettävillä rotilla. Siksi Certicania käyttävien naisten ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa on ilmennyt potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3). Ei tiedetä, missä määrin everolimuusi voi aiheuttaa hedelmättömyyttä mies- ja naispotilailla, mutta miesten hedelmättömyyttä ja sekundaarista amenorreaa on kuitenkin havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seuraavassa luettelossa esitettyjen haittavaikutusten esiintymistiheydet on saatu analyysistä, johon sisältyivät 12 kuukauden ajanjaksolta esiintyvyydet tapahtumille, jotka oli ilmoitettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa, joissa tutkittiin Certicania yhdistelmänä kalsineuriinin estäjien (CNI) ja kortikosteroidien kanssa siirteen saaneilla aikuisilla potilailla. Kahta tutkimusta lukuun ottamatta (munuaisensiirteen jälkeen) kaikissa tutkimuksissa oli mukana tavanomaisia kalsineuriinin estäjiin perustuvia hoitoaaroja, joissa ei käytetty Certicania. Certicania tutkittiin yhdessä sikloporiinin kanssa munuaisensiirtopotilailla viidessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 2 497 potilasta (mukaan lukien kaksi tutkimusta, joissa ei ollut kontrolliryhmää, jonka potilaat eivät saaneet Certicania), ja sydämensiirtopotilailla kolmessa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 531 potilasta (ITT-ryhmät, ks. kohta 5.1).

Certicanin ja takrolimuusin yhdistelmää tutkittiin yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui 719 maksansiirtopotilasta (ITT-ryhmä, ks. kohta 5.1).

Kaikista yleisimmät haittatapahtumat ovat olleet: infektiot, anemia, hyperlipidemia, diabetes mellituksen puhkeaminen, unettomuus, päänsärky, hypertensio, yskä, ummetus, pahoinvointi, perifeerinen ödeema, heikentynyt paraneminen (mukaan lukien nestekertymät keuhkoissa ja sydänpussissa).

Haittavaikutusten esiintyminen saattaa riippua immunosuppressiivisesta hoidosta (sen asteesta ja kestosta). Tutkimuksissa, joissa Certican oli annosteltu yhdessä sikloporiinin kanssa, seerumin kreatiniiniarvon kohoamista havaittiin verrokkeja useammin potilailla, jotka saivat Certicania yhdessä maksimaalisten sikloporiinimikroemulsioannosten kanssa. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli pienempi, kun sikloporiinimikroemulsion annosta pienennettiin (ks. kohta 5.1).

Pienennetyn sikloporiiniannoksen kanssa annetun Certicanin turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin kolmessa avaintutkimuksessa (pivotal study), jossa sikloporiinia annettiin täysi annos, lukuun ottamatta että seerumin kreatiniinitason kohoaminen oli harvinaisempaa ja seerumin kreatiniinin keskiarvo ja mediaani olivat pienemmät kuin vaiheen III tutkimuksissa.

b) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on esitetty vaiheen III Certican-tutkimuksissa lääkkeeseen mahdollisesti tai todennäköisesti liittyviksi raportoidut haittavaikutukset. Ellei muuta mainita, taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat sellaisia, joita vaiheen III tutkimuksissa ilmeni enemmän Certican-hoitoa saaneilla potilailla kuin ei-Certicania sisältävää standardihoitoa saaneilla potilailla, tai sellaisia, joita ilmeni saman verran Certicanilla kuin vertailuvalmisteella niissä tapauksissa, joissa kyseinen haittavaikutus oli munuais- ja sydänsiirtoa koskeneissa tutkimuksissa käytetyn vertailuvalmisteen tunnettu haittavaikutus (ks. kohta 5.1). Ellei muuta mainita, kyseisen haittavaikutuksen profiili on suunnilleen samanlainen kaikissa elinsiirtoindikaatioissa. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmän mukaan ryhmiteltyinä.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 4. Certicaniin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleiset	Infektiot (virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot), ylähengitystieinfektio, alempien hengitysteiden infektiot ja keuhkoinfektiot (mukaan lukien keuhkokuume) ¹ , virtsatieinfektiot ²

	Yleiset	Sepsis, haavainfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleiset	Pahanlaatuiset tai luokittelemattomat kasvaimet, pahanlaatuiset ja luokittelemattomat ihokasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfoomat/lymfoproliferatiiviset häiriöt elinsiirron jälkeen (PTDL)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Leukopenia, anemia/erytopenia, trombosytopenia ¹
	Yleiset	Pansytopenia, tromboottiset mikroangiopatiat (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hypogonadismi miehillä (testosteronitason pieneneminen, FSH- ja LH-tason suureneminen)
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyvin yleiset	Hyperlipidemia (kolesteroli ja triglyseridit), uuden diabeteksen puhkeaminen, hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unettomuus, ahdistuneisuus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
Sydän	Hyvin yleiset	Nesteen kertyminen sydänpussiin ³
	Yleiset	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Kohonnut verenpaine, laskimotromboemoliset tapahtumat
	Yleiset	Lymfosee ⁴ , nenäverenvuoto, munuaissirteen tromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Keuhkopussin nestekertymä ¹ , yskä ¹ , hengenahdistus ¹
	Melko harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) ³
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Yleiset	Haimatulehdus, stomatiitti/suun haavauma, suunielukipu
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Hepatiitti, joka ei johdu infektiosta; keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Angioödeema ⁶ , akne, ihottumat
Luusto, lihakset ja ihonalainen kudos	Yleiset	Lihaskivut, nivelkivut
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Proteinuria ² , munuaistiehyiden nekroosi ¹
Sukuelimet ja rinnat	Yleiset	Erektiohäiriö, kuukautishäiriöt (mukaan luettuina amenorrea ja menorrhagia)
	Melko harvinaiset	Munasarjakysta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Raajojen turvotus, kipu, heikentynyt paraneminen, kuume
	Yleiset	Arpityrä

¹ Yleisiä maksan ja munuaisen siirron yhteydessä

² yleisiä sydämen- ja maksansiirtojen yhteydessä

³ sydämensiirtojen yhteydessä ⁴ munuaisten ja sydämensiirtojen yhteydessä

⁵ ILD:tä koskeva SMQ-haku (eli Standardised MedDRA Queries) osoitti ILD:n esiintyvyyden kliinisissä tutkimuksissa. Tämän laajan haun tuloksiin kuului myös ILD:hen läheisesti liittyvät tapaukset (esim. infektioita). Taulukossa annettu yleisyysluku perustuu tunnettujen tapauksien lääketieteelliseen arviointiin.

⁶ Lähinnä ACE:n estäjä samanaikaisesti saaneilla potilailla

⁷ munuaisensiirron yhteydessä

⁸ γ -GT -, ASAT - ja ALAT-arvojen kohoaminen

c) Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Koska prekliiniset toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että everolimuusi voi heikentää spermatogeneesiä, miehen hedelmättömyys on otettava huomioon pohdittaessa pitkäkestoisen Certican-hoidon mahdollisia riskejä. Kirjallisuudessa on raportoitu korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä.

Maligniteetteja kehittyi 3,1 %:lle potilaista, jotka saivat Certicania yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 3 256 potilaista ja joissa seuranta jatkui vähintään vuoden ajan. Ihon maligniteetteja kehittyi 1,0 %:lle ja lymfooma tai lymfoproliferatiivinen tauti 0,60 %:lle potilaista.

Keuhkojen intraparenkymaaliseen tulehdukseen (keuhkotulehdus) ja/tai etiologialtaan ei-tulehdukselliseen fibroosiin viittaavia interstitiaalisia keuhkosairaustapauksia on ilmennyt rapamysiiniä ja sen johdannaisia, mukaan lukien Certican, saaneilla potilailla. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Useimmiten tila palautui ennalleen Certican-lääkityksen lopettamisen jälkeen ja/tai kortikosteroidien lisäämisellä. Myös kuolemantapauksia on kuitenkin esiintynyt.

d) Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen spontaanisti raportoidut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutustiedot on koottu Certicanin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä tehdyistä spontaaniraporteista sekä kirjallisuudessa raportoiduista tapauksista. Koska nämä reaktiot on raportoitu vapaaehtoisesti ja tuntemattoman suuruudesta populaatiosta, näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida. Haittavaikutusten yleisyys on siksi luokiteltu tuntemattomaksi. Taulukossa luetellut haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien mukaan ja jokaisen luokan sisällä haittavaikutukset esitetään vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Spontaaniraporteissa ja kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Verisuonisto	Tuntematon	Leukosytoklastinen vaskuliitti, lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Alveolaarinen proteinoosi
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Erythroderma

Pediatriset potilaat

Lapsia ja nuoria koskevat turvallisuustiedot perustuvat 12 kuukauden tietoihin munuaisiirteeseen saaneilla pediatrisilla potilailla ja 24 kuukauden tietoihin maksasiirteeseen saaneilla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläintutkimuksissa everolimuusin akuutti toksisuus oli vähäistä. Letaliteettia ja vaikeaa toksisuutta ei havaittu suun kautta annettujen 2000 mg/kg:n kerta-annosten (rajakoe) jälkeen hiirillä ja rotilla.

Kokemukset yliannostuksesta ihmisellä ovat erittäin rajallisia. Yhdessä tapauksessa 2-vuotias lapsi otti vahingossa 1,5 mg everolimuusia, eikä haittavaikutuksia havaittu. Elinsiirtopotilaille on annettu jopa 25 mg:n kerta-annoksia, ja akuutti siedettävyys on pysynyt hyväksyttävällä tasolla.

Yleiset tukihoidotoimenpiteet tulee aloittaa kaikissa yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkkeaineet. ATC-koodi: LO4AA18.

Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on proliferaatiosignaalin estäjä, joka estää hylkimisreaktioita jyrsijöiden ja kädellisten (ei ihmisen) allotransplantaatiomalleissa. Everolimuusin immunosuppressiivinen vaikutus perustuu siihen, että se estää antigeenien aktivoimien T-solujen jakautumista ja sen kautta kloonautumista, jota T-soluspesifiset interleukiinit (esim. interleukiini-2 ja interleukiini-15) stimuloivat. Everolimuusi estää solunsäistä viestintäreittiä, joka käynnistyy, kun näiden T-solujen kasvutekijät kiinnittyvät reseptoreihinsa, ja joka normaalisti aiheuttaa solunjakautumisen. Everolimuusi salpaa tämän signaalin ja pysäyttää solukierron G₁-vaiheessa.

Molekyylitasolla everolimuusi muodostaa kompleksin sytoplasman proteiinin FKBP-12:n kanssa. Everolimuusin läsnäollessa kasvutekijöiden stimuloima p70 S6-kinaasin fosforylaatio estyy. Koska FRAP (m-TOR) säätelee p70 S6 kinaasin fosforylaatiota, tämä havainto viittaa siihen, että everolimuusi-FKBP-12-kompleksi sitoutuu FRAP:iin ja siten häiritsee sen toimintaa. FRAP on avainproteiini, solun metabolian, kasvun ja monistumisen säätelyssä. Siten FRAP:n toiminnan esto selittää everolimuusin aiheuttaman solukierron pysähtymisen.

Everolimuusin vaikutustapa on siis erilainen kuin siklosporiinin. Prekliinisissä allotransplantaatiomalleissa everolimuusin ja siklosporiinin yhdistelmä oli tehokkaampi kuin kumpikaan lääke yksinään.

Everolimuusin vaikutus ei rajoitu T-soluihin. Se estää yleisesti kasvutekijöiden stimuloimaa hematopoeettisten ja ei-hematopoeettisten solujen (esim. verisuonten sileälihassolujen) monistumista. Endoteelisolujen vaurioituminen laukaisee kasvutekijöiden stimuloiman verisuonten sileälihassolujen proliferaation ja johtaa neointiman muodostumiseen. Tällä on keskeinen merkitys kroonisen hylkimisen patogeneesissä. Everolimuusilla tehdyt prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet neointiman muodostumisen eston rottien aortan allotransplantaatiomallissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Munuaisensiirto

Certicania tutkittiin kahdessa vaiheen III *de novo* munuaissiirteeseen saaneita aikuisia koskevassa tutkimuksessa (B201 ja B251), joissa sitä annettiin kiinteinä 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk annoksina yhdessä siklosporiinimikroemulsion standardiannosten ja kortikosteroidien kanssa.

Vertailuvalmisteena käytettiin mykofenolaattimofetiilia (MMF) 1 g kahdesti vuorokaudessa. Ensisijaiset yhdistetyt päätapahtumat olivat tehon menetys (koepalasta todettu akuutti hylkiminen, siirännäisen menetys, kuolema tai seurannan epäonnistuminen) 6 kuukauden kohdalla ja siirännäisen menetys, kuolema tai seurannan epäonnistuminen 12 kuukauden kohdalla. Näissä tutkimuksissa Certican ei ollut teholtaan heikempi kuin MMF. Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyyttä oli B201-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla 21,6 % Certican-annoksella 1,5 mg/vrk, 18,2 % Certican-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä. B251-tutkimuksessa esiintyvyyttä oli 17,1 % Certican-annoksella 1,5 mg/vrk, 20,1 % Certican-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä.

Siirteeseen toiminnan heikentymistä, johon liittyy seerumin kreatiniinin kohoamista havaittiin useammin potilailla, jotka käyttivät Certicania yhdessä maksimaalisten siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa, kuin MMF-potilailla. Tämän vaikutuksen uskotaan johtuvan siklosporiinin nefrotoksisuuden lisääntymisestä. Lääkeaineen pitoisuuden farmakodynaaminen analyysi osoitti, että munuaisen toiminta ei heikentynyt, kun siklosporiinialtistus pieneni samalla kun teho säilyi, kunhan everolimuusin jäännöspitoisuus veressä pysyi suurempana kuin 3 ng/ml. Tämä käsitys vahvistettiin myöhemmin kahdessa myöhemmässä vaiheen III tutkimuksessa (A2306, 237 potilasta ja A2307, 256 potilasta), joissa arvioitiin Certicanin tehoa ja turvallisuutta annostasolla 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk (aloitusannos, jatkoannostus halutun alimman pitoisuuden ≥ 3 ng/ml perusteella) yhdessä pienennettyä siklosporiinialtistuksen kanssa. Molemmissa tutkimuksissa munuaistoiminta säilytettiin tehoa heikentämättä. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut ei Certicanilla hoidettujen verrokkiryhmää.

Vaiheen III satunnaistettu, avoin, kontrolloitu monikeskustutkimus A2309 on päättynyt. Tutkimuksessa 833 *de novo* –munuaisensiirtopotilasta satunnaistettiin jompaan kumpaan Certican-hoito-ohjelmaan, jotka erosivat toisistaan annostuksen suhteen ja joissa lääkkeeseen yhdistettiin pienennetty siklosporiiniannos tai tavanomaiseen hoitoon natrium mykofenolaatin (MPA) ja siklosporiinin yhdistelmällä ja potilaita hoidettiin 12 kuukauden ajan. Kaikki potilaat saivat alkuhoitona basiliksimabia ennen siirtoleikkausta ja päivänä 4 siirtoleikkauksen jälkeen. Steroideja annettiin leikkauksen jälkeen tarvittaessa.

Certican-ryhmien aloitusannokset olivat 1,5 mg/vrk tai 3,0 mg/vrk annettuna kahdesti vuorokaudessa. Annostusta muutettiin myöhemmin päivästä 5 alkaen siten, että everolimuusin veren jäännöspitoisuuden tavoitetasot 3-8 ng/ml tai 6-12 ng/ml säilyivät. Natrium mykofenolaatin annos oli 1,44 g/vrk. Siklosporiinin annostusta säädettiin siten, että veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot säilytettiin taulukon 6 mukaisesti. Everolimuusin ja siklosporiinin (C₀ ja C₂) todelliset, mitatut pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 7.

Vaikka Certicanin suurempi annos oli yhtä tehokas kuin pienempiannoksinen hoito, suuremman annoksen kokonaisturvallisuus oli huonompi ja siksi suuriannoksista hoito-ohjelmaa ei suositella. Pieniannoksista Certican-hoito-ohjelmaa suositellaan (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6. Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot

Siklosporiinin tavoitetaso (ng/ml)	Kuukausi 1	Kuukausi 2-3	Kuukausi 4-5	Kuukausi 6-12
Certican-ryhmät	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA-ryhmä	200-300	100-250	100-250	100-250

Taulukko 7. Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä

Jäännös-pitoisuudet (ng/ml)	Certican-ryhmät (pieniannoksinen siklosporiini)				MPA (tavanomainen siklosporiini)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	<i>C</i> ₀	<i>C</i> ₂	<i>C</i> ₀	<i>C</i> ₂	<i>C</i> ₀	<i>C</i> ₂
Siklosporiini						
Päivä 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Kuukausi 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Kuukausi 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Kuukausi 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Kuukausi 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Kuukausi 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimuusi	(Tavoite <i>C</i> ₀ 3-8)		(Tavoite <i>C</i> ₀ 6-12)		-	
Päivä 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Kuukausi 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Kuukausi 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Kuukausi 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Kuukausi 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Kuukausi 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Luvut ovat mitattujen arvojen keskiarvoja ± SD ja *C*₀ = jäännöspitoisuus, *C*₂ = 2 tuntia annon jälkeen mitattu arvo.

Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli yhdistetty hoidon epäonnistumisen muuttuja (koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (BPAR), siirteen menetys, kuolema tai kadonnut seurannasta (loss to follow-up)). Tulokset on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8. Tutkimus A2309 Yhdistyt ja yksittäiset tehon pääte muuttujat 6 ja 12 kuukauden kohdalla (esiintyvyys ITT-populaatioissa)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 kk	12 kk	6 kk	12 kk	6 kk	12 kk
Yhdistetyt pääte muuttujat (1^o kriteeri)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Ero % (Certican - MPA) 95 % CI	0,4 % (-6,2, 6,9)	1,1 % (-6,1, 8,3)	-1,9 % (-8,3, 4,4)	-2,7 % (-9,7, 4,3)	-	-
Yksittäiset pääte muuttujat (2^o kriteerit)						
Hoidetut BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Siirteen menetys	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Kuolema	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Kadonnut seurannasta	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Yhdistetyt pääte muuttujat (2^o kriteerit)						
Siirteen menetys / Kuolema	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Siirteen menetys / Kuolema / Kadonnut seurannasta	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

kk = kuukausi, 1^o = ensisijainen, 2^o = toissijainen, CI = luottamusväli, vähintään samanarvoisuus - marginaali oli 10 %

Yhdistetty päätemuuttuja: hoidetut koepalasta todetut akuutit hylkimisreaktiot (BPAR), siirteen menetys, kuolema tai seurannasta katoaminen

Muutokset munuaisten toiminnassa glomerulusten suodatusnopeudesta (GFR) laskettuna käyttäen MDRD-kaavaa käyttäen on esitetty taulukossa 9.

Proteinuriaa arvioitiin suunnitelluilla tutkimuskäynneillä käyttäen virtsan proteiinien/kreaaniinin spot-analyysiä (ks. taulukko 10). Tällöin havaittiin pitoisuusvaikutus, joka osoitti proteinurian määrän ja everolimuusin jäännöspitoisuuksien välisen suhteen erityisesti 8 ng/ml suuremmilla C_{min} -arvoilla.

Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin useammin suositeltua (pieniannoksista) Certican-hoito-ohjelmaa noudattavassa ryhmässä kuin MPA:ta saaneessa verrokkiryhmässä, on sisällytetty taulukkoon 4). Certican-ryhmässä ilmoitettiin harvemmin virusinfektioita, mikä pääasiassa johtui pienemmästä CMV-infektioiden (0,7 % vs. 5,95 % ja BK-virusinfektioiden (1,5 % vs. 4,8 %) määrästä.

Taulukko 9. Tutkimus A2309: Munuaisten toiminta (MDRD-kaavalla laskettu GFR) 12 kuukauden kohdalla (ITT-populaatio)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
12 kk:n keskimääräinen GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Keskiarvojen ero (everolimuusi - MPA)	2,37	-0,89	-
95 % CI	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

12 kuukauden GFR puuttuvien arvojen imputointi: siirteen menetys = 0; kuolema tai munuaistoiminnan seurannasta katoaminen = LOCF1 (last-observation-carried-forward lähestymistapa1: Hoidon päättyminent (12 kk asti).
MDRD: modification of diet in renal disease

Taulukko 10. Tutkimus A2309 Virtsan proteiinien ja kreatiniinin suhde

		Proteinurian vaikeusaste (mg/mmol)			
		normaali	sub-nefrootinen		nefrootinen
Hoito		%(n) (<3,39)	lievä %(n) (3,39-<33,9)	%(n) (33,9-<339)	%(n) (>339)
Kuukausi 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: Hoidon päätetapahtuma (Kk:n 12 arvo tai last observation carried forward)

Sydämensiirto

Vaiheen III sydäntutkimuksessa (B253) verrattiin Certicania annostasolla 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk yhdessä standardiannoksisen siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa atsatiopriiniin (AZA) annostasolla 1-3 mg/kg/vrk. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma koostui seuraavista: akuutin hylkimisen esiintyvyys \geq ISHLT aste 3A; akuutti hylkiminen, johon liittyy hemodynaaminen heikkeneminen, siirteen menetys, potilaan kuolema tai seurannan epäonnistuminen 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Molemmat Certican-annokset olivat tehokkaampia kuin AZA 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys (\geq ISHLT aste 3A) 6 kuukauden kohdalla oli 27,8 % ryhmässä, joka sai Certicania 1,5 mg vuorokaudessa, 19 % ryhmässä, joka sai Certicania 3 mg vuorokaudessa ja 41,6 % AZA-ryhmässä (p=0,003 1,5 mg vs. verrokkiryhmä, <0,001 3 mg vs. verrokkiryhmä).

Tutkimushenkilöiden alaryhmässä sepelvaltimon intravaskulaaristen ultraäänitutkimuksen perusteella molemmat Certican-annokset olivat tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampia kuin AZA siirteen vaskulopatian (verisuonen sisäkalvon maksimaalisen paksuuden lisääntyminen \geq 0.5 mm lähtötasosta vähintään yhdessä automaattisesti otetun sarjan kaltaistetussa leikkeessä) ehkäisyssä. Siirteen vaskulopatia on tärkeä riskitekijä, joka voi ajan mittaan johtaa siirteen menetykseen.

Potilailla, jotka käyttivät Certicania yhdessä täysien siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa, seerumin kreatiniinin kohoaminen oli yleisempää kuin AZA potilailla. Nämä tulokset osoittivat, että Certican lisää siklosporiinin indusoimaa munuaistoksisuutta.

Tutkimus A2411 oli satunnaistettu, 12 kuukautta kestävä, avoin tutkimus joka vertasi Certicania yhdistettynä alennettujen siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidiannoksien kanssa mykofenolaatti mofetiiliin (MMF) ja tavallisiin siklosporiini- ja kortikosteroidiannoksiin de-novo sydämensiirtopotilailla. Certicanin aloitusannos oli 1,5 mg/päivä ja annos sovitettiin jotta veren alimmat everolimuusi tavoitepitoisuudet pysyisi 3-8 ng/ml välisellä tasolla. MMF aloitettiin annoksella 1 500 mg kahdesti päivässä. Siklosporiinimikroemulsioannokset sovitettiin seuraaviin alimpiin tavoitepitoisuuksiin (ng/ml):

Taulukko 11. Siklosporiinin jäännös pitoisuuksien tavoitearvot/kuukausi

Siklosporiinin tavoite C ₀	1 kk	2 kk	3-4 kk	5-6 kk	7-12 kk
Certican-ryhmä	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-ryhmä	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Todelliset mitatut pitoisuudet näkyvät taulukossa 12.

Taulukko 12. Tutkimus A2411: Tilastollinen yhteenveto veren CsA-pitoisuuksista* (keskiarvo ± SD)

	Certican-ryhmä (n=91)	MMF-ryhmä (n=83)
Käynti	C₀	C₀
Päivä 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Kuukausi 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Kuukausi 3	199 ± 96* n=70	256 ± 73 n=70
Kuukausi 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Kuukausi 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Kuukausi 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* jäännös pitoisuudet kokoverestä (C₀)

Muutokset munuaistoiminnassa näkyvät taulukossa 13. Tehon tulokset näkyvät taulukossa 14.

Taulukko 13. Tutkimus A2411: Muutokset kreatiniinipuhdistumassa tutkimuksen aikana (potilaat, joilla oli parittaiset arvot)

		Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Lähtöarvo keskiarvo (±SD)	Arvo mittausajankohtana keskiarvo (±SD)	Ero ryhmien välillä keskiarvo (95% luottamusväli)
Kuukausi 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1; 3,4)
Kuukausi 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6; 2,9)
Kuukausi 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2; 7,5)

* sisältäen potilaita joilla on arvoja sekä lähtöarvon että käynnin kohdalla

Taulukko 14. Tutkimus A2411: Tehoon liittyvät tapahtumat (esiintyvyys ITT-populaatioissa)

Tehon pääte tapahtuma	Certican n=92	MMF n=84	Ero tapahtumien määrässä Keskiarvo (95% luottamusväli)
6 kuukauden kohdalla			
Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio \geq ISHLT aste 3A	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Yhdistelmäteho ei saavutettu*	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
12 kuukauden kohdalla			
Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio \geq ISHLT aste 3A	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Yhdistelmäteho ei saavutettu*	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)
Kuolema tai siirteen menetys/retransplantaatio	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

* Yhdistelmäteho ei saavutettu: mikä tahansa seuraavista – akuutti hyljintäreaktio \geq aste 3A, akuutti hyljintäreaktio hemodynaaminen heikentymä, siirteen menetys, kuolema tai seurannan menetys.

Avoimessa, satunnaistetussa faasi III monikeskustutkimuksessa A2310 verrattiin kahta eri Certicanin ja tavallista alhaisemman siklosporiiniannoksen yhdistelmähoitoa mykofenolaattimofetiiliin (MMF) ja siklosporiinin vakioyhdistelmähoitoon 24 kuukauden ajan. Induktiohoidon käyttö riippui tutkimuskeskuksesta (joko basiliksimabia, tymoglobuliinia tai ei induktiota lainkaan). Kaikki potilaat saivat lisäksi kortikosteroideja.

Certicania saaneiden ryhmissä aloitusannokset olivat 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk. Aloitusannoksia säädettiin tämän jälkeen siten, että saavutettiin ennalta asetetut tavoitepitoisuudet veressä (everolimuusin jäännöspitoisuuden tavoitearvot veressä olivat vastaavasti 3 - 8 ng/ml ja 6 - 12 ng/ml). Tutkimuksessa käytetty mykofenolaattimofetiiliannos (MMF) oli 3 g/vrk. Siklosporiinin osalta tavoiteltiin samaa jäännöspitoisuutta veressä kuin tutkimuksessa A2411. Everolimuusin ja siklosporiinin pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 15.

Potilaiden rekrytointi suuremman, kokeellisen Certican-annoksen ryhmään keskeytettiin ennaikaisesti, sillä tässä ryhmässä potilaiden kuolemaan johtaneiden infektioiden ja kardiovaskulaaristen häiriöiden lukumäärät kasvoivat tavallista suuremmiksi satunnaistamisen jälkeisten ensimmäisten 90 päivän aikana.

Taulukko 15. Tutkimus A2310: Siklosporiinin (CsA) ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä

Käynnin ajankohta	1,5 mg Certican-valmistetta / tavallista pienempi annos siklosporiinia n = 279	3 g MMF / standardi-annos siklosporiinia n = 268
Päivä 4	everolimuusi (C ₀ ng/ml)	siklosporiini (C ₀ ng/ml)
1. kk	5,7 (4,6)	153 (103)
3. kk	5,2 (2,4)	247 (91)
6. kk	5,4 (2,6)	209 (86)
9. kk	5,7 (2,3)	151 (76)
12. kk	5,5 (2,2)	117 (77)
	5,4 (2,0)	102 (48)
		151 (101)
		269 (99)
		245 (90)
		202 (72)
		176 (64)
		167 (66)

Luvut ovat mitattujen C₀-arvojen (eli jäännöspitoisuuksien) keskiarvoja (\pm standardipoikkeama)

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset 12 kuukauden kohdalla esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16. Tutkimus A2310: Tehoa koskevien pääte muuttujien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin (ITT-populaatio – 12 kuukauden jälkeen tehty analyysi)

	Certican 1,5mg n = 279 n (%)	MMF n = 271 n (%)
Tehoa koskevat päätemuuttujat		
Ensisijainen muuttuja: Hoitotehon epäonnistuminen, yhdistetty päätemuuttuja	99 (35,1)	91 (33,6)
- hemodynamiikan heikkenemiseen liittyvä akuutti hyljintäreaktio	11 (3,9)	7 (2,6)
- biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio; ISHLT:n aste \geq 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- kuolema	22 (7,8)	13 (4,8)
- siirteen menetys/retransplantaatio	4 (1,4)	5 (1,8)
- potilas kadonnut seurannasta	9 (3,2)	10 (3,7)

Hoitotehon epäonnistuminen, yhdistetty päätemuuttuja sisältää seuraavat: biopsialla osoitetut akuutit hyljintäreaktiot (ISHLT:n aste \geq 3A), hemodynamiikan heikkenemiseen liittyvät akuutit hyljintäreaktiot, siirteen menetykset/retransplantaatiot, kuolemantapaukset sekä seurannasta kadonneet potilaat.

Certican-ryhmän korkeampi kuolleisuusluku verrattuna MMF-ryhmään johtui pääosin kuolemaan johtaneiden infektioiden suuremmasta ilmaantuvuudesta ensimmäisten kolmen kuukauden aikana elinsiirrosta sellaisilla Certican-ryhmän potilailla, jotka olivat saaneet tymoglobuliini-induktiohoitoa. Kuolemaan johtaneiden tapahtumien osuus tymoglobuliinia saaneiden potilaiden keskuudessa oli erityisen huomattava sellaisten potilaiden kohdalla, jotka olivat sairaalahoidossa ennen elinsiirtoa ja joilla oli vasemman kammion apupumppu (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminta (arvioituna MDRD-kaavalla lasketun glomerulusten suodatusnopeuden avulla) tutkimuksen A2310 aikana oli 5,5 ml/min/1,73m² (97,5 %:n luottamusväli: -10,9 - -0,2) alhaisempi 1,5 mg everolimuusia saaneiden ryhmässä kuin MMF-ryhmässä tutkimuskuukautena 12.

Tätä eroa nähtiin pääosin sellaisissa tutkimuskeskuksissa, joissa Certicania saavien potilaiden keskimääräisiä siklosporiinitasoja pidettiin samansuuruisina koko tutkimuksen ajan, sekä potilailla, jotka oli satunnaistettu vertailuryhmään. Tämä löydös osoittaa, miten tärkeää siklosporiinitasojen alentaminen on, jos lääkettä käytetään yhdessä everolimuusin kanssa. Ohjeet siklosporiinitasojen alentamiseksi on annettu taulukossa 17 (ks. lisäksi kohta 4.2):

Taulukko 17. Siklosporiinin jäännöspitoisuuksien tavoitearvot/kuukausi

Alimman siklosporiinitason (C₀) tavoitearvo	1. kk	2. kk	3. - 4. kk	5. - 6. kk	7. - 12. kk
Certican-ryhmä	200 - 350	150 - 250	100 - 200	75 - 150	50 - 100
MMF-ryhmä	200 - 350	200 - 350	200 - 300	150 - 250	100 - 250

Lisäksi erot johtuivat pääosin ensimmäisen elinsiirron jälkeisen kuukauden aikana kehittyneestä erosta. Tässä vaiheessa potilaiden hemodynaaminen tila on edelleen epävakaa, mikä mahdollisesti vääristää munuaisten toiminnan analyysiä. Tämän jälkeen keskimääräisen glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen kuukaudesta 1 kuukauteen 12 saakka oli merkittävästi pienempi everolimuusia saaneilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin (-6,4 vs. -13,7 ml/min; p = 0,002).

Proteinuria, mitattuna virtsan kertainyhteistä ja ilmaistuna virtsan proteiini:kreatiniini tasoina, oli yleisesti ottaen suurempaa Certican-ryhmässä. Sub-nefroottisia arvoja todettiin 22 %:lla Certicania saaneista potilaista ja 8,6 %:lla MMF-hoitoa saaneista. Nefroottisia arvoja raportoitiin myös (0,8 %:lla) kahdella potilaalla molemmissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksen A2310 everolimuusiryhmän (annos: 1,5 mg) haittavaikutukset vastasivat taulukossa 4 esitettyjä haittavaikutuksia. Virusinfektioita raportoitiin vähemmän Certicania saaneilla potilailla verrattuna MMF-hoitoa saaneisiin potilaisiin, mikä pääosin johtui alhaisemmasta raportoitujen CMV-infektioiden määrästä (7,2 % vs. 19,4 %).

Maksansiirto

Vaiheen III maksansiirtotutkimuksessa (H2304) aikuispotilaille annettiin pienennettyä takrolimuusialtistusta ja 1,0 mg Certicania kahdesti vuorokaudessa. Certican aloitettiin aloitusannoksella 4 viikon kuluttua maksansiirrosta, ja verrokina tutkimuksessa oli tavanomainen takrolimuusialtistus. Certican-annosta muutettiin siten, että everolimuusin jäännöspitoisuudet veressä pysyivät tavoitevälillä 3-8 ng/ml siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusi-annosta. Seuraavaksi takrolimuusiannoksia muutettiin siten, että jäännöspitoisuudet pysyivät 12 kuukauden ajan tavoitevälillä 3-5 ng/ml siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusi-annosta.

Ainoastaan 2,6 % tutkimushenkilöistä H2304- tutkimuksessa olivat tummaihoisia, joten tämä tutkimus tarjoaa rajatusti tietoa tehosta ja turvallisuudesta tässä väestöryhmässä (ks. kohta 4.2).

Kaiken kaikkiaan 12 kuukauden analyysissä yhdistetyn päätemuuttujan (hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (tBPAR), siirännäisen menetys tai kuolema) esiintyvyys oli pienempi siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusia (6,7 %), kuin pelkkää takrolimuusia saaneiden hoitohaarassa (9,7 %). Myös 24 kuukauden tulokset olivat yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa (ks. taulukko 18).

Yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisten osatekijöiden tulokset on esitetty taulukossa 19.

Taulukko 18. Tutkimus H2304: Hoitoryhmien ensisijaisien tehoon pääte muuttujien Kaplan-Meier- (KM-) ilmaantuvuuslukujen vertailu (ITT-populaatio - 12 ja 24 kuukauden analyysi)

Tilastoitava tieto	EVR ja vähennetty TAC N = 245		TAC-vertailu N = 243	
	12 kuukautta	24 kuukautta	12 kuukautta	24 kuukautta
Yhdistettyjen tehoon liittyvien epäonnistumisten (tBPAR, siirännäisen menetys tai kuolema) määrä satunnaistamisesta kuukauteen 24/12 asti	16	24	23	29
KM-arvio yhdistettyjen tehoon liittyvien epäonnistumisten (tBPAR, siirännäisen menetys tai kuolema) ilmaantuvuusluvusta kuukautena 24/12	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
KM-arvioiden ero (verrokkiin nähden)	-3,0 %	2,2 %		
97,5 %:n luottamusväli erolle	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
p-arvo, Z-koe (EVR ja vähennetty TAC – verrokki = 0 (ei eroa –koe)	0,230	0,452		
p-arvo*, Z-koe (EVR ja vähennetty TAC – verrokki ≥ 0,12) (non-inferiority-testi)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio

Taulukko 19. Tutkimus H2304: Hoitoryhmien toissijaisten tehon pääte muuttujien ilmaantuvuuslukujen vertailu (ITT-populaatio - 12 kuukauden ja 24 kuukauden analyysi)

Tehon pääte muuttujat	EVR / vähennetty TAC N = 245 n (%)	TAC-vertailu N = 243 n (%)	Riskiero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo*
Siirännäisen menetys				
12 kuukautta	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 kuukautta	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2; 4,7)	0,661
Kuolema				
12 kuukautta	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 kuukautta	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR¹				
12 kuukautta	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 kuukautta	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2 % (-3,5; -0,9)	0,010
tBPAR²				
12 kuukautta	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 kuukautta	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio; 2. tBPAR = hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio

* Kaikki p-arvot ovat kaksitahoiselle testille ja niitä verrattiin merkitsevyytasoon 0,05.

Hoitoryhmien vertailu glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) (MDRD4) [ml / min / 1,73 m²] suhteen satunnaistamisajankohdasta (päivästä 30) kuukauteen 12 ja 24 asti osoitti selvästi paremman munuaisten toiminnan hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusia (ks. taulukko 20).

Taulukko 20. Tutkimus H2304: Hoitoryhmien vertailu glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) (MDRD4) suhteen 12 kuukauden kuluttua (ITT-populaatio - 12 kuukauden ja 24 kuukauden analyysi)

Ero verrokkiin nähden						
Hoito	N	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	97,5 %:n luottamusväli	p-arvo (1)	p-arvo (2)
EVR ja vähennetty TAC						
12 kuukautta	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	< 0,001	< 0,001
24 kuukautta	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	< 0,0001	0,0018
TAC-verrokki						
12 kuukautta	243	-10,73 (1,54)				
24 kuukautta	243	-14,60 (1,54)				

Pienimmän neliösumman keskiarvot, 97,5 %:n luottamusvälit ja p-arvot on saatu kovarianssimallista (ANCOVA), joka sisältää hoidon ja HCV-tilan tekijöinä ja lähtötason glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) kovarianssina.

p-arvo (1): non-inferiority-koee NI-marginaalilla = -6 ml / min / 1,73 m², yksitahoisella tasolla 0,0125.

p-arvo (2): paremmuustesti kaksitahoisilla tasoilla 0,025.

Pediatriset potilaat

Riittämättömien tietojen vuoksi Certicania ei voida suositella munuaissirteiden saaneille lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2). Certicania ei pidä käyttää maksasirteiden saaneille pediatrisille potilaille (ks. kohta 4.2).

Munuaissierro

Certicania tutkittiin 12 kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, avoimessa, kahdella rinnakkaisryhmällä (1:1) toteutetussa monikeskustutkimuksessa allogeenisen munuaissierteen saaneilla pediatriisilla potilailla (1–18-vuotiailla; n = 106). Tutkimuksessa arvioitiin Certicanin käyttöä yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen ja kortikosteroidihoidon lopetuksen kanssa 6 kuukauden kuluttua siirrosta verrattuna mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmään. Yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen ja steroidihoidon lopetuksen kanssa annetun Certicanin teho (9,6 %, 5/52) oli verrattavissa mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmään (5,6 %, 3/54) ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan osalta, joka oli hoidon epäonnistuminen eli koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (BPAR), siirteen menetys tai kuolema 12 kuukauden kohdalla. Kaikki tapahtumat olivat BPAR-reaktioita; siirteen menetyksiä tai kuolemia ei todettu. Certicania munuaissierroa jälkeen saaneiden aikuisten tietojen ekstrapolointi pediatriisiin tutkimustietoihin ja kirjallisuudesta saadut tiedot osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan arvo oli pienempi kuin aikuisilla oli todettu. Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR:n) mukaan laskettu munuaisten toimintakyky oli numeerisesti parempi Certicania saaneilla kuin mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmää saaneilla. Ryhmien välillä todettu eGFR-keskiarvojen ero satunnaistamisesta 12 kuukauteen oli 3,8 ml/min / 1,73 m².

Certican-ryhmässä yhteensä 25 % potilaista (13/52) ja vertailuryhmässä 11 % potilaista (6/54) lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtumien/infektioiden takia. Suurin osa tutkimushoidon ennaikaiseen lopettamiseen johtaneista haittatapahtumista/infektioista oli yksittäisiä tapahtumia, eikä niitä ilmoitettu useammalla kuin yhdellä potilaalla. Yhdellä potilaalla ilmoitettiin siirteen jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (PTLD).

Maksansierro

24 kuukautta kestäneessä, yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa arvioitiin Certicania yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen tai siklosporiiniannoksen kanssa allogeenisen maksasiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla (ikä 1 kuukaudesta 18 vuoteen; n = 56), jotka saivat joko täysikokoisen maksasiirteen tai teknisesti modifioidun maksasiirteen kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Hoidon epäonnistuminen määriteltiin yhdistettynä tehon päätemuuttujana (tBPAR, siirteen menetys tai kuolema 12 kuukauden kohdalla). Kaksi potilasta 56 potilaasta saavutti hoidon epäonnistumista koskevan ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan tai jonkin sen osatekijöistä. Kuolemia tai siirteen menetyksiä ei todettu 24 kuukauden hoidon aikana. Munuaisten toiminnan paraneminen mitattuna eGFR-keskiarvon paranemisena satunnaistamisesta 12 kuukauteen asti oli 6,3 ml/min/1,73 m². Munuaisten toiminnan paranemista havaittiin myös 24 kuukauden kohdalla, sillä eGFR-keskiarvo parani lähtötilanteesta 4,5 ml/min/1,73 m².

Maksasiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla ei todettu haitallisia vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen. Kun maksasiirteen saaneita pediatriisia potilaita verrattiin turvallisuusanalyysissä aikuisiin ja julkaistuun kirjallisuuteen, havaittiin kuitenkin kolme pääasiallista turvallisuusshuolta: tutkimuslääkityksen käytön ennaikaisesti lopettaneiden suuri osuus, sairaalahoitoon johtavat vakavat infektiot ja PTLD. PTLD:n ilmaantuvuus 2 – < 18-vuotiaiden ikäryhmässä ja erityisesti EBV-negatiivisilla alle 2-vuotiailla lapsilla oli suurempi aikuisiin ja julkaistuun kirjallisuuteen verrattuna. Turvallisuustietojen perusteella hyöty-haittaprofiili ei tue käyttösuosituksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen everolimuusin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1 - 2 tunnissa. Everolimuusin pitoisuudet veressä ovat elinsiirtopotilailla annosriippuvaisia annosalueella 0,25-15 mg. AUC-arvon perusteella dispergoituvan tabletin suhteellinen biologinen hyötöosuus tablettiin verrattuna on 0,90 (90 % luottamusväli (CI): 0,76 - 1,07)

Ruuan vaikutus

Everolimuusin C_{\max} pienenee 60 %:lla ja AUC 16 %:lla, kun tablettimuotoinen valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Vaihtelevuuden minimoimiseksi Certican tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Everolimuusin veri-plasma-suhde riippuu lääkeaineen pitoisuudesta ja vaihtelee välillä 17 - 73 % kun pitoisuus on 5 - 5000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosenttista terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Terminaalivaiheen jakautumistilavuus (V_z/F) ylläpitohoitoa saavilla munuaisensiirtopotilailla on 342 ± 107 litraa.

Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti. Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen everolimuusi on lääkkeen pääkomponenttina verenkierrossa. Ihmisen verenkierrosta on tunnistettu kuusi erilaista everolimuusin metaboliittia, joista kolme ovat monohydroksyloituja yhdisteitä; kaksi ovat tuotteita, joissa rengasrakenne on avautunut hydrolyysin kautta; ja yksi on everolimuusin fosfatidyylikoliinikonjugaatti. Nämä metaboliitit ovat löytyneet myös toksisuustutkimuksissa eläimillä ja niiden aktiivisuuden on todettu olevan noin 100 kertaa heikompi kuin everolimuusin. Näin ollen emoyhdisteen on katsottu olevan pääasiallisesti vastuussa everolimuusin farmakologisesta aktiivisuudesta.

Eliminaatio

Kun siklosporiinia saaville elinsiirtopotilaille annettiin kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä everolimuusia, suurin osa (80 %) radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta ja vain hyvin pieni määrä (5 %) erittyi virtsaan. Muuttumattomassa muodossa olevaa lääkettä ei havaittu virtsassa eikä ulosteessa.

Vakaan tilan farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka oli samankaltaista sekä munuais- että sydänsiirtopotilailla, jotka saivat everolimuusia kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion kanssa. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 4 päivän kuluttua, ja pitoisuudet veressä 2–3-kertaistuvat ensimmäisen annoksen jälkeiseen altistukseen nähden. T_{\max} saavutetaan 1-2 tuntia annostelun jälkeen. C_{\max} on keskimäärin $11,1 \pm 4,6$ ng/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja $20,3 \pm 8,0$ ng/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. AUC on keskimäärin 75 ± 31 ng.h/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja 131 ± 59 ng.h/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. Alimmat pitoisuudet (C_{\min}) ennen annoksen ottamista ovat keskimäärin $4,1 \pm 2,1$ ng/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja $7,1 \pm 4,6$ ng/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. Everolimuusialtistus pysyy vakaana ensimmäisen vuoden aikana elinsiirron jälkeen. C_{\min} korreloi merkitsevästi AUC-arvon kanssa (korrelaatiokerroin 0,86–0,94). Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella oraalinen puhdistuma (CL/F) on 8,8 l/h (27 %:n vaihtelu potilaiden välillä) ja keskustilan jakautumistilavuus (V_c/F) 110 l (36 %:n vaihtelu potilaiden välillä). Residuaalinen vaihtelu veren lääkepitoisuuksissa on 31 %. Eliminaation puoliintumisaika on 28 ± 7 h.

Erytispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Verrattuna everolimuusin AUC:iin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, keskimääräinen AUC oli 1,6 kertaa suurempi niillä 6 potilaalla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A). Kahdessa riippumattomalla tavalla tutkitussa ryhmässä oli 8 ja 9 potilasta, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B) ja ensimmäisessä ryhmässä keskimääräinen AUC oli 2,1 ja toisessa 3,3 kertaa suurempi. 6 potilaalla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C), keskimääräinen AUC oli 3,6 kertaa suurempi. Keskimääräinen puoliintumisaika oli 52 tuntia lievässä maksan vajaatoiminnassa, 59 tuntia kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ja 78 tuntia vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Pidemmät puoliintumisajat aiheuttavat sen, että veren everolimuusipitoisuuksien vakaan tilan saavuttamiseen kuluu pidempi aika.

Munuaisten vajaatoiminta

Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Neljälletoista pediatriselle (iältään 2 - 16-vuotiaalle) *de novo* -elinsiirtopotilaalle annettiin Certican dispergoituvia tabletteja aloitusannoksella 0,8 mg/m² (enintään 1,5 mg) kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä siklosporiinimikroemulsioon. Annoksia säädettiin tämän jälkeen yksilöllisesti terapeutisen seurannan mukaan siten, että everolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ennen seuraavaa annosta olivat ≥ 3 ng/ml. Vakaassa tilassa everolimuusin alin pitoisuus (ns. jäännöspitoisuus) oli $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} oli $18,2 \pm 5,5$ ng/ml ja AUC oli 118 ± 28 ng*h/ml. Nämä arvot ovat verrattavissa tilanteeseen aikuisilla, jotka saavat Certican-hoitoa, jonka tavoitteena on samankaltaiset everolimuusin jäännöspitoisuudet. Pediatrisilla potilailla vakaan tilan puhdistuma (CL/F) oli $7,1 \pm 1,7$ l/h/m² ja eliminaation puoliintumisaika oli 30 ± 11 h.

Iäkkäät potilaat

Everolimuusin oraaliossa puhdistumassa aikuisilla arvioidaan tapahtuvan rajallista pienenemistä (0,33 %) vuosittain (tutkittujen ikä 16-70 v). Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

Etninen ryhmä

Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella oraalinen puhdistuma (CL/F) on mustaihosisilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % nopeampaa (ks. kohta 4.2).

Altistus-vaste-suhteet

Everolimuusin keskimääräiset alimmat pitoisuudet ensimmäisten 6 kuukauden aikana elinsiirron jälkeen olivat yhteydessä koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten ja trombosytopenian esiintyvyyteen munuais- ja sydänsiirtopotilailla. (Ks. taulukko 21).

Maksansiirtopotilailla keskimääräisten alimpien everolimuusipitoisuuksien ja koepalasta todetun akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuuden välistä yhteyttä ei ole määritetty täysin selvästi. Suuremman everolimuusialtistuksen ja haittavaikutusten, kuten trombosytopenian, välillä ei ole havaittu korrelaatiota (ks. taulukko 21).

Taulukko 21. Altistus-vastesuhteet everolimuusilla elinsiirtopotilaissa

Munuaisensiirto:					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Ei hylkimistä	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombosytopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Sydämensiirto:					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Ei hylkimistä	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombosytopenia (<75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Maksansiirto:					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	≤ 3		3-8		≥ 8
Ei hoidettua, koepalasta todettua akuuttia hylkimistä	88 %		98 %		92 %
Trombosytopenia ($\leq 75 \times 10^9$ /l)	35 %		13 %		18 %

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirellä, rotalla, minisialla, apinalla ja kanilla. Useilla lajeilla pääkohde-elimet olivat sekä urosten että naaraiden lisääntymiselimet (kivesten tubulaaridegeneraatio, sperman väheneminen lisäkiveksissä, kohdun atrofia) sekä ainoastaan rotilla keuhkot (lisääntyneet alveolaariset makrofaagit) ja silmät (lentikulaarinen anteriorinen sutuuran

samentuminen). Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvä tubulaaripiteelin lipofuskin eteneminen) ja hiirellä (taustaleesioiden pakeneminen) . Apinalla ja minisialla ei havaittu merkkejä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusihoito vaikutti pahentavan spontaanisti ilmaantuvia perussairauksia (rotalla krooninen myokardiitti, apinalla coxsackievirusinfektio plasmassa ja sydämessä, minisialla ruuansulatuskanavan Coccidia-infektio, hiirellä ja apinalla iholeesiot). Nämä löydökset havaittiin yleisesti systeemisen altistuksen jälkeen pitoisuuksilla, jotka olivat terapeuttisella pitoisuusvälillä tai sen yläpuolella, lukuun ottamatta rottia, joilla ne ilmaantuivat terapeuttisten pitoisuuksien alapuolella johtuen everolimuusin suuresta jakaantumisesta kudoksiin.

Siklosporiini yhdessä everolimuusin kanssa sai aikaan suuremman systeemisen everolimuusialtistuksen ja toksisuuden lisääntymisen. Rotalla ei ollut uusia kohde-eliimiä. Apinalla havaittiin verenvuotoa ja arteriittia useissa elimissä.

Urosrotilla tehdyssä fertiliteettitutkimuksessa $\geq 0,5$ mg/kg:n annos vaikutti kivesten morfologiaan ja 5 mg/kg:n annos, joka oli terapeuttisen pitoisuusvälin sisällä, heikensi siittiöiden liikkuvuutta sekä pienensi siittiöiden määrää ja plasman testosteronipitoisuuksia ja heikensi siten urosten hedelmällisyyttä. Vaikutusten korjaantumisesta oli todisteita. Everolimuusi ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen, mutta se läpäisi istukan ja oli sikiölle toksinen. Rotilla terapeuttisen altistuksen alapuolella olevat everolimuusipitoisuudet aiheuttivat alkio/sikiötoksisuutta, joka ilmeni kuolleisuutena ja sikiöiden alhaisempaa painona. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkio) esiintyvyys lisääntyi annostasolla 0,3 mg/kg ja 0,9 mg/kg. Kanilla alkiotoksisuus ilmeni sikiöresorption lisääntymisenä myöhäisvaiheessa.

Genotoksisuustutkimuksissa, jotka kattoivat merkitykselliset päätapahtumat, ei havaittu merkkejä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirille ja rotille enimmillään 2 vuoden ajan, onkogeenisä potentiaalia ei havaittu suurimmallakaan annoksella kun hiirten altistus oli 8,6-kertainen ja rottien 0,3-kertainen arvioituaan kliiniseen altistukseen verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni (E 321)
Magnesiumstearaatti (E470 B)
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi, tyyppi 2910
Krospondoni, tyyppi A
Laktoosi, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lämpömuovattu alumiini/polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaus.
Pakkaus sisältää 50/60/100/250 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo, Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Certican 0,25 mg tabletti: 18698
Certican 0,5 mg tabletti: 18699
Certican 0,75 mg tabletti: 18702
Certican 1,0 mg tabletti: 18703

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.01.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Certican 0,25 mg tabletter
Certican 0,5 mg tabletter
Certican 0,75 mg tabletter
Certican 1,0 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 mg everolimus.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 2/4/7/9 mg laktosmonohydrat och 51/74/112/149 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Tabletterna är vita till gulaktiga, marmorerade, runda, plana med slipade kanter.

0,25 mg (6 mm i diameter): "C" på ena sidan och "NVR" på den andra.

0,5 mg (7 mm i diameter): "CH" på ena sidan och "NVR" på den andra.

0,75 mg (8,5 mm i diameter): "CL" på ena sidan och "NVR" på den andra.

1,0 mg (9 mm i diameter): "CU" på ena sidan och "NVR" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Njur- och hjärttransplantation

Certican är indicerat som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna patienter med låg till måttlig immunologisk riskprofil efter allogen njur- eller hjärttransplantation. Vid njur- och hjärttransplantation ska Certican användas tillsammans med ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider.

Levertransplantation

Certican är indicerat som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna patienter efter levertransplantation. Vid levertransplantation ska Certican användas tillsammans med takrolimus och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Certican ska endast inledas och pågå under ledning av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling i samband med organtransplantation samt har möjlighet att monitorera helblodskoncentrationer av everolimus.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad initialdosering för njur- och hjärttransplanterade patienter är 0,75 mg två gånger dagligen givet så tidigt som möjligt efter transplantationen tillsammans med ciklosporin.

Rekommenderad dosering för levertransplanterade patienter är 1,0 mg två gånger dagligen med en initialdos cirka fyra veckor efter transplantationen tillsammans med takrolimus.

För patienter som erhåller Certican kan dosjusteringar krävas baserat på uppnådd blodkoncentration, tolerans, individuellt behandlingsvar, förändringar i samtidig medicinering samt den kliniska situationen. Dosjusteringar kan göras med 4-5 dagars intervall (se *Koncentrationsbestämning*).

Särskilda populationer

Svarta patienter

Frekvensen biopsibekräftade akuta avstötningsepisoder var signifikant högre hos svarta njurtransplanterade patienter jämfört med icke-svarta patienter. Det finns begränsad information som antyder att svarta patienter kan behöva en högre Certicandos för att uppnå samma effekt som icke-svarta patienter (se avsnitt 5.2). Effekt- och säkerhetsdata är för närvarande alltför begränsade för att kunna ge särskilda rekommendationer för användning av everolimus till svarta patienter.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckliga data hos barn och ungdomar för att rekommendera användning av Certican vid njurtransplantation (se avsnitt 5.1 och 5.2) och ingen doseringsrekommendation kan ges. Certican ska inte användas hos levertransplanterade pediatrika patienter (se avsnitt 5.1).

Äldre (≥65 år)

Den kliniska erfarenheten hos patienter > 65 år är begränsad. Även om data är begränsade finns det inga tydliga skillnader gällande farmakokinetiken för everolimus hos patienter ≥65 – 70 år (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska följas noga för patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen ska reduceras till cirka två tredjedelar av normaldosen hos patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A), till cirka hälften av normaldosen hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) och till cirka en tredjedel av normaldosen hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C). Fortsatt dositering ska baseras på koncentrationsbestämning (se avsnitt 5.2). I tabellen nedan anges dosreduktionen avrundad till närmast tillgängliga tablettstyrka.

Tabell 1 Dosreduktion av Certican vid nedsatt leverfunktion

	Normal leverfunktion	Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A)	Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B)	Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C)
Njur- och hjärttransplantation	0,75 mg x 2	0,5 mg x 2	0,5 mg x 2	0,25 mg x 2
Levertransplantation	1 mg x 2	0,75 mg x 2	0,5 mg x 2	0,5 mg x 2

Koncentrationsbestämning

Vid låga målkoncentrationer av ciklosporin eller takrolimus rekommenderas särskilt att en tillförlitlig analysmetod för koncentrationsbestämning används.

Certican har ett smalt terapeutiskt index, varför dosjusteringar kan krävas för att upprätthålla terapeutiskt svar.

Rutinmässig kontroll av everolimuskoncentrationen i helblod rekommenderas. Baserat på expositions-effekt- och exposition-säkerhetsanalys, har patienter som uppnår dalkoncentration i helblod av

everolimus $\geq 3,0$ ng/ml visats ha en lägre frekvens av biopsibekräftad akut transplantatavstötning vid njur-, hjärt- och levertransplantation jämfört med patienter vilkas dalkoncentration är $< 3,0$ ng/ml. Rekommenderad övre gräns för det terapeutiska intervallet är 8 ng/ml. Exponering högre än 12 ng/ml har inte studerats. Dessa rekommenderade intervall för everolimus är baserade på kromatografiska bestämningsmetoder.

Det är speciellt viktigt att följa blodkoncentrationen av everolimus hos patienter med nedsatt leverfunktion, vid samtidig användning av läkemedel som är starka inducerare och hämmare av CYP3A4, vid byte av beredningsform och/eller om ciklosporindoseringen markant minskas (se avsnitt 4.5).

Everolimus-koncentrationerna kan vara något lägre efter administration av dispergerbara tabletter.

Helst ska dosjusteringar av Certican baseras på dalkoncentrationer som erhållits mer än 4-5 dagar efter senaste doseringsändring. Det finns en interaktion mellan ciklosporin och everolimus, vilket medför att everolimusnivåerna kan reduceras när ciklosporinexponeringen märkbart minskar (dvs. dalkoncentration < 50 ng/ml).

Patienter med nedsatt leverfunktion bör helst ha dalkoncentrationer i den övre delen av intervallet 3-8 ng/ml.

Efter påbörjad behandling eller efter dosjustering bör bestämning göras var 4:e till 5:e dag tills två på varandra följande dalkoncentrationer visar stabil everolimuskoncentration, eftersom den förlängda halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion fördröjer tiden till steady state (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dosjusteringar bör baseras på stabila dalkoncentrationer av everolimus.

Doseringsrekommendationer för ciklosporin vid njurtransplantation

Certican bör inte användas under längre tid tillsammans med standarddos av ciklosporin.

Minskad exponering för ciklosporin hos everolimusbehandlade patienter förbättrar njurfunktionen. Baserat på erfarenheter från studie A2309 ska minskningen av ciklosporinexponeringen påbörjas omedelbart efter transplantation med följande rekommenderade intervall för dalkoncentration i helblod:

Tabell 2 Njurtransplantation: rekommenderade dalvärdesintervall av ciklosporin i blodet

Målkoncentration av ciklosporin C_0 (ng/ml)	Månad 1	Månad 2-3	Månad 4-5	Månad 6-12
Certican-grupper	100-200	75-150	50-100	25-50

(Uppmätta C_0 - och C_2 -koncentrationer anges i avsnitt 5.1).

Innan dosen minskas av ciklosporin bör det säkerställas att steady state-koncentrationen av everolimus i helblod är lika med eller högre än 3 ng/ml.

Det finns begränsat med data gällande Certican vid dalkoncentration av ciklosporin under 50 ng/ml, eller C_2 nivåer under 350 ng/ml vid underhållsbehandling.

Om patienten inte tolererar den minskade ciklosporinexponeringen, bör den fortsatta användningen av everolimus omvärderas.

Doseringsrekommendationer för ciklosporin vid hjärttransplantation

För hjärttransplanterade patienter bör ciklosporindosen vid underhållsbehandling minskas till en tolererbar nivå för att förbättra njurfunktionen. Om njursvikten är progressiv eller beräknad kreatininclearance < 60 ml/min, bör den fortsatta behandlingen med Certican anpassas.

Hos hjärttransplanterade patienter kan dosen för ciklosporin baseras på dalkoncentration av ciklosporin. Se avsnitt 5.1 för erfarenhet av reducerade blodkoncentrationer av ciklosporin.

Vid hjärttransplantation finns begränsade data för dosering av Certican med dalkoncentration av ciklosporin 50-100 ng/ml efter 12 månader.

Före dosreduktion av ciklosporin ska det säkerställas att dalkoncentrationen av everolimus i helblod är ≥ 3 ng/ml vid steady state.

Doseringsrekommendationer för takrolimus vid levertransplantation

För levertransplanterade patienter bör exponeringen för takrolimus reduceras för att minimera kalcineurinrelaterad njurtoxicitet. Takrolimusdosen bör reduceras cirka tre veckor efter påbörjad samtidig behandling med Certican, med måldalvärde (C₀) för takrolimus på 3-5 ng/ml. I en kontrollerad klinisk studie har utsättning av takrolimus associerats med en ökad risk för avstötning. Certican tillsammans med standarddos av takrolimus har inte utvärderats i kontrollerade studier.

Administreringssätt

Certican ska endast administreras peroralt.

Dygnsdosen ska alltid ges peroralt fördelat på två doseringstillfällen och konsekvent antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2) och samtidigt som ciklosporin mikroemulsion eller takrolimus (se Koncentrationsbestämning).

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten och ska inte krossas före intag. För patienter som inte kan svälja tabletter, finns också Certican dispergerbara tabletter tillgängliga (se produktresumén för Certican dispergerbara tabletter).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot everolimus, sirolimus eller mot någon av de övriga beståndsdelarna.

4.4 Varningar och försiktighet

Hantering av immunsuppression

Certican har i de kliniska studierna administrerats samtidigt med ciklosporin mikroemulsion, basiliximab eller takrolimus samt kortikosteroider. Certican i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel har inte studerats i någon större omfattning.

Certican har inte undersökts tillräckligt hos patienter med hög immunologisk risk.

Kombination med thymoglobulin-induktion

Största försiktighet ska iakttagas vid induktion med thymoglobulin (kanin anti-tymocytglobulin) och behandlingsregimen Certican/ciklosporin/steroid. I en klinisk studie på hjärtransplanterade patienter (studie A2310, se avsnitt 5.1), observerades en ökad incidens av allvarliga infektioner, inklusive dödliga infektioner inom de första tre månaderna efter transplantation, i den subgrupp av patienter som fått induktion med kanin anti-tymocytglobulin.

Allvarliga och opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Certican, har ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterie-, svamp-, virus- och protozoainfektioner). Till dessa hör BK-virus-associerad nefropati och JC-virus-associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv börda och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkare bör beakta i differentialdiagnosen hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller hos patienter som uppvisar neurologiska symtom. Fatale infektioner och sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med Certican (se avsnitt 4.8).

I kliniska prövningar med Certican rekommenderades antibakteriell profylax mot lunginflammation av *Pneumocystis jirovecii* (carinii) och cytomegalovirus (CMV) efter transplantation, särskilt för patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann monitorering av dalkoncentrationen av everolimus i helblod (C₀) och dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

På grund av den längre halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) bör blodkoncentrationen monitoreras efter påbörjad behandling och efter dosjustering till dess att stabila koncentrationer uppnås.

Interaktioner med orala CYP3A4-substrat

Vid samtidig administrering av Certican och orala CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index ska försiktighet iakttas på grund av risken för läkemedelsinteraktion. Om Certican tas tillsammans med oralt administrerat CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller ergotalkaloidderivat) ska patienten monitoreras med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för oralt administrerade CYP3A4-substrat (se avsnitt 4.5).

Interaktion med starka CYP3A4-hämmare eller -inducerare

Samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) och inducerare (t ex rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin) rekommenderas endast då fördelen överväger risken.

Det rekommenderas att dalkoncentrationen av everolimus i helblod alltid följs vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare eller -hämmare och efter det att tillförseln avslutats (se avsnitt 4.5).

Lymfom och andra maligniteter

Patienter som får immunsuppressiva läkemedel, Certican inkluderat, har ökad risk för att utveckla lymfom eller andra maligniteter, särskilt i huden (se avsnitt 4.8). Den absoluta risken tycks relaterad till duration och intensitet av den immunsuppressiva behandlingen, snarare än till användningen av ett visst läkemedel. Patienterna ska kontrolleras noggrant och regelbundet med avseende på neoplastiska hudförändringar och rekommenderas att minimera UV- och solljusexponering samt använda lämpligt solskyddsmedel.

Hyperlipidemi

Användning av Certican med ciklosporin mikroemulsion eller takrolimus hos transplanterade patienter har satts i samband med förhöjda serumnivåer av kolesterol och triglycerider, vilket kan kräva behandling. Alla patienter som får Certican bör kontrolleras regelbundet med avseende på hyperlipidemi och om nödvändigt behandlas med lipidsänkande läkemedel. Dessutom bör lämpliga dietåtgärder sättas in (se avsnitt 4.5).

Risken jämfört med nyttan ska övervägas hos patienter med etablerad hyperlipidemi, innan immunsuppressiv behandling inklusive Certican påbörjas. Likaledes ska risken jämfört med nyttan av fortsatt Certican-behandling omvärderas hos patienter med allvarlig refraktär hyperlipidemi.

Patienter som behandlas med HMG-CoA-reduktashämmare och/eller fibrater ska kontrolleras med avseende på utveckling av rabdomyolys och andra biverkningar som beskrivs i respektive produktresumé för dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Angioödem

Certican har associerats med utveckling av angioödem. I majoriteten av de rapporterade fallen fick patienten samtidig behandling med en ACE-hämmare.

Everolimus och CNI-inducerad njursvikt

Certican tillsammans med standarddos av ciklosporin ökar risken för njursvikt hos njur- och hjärttransplanterade patienter. För att undvika njursvikt måste dosen av ciklosporin sänkas vid kombination med Certican.

Adekvat justering av den immunsuppressiva dosregimen bör övervägas hos patienter med förhöjda serumkreatininnivåer.

I en levertransplantationsstudie försämrades inte njurfunktionen vid användning av Certican tillsammans med reducerad dos av takrolimus, jämfört med standarddos av takrolimus utan Certican.

Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas för alla patienter. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av andra medel som är kända för att ha en negativ effekt på njurfunktionen.

Proteinuri

Användningen av Certican med kalcineurinhämmare hos njurtransplanterade patienter har associerats med ökad proteinuri. Risken ökar med högre blodkoncentrationer av everolimus.

Hos njurtransplanterade patienter med mild proteinuri och underhållsbehandling med immunsupprimerande läkemedel som inkluderar en kalcineurinhämmare (CNI), har försämring av proteinurin rapporterats när CNI ersatts med Certican. När Certican avbrutits och CNI satts in på nytt har tillståndet varit reversibelt. Säkerheten och effekten vid byte från CNI till Certican har inte fastställts för denna patientgrupp.

Patienter som får Certican ska kontrolleras med avseende på proteinuri.

Trombos i njurtransplantat

Det finns rapporter om en ökad risk för arteriell eller venös trombos i njuren, som har lett till transplantatförlust, vanligen inom de första 30 dagarna efter transplantationen.

Sårläkningskomplikationer

I likhet med andra mTOR-hämmare kan Certican försämra sår läkningen och därmed öka risken för komplikationer efter transplantationen (t ex att såret öppnar sig, vätska ansamlas och såret blir infekterat), vilka kan kräva ytterligare kirurgisk vård. Lymfocele är den av dessa händelser som oftast rapporterats hos njurtransplanterade patienter och tenderar att vara vanligare hos patienter med ett högt BMI. Frekvensen av perikardiell utgjutning och lungutgjutning är högre hos hjärttransplanterade patienter och frekvensen av ärrbräck är högre hos levertransplanterade patienter.

Trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom

Samtidig administrering av Certican och en kalcineurinhämmare (CNI) kan öka risken för CNI-inducerat hemolytiskt uremiskt syndrom/trombotisk trombocytopen purpura/trombotisk mikroangiopati.

Vaccination

Immunsuppressiva medel kan påverka vaccinationssvaret. Under behandling med immunsuppressiva medel, inklusive everolimus, kan vaccination vara mindre effektivt. Användande av levande vacciner ska undvikas.

Interstitiell lungsjukdom/icke-infektiös pneumoni

En diagnos av interstitiell lungsjukdom (ILD) bör övervägas för patienter som har symptom överensstämmande med infektiös pneumoni, men som inte svarar på antibiotikabehandling och för vilka infektiösa, neoplastiska och andra icke-läkemedelsrelaterade orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Fall av ILD har rapporterats med Certican, vilka i allmänhet har återgått till det normala när läkemedelsbehandlingen har avbrutits med eller utan glukokortikoidbehandling, även om dödsfall också har inträffat (se avsnitt 4.8).

Debut av diabetes mellitus

Certican har visats öka risken för debut av diabetes mellitus efter transplantation. Blodglukoskoncentrationen ska följas noga hos patienter som behandlas med Certican.

Manlig infertilitet

Det finns rapporter i litteraturen om reversibel azoospermi och oligospermi hos patienter som behandlas med mTOR-hämmare. Eftersom prekliniska toxikologiska studier har visat att everolimus kan reducera spermatogenesisen måste manlig infertilitet beaktas som en potentiell risk vid långvarig behandling med Certican.

Risk för intolerans mot hjälpämnen

Certican tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Everolimus metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 i levern och i viss grad i tarmväggen och är ett substrat för P-glykoprotein (PgP), transportmekanism för många läkemedel. Därför kan absorption och efterföljande elimination av systemiskt absorberat everolimus påverkas av läkemedel som inverkar på CYP3A4 och/eller P-glykoprotein.

Samtidig behandling med starka hämmare och inducerare av CYP3A4 rekommenderas inte. Hämmare av P-glykoprotein kan öka inflödet av everolimus från intestinala celler och öka blodkoncentrationen av everolimus.

Everolimus var *in vitro* en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6. Alla interaktionsstudier *in vivo* utfördes utan ciklosporin.

Tabell 3 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 gånger (intervall 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 gånger (intervall 2,6-7,0)	Samtidig behandling med potenta CYP3A4/PgP-hämmare rekommenderas inte såvida inte nyttan överstiger risken.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimus koncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare		
Erytromycin	AUC ↑4,4 gånger (intervall 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 gånger (intervall 0,9-3,5)	Monitorering av everolimus dalkoncentration i helblod rekommenderas vid samtidig administrering av CYP3A4/PgP-hämmare samt efter utsättning av dessa.
Imatinib	AUC ↑3,7 gånger C _{max} ↑2,2 gånger	
Verapamil	AUC ↑3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 gånger (intervall 1,3-3,8)	Försiktighet ska iakttas när samtidig användning av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas.
Ciklosporin, oral	AUC ↑2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)	
Flukonazol	Har inte studerats. Ökad	

Diltiazem, nikardipin	exposition förväntas.	
Dronedarone	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas (stor spridning av effekten).	Kombinationer ska undvikas.
Starka och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %) C _{max} ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	Samtidig behandling med potenta CYP3A4-inducerare rekommenderas inte såvida inte nyttan överstiger risken.
Rifabutin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Karbamazepin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Fenytoin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Fenobarbital	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	Monitorering av everolimus dalkoncentration i helblod rekommenderas vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare samt efter utsättning av dessa.
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i exposition förväntas.	Beredningar som innehåller Johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

Läke medel vars plasmakoncentrationer kan påverkas av everolimus

Oktreotid

Samtidig administrering av everolimus (10 mg dagligen) och långverkande oktreotid gav ett ökat C_{min} av oktreotid med ett geometriskt medelvärde (everolimus/placebo) på 1,47.

Ciklosporin

Certican hade en mindre klinisk påverkan på ciklosporins farmakokinetik hos njur- och hjärttransplanterade patienter som erhöll ciklosporin mikroemulsion.

Atorvastatin (CYP3A4-substrat) och pravastatin (PgP-substrat)

Administrering av Certican i singeldos tillsammans med antingen atorvastatin eller pravastatin till friska försökspersoner påverkade inte farmakokinetiken av atorvastatin, pravastatin eller everolimus i plasma i någon kliniskt relevant omfattning. Detta gäller även för total HMG-CoA-reduktashämmare aktivitet i plasma. Dessa resultat kan inte extrapoleras till andra HMG-CoA-reduktashämmare. Patienter ska kontrolleras med avseende på utveckling av rhabdomyolys och andra biverkningar som beskrivs i produktresuméerna för dessa produkter.

Orala CYP3A4-substrat

De systemiska koncentrationerna som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro* resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos av midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A4, och everolimus ledde till att C_{max} för midazolam ökade med 25% och AUC med 30%. Effekten beror sannolikt på en

hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4). Om everolimus tas med oralt administrerat CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller ergotalkaloidderivat) ska patienten monitoreras med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för oralt administrerade CYP3A4-substrat.

Vaccination

Immunsuppressiva medel kan påverka vaccinationssvaret, och vaccination under behandling med Certican kan vara mindre effektivt. Användande av levande vacciner ska undvikas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling med Certican saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryo/foetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Certican ska endast ges till gravida kvinnor, om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. Kvinnor i fertil ålder ska tillrådas att använda effektiv antikonceptionell metod under behandling med Certican och upp till 8 veckor efter behandlingens slut.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i modersmjölk. Everolimus och/eller dess metaboliter utsöndrades snabbt i mjölk hos digivande råtta. Därför ska kvinnor som intar Certican inte amma.

Fertilitet

Det finns rapporter i litteraturen om reversibel azospermi och oligospermi hos patienter som behandlas med mTOR-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3). Risken för att everolimus orsakar infertilitet hos manliga och kvinnliga patienter är okänd. Infertilitet hos män samt sekundär amenorré har dock observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av biverkningsprofilen

Nedan angivna biverkningsfrekvenser baseras på rapporterad incidens vid analys av 12-månadersdata från multicenter, randomiserade, kontrollerade studier med Certican i kombination med calcineurinhämmare (CNI) och kortikosterioder hos vuxna transplanterade patienter. Alla studier utom två (inom njurtransplantation) inkluderade grupper utan Certican och CNI-baserad standardbehandling. Certican i kombination med ciklosporin studerades i fem studier på sammanlagt 2 497 njurtransplanterade patienter (inkluderar två studier som inte hade kontrollgrupper som var utan Certican) och i tre studier på sammanlagt 1 531 hjärttransplanterade patienter (ITT-populationer, se avsnitt 5.1).

Certican i kombination med takrolimus utvärderades i en studie som inkluderade 719 levertransplanterade patienter (ITT populationer, se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna är: infektioner, anemi, hyperlipidemi, debut av diabetes mellitus, sömnlöshet, huvudvärk, högt blodtryck, hosta, förstoppning, illamående, perifert ödem, försämrad sårhäkning (inklusive pleurautgjutning och perikardiell utgjutning).

Uppkomsten av biverkningar kan bero på den immunsuppressiva behandlingen (dvs intensitet samt duration). I studier där Certican kombinerades med ciklosporin observerades oftare förhöjda serumkreatinivärden hos patienter där Certican användes i kombination med standarddos av ciklosporin mikroemulsion än hos kontrollpatienter. Den totala biverkningsfrekvensen var lägre med minskad dos av ciklosporin mikroemulsion (se avsnitt 5.1).

Certicans säkerhetsprofil vid administrering tillsammans med reducerad dos av ciklosporin var liknande den profil som har beskrivits i de tre pivotala studierna, i vilka full dos av ciklosporin hade administrerats, förutom att höjningen av serumkreatinin var mindre frekvent och medel- och medianvärdena av serumkreatinin var lägre än i fas III-studierna.

b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabell 4 omfattar biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till Certican och som rapporterats i fas III-prövningar. Om inget annat anges har biverkningarna identifierats i fas III-studier genom en ökad förekomst hos Certican-behandlade patienter jämfört med patienter på standardbehandling utan Certican eller, om det är en känd biverkning av jämförelseläkemedlet MPA vid njur- och hjärttransplantation, så har de angivits med samma frekvens (se avsnitt 5.1). Där inget annat anges är biverkningsprofilen relativt samstämmig för samtliga transplantationsindikationer. Biverkningarna redovisas utifrån MedDRAs organsystemklasser.

Biverkningarna anges med frekvenser som definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4 Biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till Certican

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner (virala-, bakteriella, svampinfektioner), övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion (inklusive pneumoni) ¹ , urinvägsinfektion ²
	Vanliga	Sepsis, sårinfektion
Neoplasier:benigna, maligna och ospecificerade	Vanliga	Maligna eller ospecificerade tumörer, maligna och ospecificerade hudtumörer,
	Mindre vanliga	Lymfom/posttransplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTDL)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni, anemi/erytropeni, trombocytopeni ¹
	Vanliga	Pancytopeni, trombotiska mikroangiopatier (inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom)
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypogonadism hos män (testosteronreduktion, FSH- och LH-ökning)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperlipidemi (kolesterol och triglycerider), debut av diabetes mellitus, hypokalemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömnlöshet, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Mycket vanliga	Perikardiell utgjutning ³
	Vanliga	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni, venös tromboembolism
	Vanliga	Lymfocel ⁴ , näsblod, trombos i njurtransplantatet

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Pleural vätskeutgjutning ¹ , hosta ¹ , dyspné ¹
	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ⁵
Mag-tarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Pankreatit, stomatit/munsår, orofaryngeal smärta
Lever- och gallvägar	Mindre vanliga	Icke-infektiös hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Angioödem ⁶ , akne, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri ⁷ , renal tubulär nekros ⁷
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion, menstruationsrubbingar (inklusive amenorré och menorragi)
	Mindre vanliga	Ovariecystor
Allmänna symtom och/eller fynd vid administrerings-stället	Mycket vanliga	Perifert ödem, smärta, försämrad sårhäkning, feber
	Vanliga	Arrbräck
Undersökningar	Vanliga	Onormala leverenzymvärden ⁸

¹vanliga vid njur- och levertransplantation

²vanliga vid hjärt- och levertransplantation

³vid hjärttransplantation

⁴ vid njur- och hjärttransplantation

⁵den SMQ-baserade sökningen av ILD visar frekvensen i kliniska prövningar. Denna breda sökning inkluderar även fall orsakade av relaterade händelser, t.ex. infektioner. Den frekvens som anges här kommer från en medicinsk översyn av alla kända fall.

⁶huvudsakligen hos patienter som erhållit samtidig behandling med ACE-hämmare

⁷vid njurtransplantation

⁸förhöjt gamma-GT, ASAT, ALAT

c) Beskrivning av särskilda biverkningar

Prekliniska toxikologiska studier har visat att everolimus kan minska spermatogenesis, varför manlig infertilitet måste betraktas som en potentiell risk vid långvarig Certican-behandling. Det finns litteraturrapporter om reversibel azoospermi och oligospermi hos patienter som har behandlats med mTOR-hämmare.

I kontrollerade kliniska studier monitorerades totalt 3256 patienter som fick Certican i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under minst 1 år. Av dessa utvecklade totalt 3,1% maligniteter där 1,0% fick hudmaligniteter och 0,60% lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar.

Fall av interstitiell lungsjukdom indikerande intraparenkymal lunginflammation (pneumonit) och/eller fibros av icke-infektiös etiologi, några fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som erhållit rapamycin och dess derivat, inklusive Certican. I de flesta fall återgår tillståndet till det normala efter att Certican-behandlingen avbryts och/eller efter tillägg av glukokortikoider, men dödsfall har också inträffat.

d) Biverkningar som har rapporterats efter försäljningsgodkännande

Följande biverkningar har rapporterats efter försäljningsgodkännande av Certican i form av spontan- och litteraturrapporter. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att med säkerhet beräkna frekvensen. Dessa anges därför som ingen

känd frekvens. Biverkningarna anges utifrån MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5 Biverkningar från spontan- och litteraturreporter (ingen känd frekvens)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Leukocytoklastisk vaskulit, lymfödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Pulmonell alveolär proteinos
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Erythrodermi

Pediatrik population

Säkerhetsinformationen för barn och ungdomar baseras på 12-månadersdata vid njurtransplantation och 24-månadersdata vid levertransplantation (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I djurstudier visade everolimus en låg akut toxisk potential. Inga dödsfall eller allvarlig toxicitet observerades efter enstaka orala doser på upp till 2000 mg/kg (övre gräns) hos vare sig mus eller råttor.

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Ett enstaka fall av oavsiktligt intag av 1,5 mg everolimus till ett 2-årigt barn har inträffat. Inga ogynnsamma effekter observerades. Enstaka doser, upp till 25 mg, har administrerats till transplantations-patienter med acceptabel akut tolererbarhet.

Allmänt stödande åtgärder ska initieras vid alla fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva läkemedel.

ATC-kod: L04AA18

Verkningsmekanism

Everolimus, en hämmare av proliferationssignaler, förhindrar transplantatavstötning i allotransplantationsmodeller hos gnagare och i icke-humana primatmodeller. Den utövar sin immunsuppressiva effekt genom att hämma proliferation och följaktligen klonal expansion av antigenaktiverade T-celler, vilken styrs av T-cellspecifika interleukiner, t ex interleukin-2 och interleukin-15. Substansen hämmar ett intracellulärt signalsteg som utlöses vid bindning av dessa tillväxtfaktorer till respektive receptor på T-cellerna och som normalt leder till cellproliferation. Blockering av denna signal av everolimus leder till ett avstannande för cellerna i cellcykelns G₁-fas. På molekylär nivå bildar everolimus ett komplex med cytoplasmproteinet FKBP-12.

I närvaro av everolimus hämmas den tillväxtfaktor-stimulerade fosforyleringen av p70 S6-kinas. Eftersom fosforyleringen av p70 S6-kinas står under kontroll av FRAP (också benämnt m-TOR) tyder detta resultat på att everolimus-FKBP-12-komplexet binds till, och på så sätt interfererar med, FRAP-funktionen. FRAP är ett betydelsefullt reglerprotein som styr cellmetabolism, tillväxt och proliferation. Denna interferens med FRAP-funktionen förklarar avbrottet i cellcykeln som everolimus orsakar.

Everolimus har sålunda ett annat verkningssätt än ciklosporin. I prekliniska modeller av allogen-transplantation var kombinationen av everolimus och ciklosporin mer effektiv än läkemedlen var för sig.

Effekten av everolimus är inte begränsad till T-cellerna. Substansen hämmar tämligen generellt tillväxtfaktor-stimulerad proliferation av hematopoetiska såväl som icke-hematopoetiska celler, exempelvis vaskulära glattmuskelceller. Tillväxtfaktorstimulerad vaskulär glattmuskelcells-proliferation, utlöst genom skada på endotelcellerna och ledande till bildning av neointima, spelar en nyckelroll i patogenesen av kronisk rejektion. Prekliniska studier har påvisat hämning av neointimabildning i aorta i en allogen transplantationsmodell hos råtta.

Klinisk effekt och säkerhet

Njurtransplantation

Certican i fasta doser på 1,5 mg/dag och 3 mg/dag tillsammans med standarddos av ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider undersöktes i två fas III-studier hos vuxna *de novo* njurtransplanterade (B201 och B251). Mykofenolatmofetil (MMF) 1 g två gånger dagligen användes som jämförelseläkemedel.

Det primära sammansatta effektmåttet var behandlingssvikt (biopsi-bekräftad akut avstötning, transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av ingen uppföljning) vid 6 månader och transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av ingen uppföljning vid 12 månader.

Certican var, totalt sett, jämförbart med MMF vid non-inferiority-analys av dessa prövningar. Frekvensen av biopsibekräftad akut avstötning vid 6 månader i B201-studien var 21,6 %, 18,2 % samt 23,5 % för Certican 1,5 mg/dag, Certican 3 mg/dag respektive MMF-grupperna. I studie B251 var frekvenserna 17,1 %, 20,1 % samt 23,5 % för Certican 1,5 mg/dag, Certican 3 mg/dag respektive MMF-grupperna.

Minskad transplantatfunktion med förhöjda serumkreatinivärden observerades mer frekvent hos patienter med Certican i kombination med standarddos av ciklosporin för mikroemulsion än hos patienter som behandlats med MMF. Denna effekt anses bero på ökad ciklosporin-nefrotoxicitet. Analyser av farmakodynamiken vid olika läkemedelskoncentrationer visade att njurfunktionen inte försämrades vid minskad exponering för ciklosporin samtidigt som effekten kvarstod så länge dalvärdet av everolimus låg över 3 ng/ml. Detta bekräftades senare i två fas III-studier (A2306 och A2307 på 237 respektive 256 patienter) där effekt och säkerhet av Certican 1,5 mg och 3 mg per dag (initial dosering, fortsatt dosering baserad på dalvärdeskoncentrationen med mål ≥ 3 ng/ml) utvärderades i kombination med minskad exponering för ciklosporin. I båda studierna bevarades njurfunktionen utan att effekten försämrades. I dessa studier ingick emellertid ingen studiegrupp utan Certican.

I en randomiserad, öppen, kontrollerad, multicenter fas III-studie, A2309, randomiserades 833 *de novo* njurtransplanterade patienter till en av två alternativa Certican-regimer med olika doser i kombination med en sänkt dos av ciklosporin eller en standardregim med natriummykofenolat (MPA) och ciklosporin. Behandlingen pågick i 12 månader. Alla patienter fick induktionsterapi med basiliximab före transplantationen och på dag 4 efter transplantationen. Efter transplantationen gavs steroider vid behov.

Initialdosering i de båda Certican-grupperna var 1,5 mg respektive 3 mg per dag, uppdelat på två doseringstillfällen. Doseringen modifierades från dag 5 och framåt så att dalkoncentrationen av everolimus bibehölls på 3-8 ng/ml respektive 6-12 ng/ml. Dosen av natriummykofenolat var 1,44 g/dag. Ciklosporindosen anpassades så att ett dalkoncentrationsintervall enligt tabell 6 upprätthölls. De faktiskt uppmätta blodkoncentrationerna av everolimus och ciklosporin (C0 och C2) visas i tabell 7.

Även om regimen med den högre Certican-dosen var lika effektiv som den med lägre dos, var den totala säkerheten sämre och därför rekommenderas inte regimen med högre dos.

Rekommenderad regim för Certican är den med lägre dos (se avsnitt 4.2).

Tabell 6 Studie A2309: Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin

Målkoncentration för ciklosporin C0 (ng/ml)	månad 1	månad 2-3	månad 4-5	månad 6-12
Certican-grupper	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA-grupp	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabell 7 Studie A2309: Uppmätta dalkoncentrationer av ciklosporin och everolimus

Dalkoncentration (ng/ml)	Certican-grupper (ciklosporin i låg dos)				MPA (ciklosporin i standarddos)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	<i>C0</i>	<i>C2</i>	<i>C0</i>	<i>C2</i>	<i>C0</i>	<i>C2</i>
Ciklosporin						
dag 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
månad 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
månad 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
månad 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
månad 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
månad 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Mål C0 3-8)		(Mål C0 6-12)			
dag 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8			-
månad 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9			-
månad 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6			-
månad 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1			-
månad 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6			-
månad 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5			-

Siffrorna är genomsnittet ± SD av uppmätta värden, C0 = dalkoncentration, C2 = värdet 2 timmar efter dosering.

Det primära effektmåttet var ett sammansatt mått på behandlingssvikt (biopsibekräftad akut avstötning, transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av att uppföljning saknas). Resultatet visas i tabell 8.

Tabell 8 Studie A2309: Sammansatt och enskilda effektmått månad 6 och 12 (incidens i ITT-populationen)

	Certican 1,5 mg n=277 % (n)		Certican 3,0 mg n=279 % (n)		MPA 1,44 g n=277 % (n)	
	6 mån	12 mån	6 mån	12 mån	6 mån	12 mån
Sammanfattat effektmått (1:a kriterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Skillnad % (Certican - MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95 % CI	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	(-8,3; 4,4)	(-9,7; 4,3)	-	-
Enskilda effektmått (2:a kriterium)						
Behandlad BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Transplantatförlust	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Död	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Uppföljning saknas	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombinerade effektmått (2:a kriterium)						
Transplantatförlust/död	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Transplantatförlust/död/ uppföljning saknas	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

mån = månader, 1:a = primärt, 2:a = sekundärt, CI = konfidensintervall, marginal för non-inferiority var 10 %

Sammanfattat effektmått: behandlad (BPAR) biopsibekräftad akut avstötning, transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av att uppföljning saknas.

Förändrad njurfunktion, påvisat via beräkningar av glomerulär filtrationshastighet (GFR) med användning av MDRD, visas i tabell 9.

Proteinuri utvärderades vid planerade besök med teststicka för analys av U-protein/kreatinin (se tabell 10). Ett koncentrations-effektsamband sågs för proteinurinivå och dalkoncentration av everolimus, särskilt vid C_{min}-värden över 8 ng/ml.

De biverkningar som rapporterades oftare för rekommenderad Certican-regim (dvs. den med lägre dos), jämfört med kontrollgruppen som fick MPA, inkluderas i tabell 4. En lägre frekvens av virusinfektioner rapporterades för Certican-behandlade patienter, främst beroende på lägre rapporterad frekvens av CMV-infektion (0,7 % mot 5,95 %) och BK-virusinfektion (1,5 % mot 4,8 %).

Tabell 9 Studie A2309: Njurfunktion (MDRD-beräknad GFR) vid månad 12 (ITT-population)

	Certican 1,5 mg n=277	Certican 3,0 mg n=279	MPA 1,44 g n=277
Genomsnittlig GFR (ml/min/1,73 m ²) månad 12	54,6	51,3	52,2
Genomsnittlig skillnad (everolimus - MPA) 95 % CI	2,37 (-1,7; 6,4)	-0,89 (-5,0; 3,2)	- -

Imputering av GFR-värden som saknades för månad 12: transplantatförlust = 0; död eller ingen uppgift pga. att uppföljning av njurfunktionen saknas= LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: behandlingsslut (fram till månad 12)).

MDRD: modifiering av kost vid njursjukdom

Tabell 10 Studie A2309: Urinprotein/kreatinin-kvot

		Proteinurikategori (mg/mmol)			
Behandling		normal %(n) (<3,39)	mild %(n) (3,39-<33,9)	sub-nefrotisk %(n) (33,9-<339)	nefrotisk %(n) (>339)
Månad 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: Behandlingsslut (värdet månad 12 eller LOCF)

Hjärtransplantation

I en tvåårig fas III-studie (B253) jämfördes Certican 1,5 mg/dag och 3 mg/dag, i kombination med standarddoser av ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider, med azatioprin (AZA) 1-3 mg/kg/dag. Den primära slutmätningen var ett sammansatt effektmått av frekvens av akut avstötning \geq ISHLT grad 3A, akut avstötning med hemodynamisk påverkan, transplantatförlust, död eller uppföljningsförlust vid 6, 12 och 24 månader. Båda doserna av Certican var överlägsna AZA vid 6, 12 och 24 månader.

Frekvensen av biopsi-bekräftad akut avstötning ISHLT grad \geq 3A vid 6 månader var 27,8% för 1,5 mg/dag-gruppen, 19% för 3 mg/dag-gruppen respektive 41,6% för AZA-gruppen (p=0,003 för 1,5 mg jämfört med kontroll, <0,001 för 3 mg jämfört med kontroll).

Baserat på intravaskulära ultraljudsdata av koronarartärerna från en delpopulation i studien, var båda Certicandoserna signifikant mer effektiva än AZA för att förhindra transplantatvaskulopati (definierad som en ökning av intims maximala tjocklek från ursprungsvärdet \geq 0,5 mm för åtminstone ett matchat snitt), en viktig riskfaktor för sen transplantatförlust.

Förhöjda värden av serumkreatinin observerades mer frekvent hos patienter som hade behandlats med standarddos av ciklosporin mikroemulsion än hos patienter som behandlats med AZA. Dessa resultat indikerar att Certican ökar den ciklosporininducerade njurtoxiciteten.

Studie A2411 var en randomiserad, 12-månaders, öppen studie som jämförde Certican i kombination med reducerad dos av ciklosporin mikroemulsion samt kortikosteroider med mykofenolatmofetil (MMF) och standarddoser av ciklosporin mikroemulsion samt kortikosteroider hos *de novo* hjärtransplanterade patienter. Certican påbörjades vid dosen 1,5 mg/dag och dosen anpassades sedan för att bibehålla en dalkoncentration i blodet av everolimus mellan 3-8 ng/ml. MMF doseringen

påbörjades med 1500 mg två gånger dagligen. Ciklosporin mikroemulsion doser anpassades till följande dalkoncentration (ng/ml):

Tabell 11 Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin

Dalvärdet ciklosporin C ₀	månad 1	månad 2	månad 3-4	månad 5-6	månad 7-12
Certicangruppen	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-gruppen	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Faktiska blodkoncentrationer som uppmätts visas i tabell 12.

Tabell 12 A2411: Sammanfattande statistik för blodkoncentrationer* av ciklosporin (medelvärde ± SD)

	Certicangruppen (n=91)	MMF-gruppen (n=83)
Besök	C₀	C₀
dag 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
månad 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
månad 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
månad 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
månad 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
månad 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* dalkoncentrationer (C₀) i helblod

Förändringar i njurfunktion visas i tabell 13. Effekter resultat visas i tabell 14.

Tabell 13 A2411: Förändringar i kreatininclearance under studien (patienter med parade värden)

		Beräknat kreatininclearance (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Startvärdet Medelvärde (±SD)	Värdet vid en tidpunkt medelvärde(±SD)	Skillnad mellan grupperna medelvärde (95% CI)
månad 1	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	-7,3 (-18,1; 3,4)
månad 6	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	-5,0 (-13,6; 2,9)
månad 12	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	-1,8 (-11,2; 7,5)

* inkluderar patienter med värden både vid start och vid besök

Tabell 14 A2411: Effektrelaterade händelser (incidens i ITT-populationen)

Mätpunkt för effekt	Certican n=92	MMF n=84	Skillnad i antalet händelser medelvärde (95%CI)
Vid 6 månader			
Akut rejektion påvisad med biopsi \geq ISHLT grad 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Sammansatt effektmått*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
Vid 12 månader			
Akut rejektion påvisad med biopsi \geq ISHLT grad 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Sammansatt effektmått*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Död eller graft förlust/retransplantation	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Sammansatt effektmått: något av följande: - akut rejektion \geq grad 3A, akut rejektion med hemodynamisk påverkan, graftförlust, död eller att uppföljning av patienten saknas.

Studie A2310 var en fas III, multicenter, randomiserad, öppen studie där två behandlingsregimer med Certican och reducerad dos ciklosporin jämfördes mot en standardbehandling med mykofenolatmofetil (MMF) och ciklosporin under 24 månader. Användning av eventuell induktionsbehandling var center-specifik (icke-induktion, basiliximab eller thymoglobulin). Alla patienter fick kortikosteroider.

Startdosen i Certican-grupperna var 1,5 mg/dag respektive 3 mg/dag och justerades för att uppnå ett dalkoncentrationsintervall av everolimus på mellan 3-8 ng/ml respektive 6-12 ng/ml. MMF-dosen var 3 g/dag. Ciklosporindoserna anpassades till samma dalkoncentrationer som i studie A2411. Blodkoncentrationerna av everolimus och ciklosporin redovisas i tabell 15.

Studiearmen med den experimentellt högre Certican-dosen avbröts i förtid på grund av ett ökat antal dödsfall, som orsakades av infektioner och hjärt-kärlsjukdomar, vilka inträffade inom de första 90 dagarna efter randomiseringen.

Tabell 15 A2310: Uppmätta dalkoncentrationer av ciklosporin (CsA) och everolimus

Besök	Certican 1,5 mg/reducerad dos CsA n=279	MMF 3 g/standarddos CsA n=268	
	everolimus (C0 ng/ml)	ciklosporin (C0 ng/ml)	
dag 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
månad 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
månad 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
månad 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
månad 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
månad 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Siffrorna är medelvärde \pm (standardavvikelse) av uppmätta värden av C0=dalkoncentration

Effektresultat vid 12 månader visas i tabell 16.

Tabell 16 A2310: Incidens av effektmått utifrån behandlingsgrupp (ITT-population – analys vid 12 månader)

	Certican 1,5 mg n=279	MMF n=271
Effektmått	n (%)	n (%)
Primärt: sammansatt effektmått	99 (35,1)	91 (33,6)
- Akut rejektion associerat med hemodynamisk påverkan	11 (3,9)	7 (2,6)
- Akut rejektion påvisad med biopsi ISHLT \geq grad 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Död	22 (7,8)	13 (4,8)
- Graftförlust/retransplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
- Uppföljning av patienten saknas	9 (3,2)	10 (3,7)

Sammansatt effektmått: Akut rejektion påvisad med biopsi ISHLT \geq grad 3A, akut rejektion med hemodynamisk påverkan, graftförlust/retransplantation, död eller att uppföljning av patienten saknas.

Den högre dödligheten i Certican-gruppen i förhållande till MMF-gruppen var främst ett resultat av ett ökat antal dödsfall på grund av infektion under de första tre månaderna hos de Certican-patienter som fick induktion med thymoglobulin. En obalans i antalet dödsfall inom den subgrupp som fick thymoglobulin var särskilt tydlig hos patienter som var inlagda på sjukhus före transplantation och med LVAD (left ventricular assist device (se avsnitt 4.4).

Njurfunktionen under studie A2310, beräknad genom glomerulär filtrationshastighet (GFR) med användning av MDRD, var 5,5 ml/min/1,73 m² (97,5 % CI -10,9; -0,2) lägre för gruppen som fick 1,5 mg everolimus vid månad 12.

Denna skillnad observerades främst vid de studiecentra där de genomsnittliga ciklosporinkoncentrationerna var liknande under hela studieperioden hos de patienter som fick Certican och de som randomiserades till kontrollgruppen. Detta fynd understryker vikten av att minska ciklosporinkoncentrationen vid kombination med everolimus enligt tabellen nedan (se även avsnitt 4.2):

Tabell 17 Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin

Målkoncentration av ciklosporin C₀	månad 1	månad 2	månad 3-4	månad 5-6	månad 7-12
Certican-grupp	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-grupp	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Skillnaden berodde dessutom främst på en skillnad som utvecklades under den första månaden efter transplantation när patienten fortfarande har en instabil hemodynamisk situation, vilket skulle kunna påverka analysen av njurfunktionen. Därefter var minskningen i genomsnittlig GFR från månad 1 till månad 12 betydligt mindre i everolimus-gruppen jämfört med kontrollgruppen (-6,4 jämfört med -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteinuri, uttryckt som protein i urinen: kreatininnivåer som uppmätts i vissa urinprov tenderade att vara högre hos Certican-behandlade patienter. Sub-nefrotiska nivåer observerades hos 22 % av patienterna som fick Certican jämfört med de som fick MMF (8,6 %). Nefrotiska nivåer rapporterades också (0,8 %), vilket motsvarar två patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna hos de som fick 1,5 mg everolimus i studie A2310 överensstämmer med de som redovisas i tabell 4. En lägre frekvens av virusinfektioner rapporterades för patienter som behandlades med Certican, främst beroende på en lägre rapportering av CMV-infektioner jämfört med MMF (7,2 % jämfört med 19,4 %).

Levertransplantation

I en fas-III studie med vuxna levertransplanterade patienter (H2304) administrerades en reducerad dos av takrolimus med Certican 1,0 mg två gånger dagligen med påbörjad Certican-behandling cirka fyra veckor efter transplantationen, vilket jämfördes med en standarddos av takrolimus. Certican dosjusterades för att behålla en dalkoncentration av everolimus i blodet på 3-8 ng/ml i gruppen som fick Certican med reducerad dos av takrolimus. I denna grupp justerades takrolimusdosen vartefter för att uppnå en dalkoncentration på 3-5 ng/ml under 12 månader.

Endast 2,6% av deltagarna i studie H2304 var svarta, varför denna studie endast ger begränsad effekt- och säkerhetsdata för denna population (se avsnitt 4.2).

Sammantaget var incidensen av det sammansatta effektmåttet (tBPAR, transplantatförlust eller död) lägre i gruppen som fick Certican med reducerad dos av takrolimus (6,7%) jämfört med takrolimus i standarddos (9,7%) i 12-månadersanalysen och resultaten var likartade vid 24 månader (se tabell 18).

Resultaten för de enskilda komponenterna av det sammansatta effektmåttet visas i tabell 19.

Tabell 18 Studie H2304: Incidens av primärt effektmått enligt Kaplan-Meier (KM) (ITT-population- analys vid 12 och 24 månader)

	EVR+reducerad TAC n=245		TAC kontroll n=243	
	12 månader	24 månader	12 månader	24 månader
Antal fall av sammansatt effektmått (tBPAR*, transplantatförlust eller död) från randomisering till månad 12/24	16	24	23	29
KM-beräkning av incidensen av sammansatt effektmått (tBPAR*, transplantatförlust eller död) månad 12/24	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Skillnad i KM-beräkning (mot kontroll)	-3,0%	2,2%		
97,5% konfidensintervall för skillnaden	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%; 4,4%)		
P-värde vid Z-test (EVR+reducerad TAC – kontroll = 0) (no difference test)	0,230	0,452		
P-värde* vid Z-test (EVR+ reducerad TAC – kontroll ≥ 0,12) (non-inferiority test)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = behandlad biopsibekräftad akut avstötning

Tabell 19 Studie H2304: Incidens av sekundära effektmått (ITT-population- analys vid 12 och 24 månader)

Effektmått	EVR/reducerad TAC n=245 (%)	TAC kontroll n=243 (%)	Riskskillnad (95% konfidensintervall)	P-värde*
Transplantatförlust				
12 månader	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 månader	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
Döds fall				
12 månader	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 månader	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR¹				
12 månader	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 månader	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
tBPAR²				
12 månader	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 månader	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = biopsibekräftad akut avstötning; 2. tBPAR = behandlad biopsibekräftad akut avstötning

* Alla p-värden avser två-sidiga test med en signifikansnivå om 0,05.

En jämförelse mellan behandlingsgrupperna avseende förändring av eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] från tiden för randomisering (dag 30) till månad 12 och 24, visar en bättre njurfunktion för gruppen som fick Certican med reducerad takrolimusdos (se tabell 20).

Tabell 20 Studie H2304: eGFR (MDRD4) vid 12 och 24 månader (ITT-populationer – analys vid 12 och 24 månader)

Skillnad mot kontroll						
Behandling	n	LS medelvärde (SE)	LSM medelvärde (SE)	97.5 % konfidensintervall	P-värde (1)	P-värde (2)
EVR+reducerad TAC						
12 månader	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
24 månader	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC kontroll						
12 månader	243	-10,73 (1,54)				
24 månader	243	-14,60 (1,54)				

Minstakvadratmetoden (least squares), i medelvärde, med konfidensintervall på 97.5 %, p-värden från en ANCOVA-modell innefattande behandling och hepatit C-status som faktorer och utgångsvärdet av eGFR som kovariat.

P-värde (1): Non-inferiority test med NI-marginal = $-6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ med ensidig 0,0125-nivå.

P-värde (2): Superiority test med dubbelsidig 0,025-nivå.

Pediatrik population

Data för barn och ungdomar är inte tillräckliga för att rekommendera användning av Certican vid njurtransplantation (se avsnitt 4.2). Certican ska inte användas hos levertransplanterade pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

Njurtransplantation

Certican utvärderades hos pediatrika njurtransplanterade patienter (1-18 år, n=106) i en multicenter, randomiserad, öppen studie under 12 månader med två parallella grupper (1: 1); Certican i kombination med reducerad dos av takrolimus och utsättning av kortikosteroider 6 månader efter transplantation, jämfört med mykofenolatmofetil och standarddos av takrolimus. Effekten av Certican med reducerad dos av takrolimus och steroidutsättning var jämförbar med mykofenolatmofetil och standarddos av takrolimus, 9,6% (5/52) mot 5,6% (3/54), för det primära sammansatta effektmåttet av BPAR, transplantatförlust och död vid 12 månader. Samtliga händelser var BPAR och inga dödsfall eller transplantatförluster rapporterades. Extrapolering av data för Certican hos vuxna njurtransplanterade patienter till pediatrika data och data i litteraturen, visar att det primära sammansatta effektmåttet var lägre jämfört med det som observerats hos vuxna. Njurfunktionen, beräknad genom uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR), var numeriskt bättre för Certican jämfört med mykofenolatmofetil och standarddos av takrolimus. Skillnaden i medelvärdet av eGFR från randomisering till 12 månader mellan grupperna var $3,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Sammantaget avbröt 25% (13/52) av patienterna i Certican-gruppen behandlingen med studieläkemedlet, jämfört med 11% (6/54) i kontrollgruppen, på grund av biverkningar/infektioner. De flesta biverkningar/infektioner som ledde till att behandlingen avbröts i förtid, berodde på enskilda händelser och rapporterades inte hos fler än en patient. Ett fall av posttransplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) rapporterades.

Levertransplantation

Hos pediatrika levertransplanterade patienter (1 månad-18 år, n=56), som antingen fick en fullstor lever eller en tekniskt modifierad lever från en avliden eller levande donator, utvärderades Certican i kombination med reducerad dos av takrolimus eller ciklosporin i en multicenterstudie under 24 månader. Effektmåttet utgjordes av ett sammansatt effektmått (tBPAR, transplantatförlust och död vid 12 månader). Det primära sammansatta effektmåttet eller någon av dess komponenter inträffade hos två av 56 patienter. Inga dödsfall eller transplantatförluster rapporterades under 24 månaders behandling. En förbättring av njurfunktionen, mätt som en ökning av genomsnittlig beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR), från randomisering till 12 månader var $6,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$. En

förbättring av njurfunktionen observerades även vid 24 månader, med en ökning av genomsnittlig eGFR från utgångsvärdet med 4,5 ml/min/1,73m².

Hos pediatrika levertransplanterade patienter observerades ingen negativ påverkan på tillväxt eller pubertetsutveckling. Tre huvudsakliga säkerhetsproblem identifierades emellertid från analysen av säkerheten hos pediatrika levertransplantationspatienter jämfört med vuxna och publicerad litteratur: en hög andel som avbröt behandlingen med studieläkemedlet i förtid, allvarliga infektioner som ledde till sjukhusvistelse och PTLD. Incidensen för PTLD i gruppen 2-<18 år var högre, särskilt hos EBV-negativa barn under 2 år, jämfört med vuxna och i publicerad litteratur. Baserat på säkerhetsdata och nytta-riskprofil rekommenderas inte användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering erhöles maximal koncentration 1 till 2 timmar efter dosintag. Blodkoncentrationen är proportionell mot dosen i området 0,25 till 15 mg hos transplanterade patienter. Den relativa biotillgängligheten av den dispergerbara tabletten jämfört med tabletten är 0,90 (90 % CI 0,76 – 1,07) baserat på AUC-förhållandet.

Effekt av föda

C_{max} och AUC reduceras med 60 % respektive 16 % när tabletten ges i samband med en fettrik måltid. För att minimera denna variabilitet bör Certican konsekvent tas med eller utan föda.

Distribution

Blod/plasmaförhållandet av everolimus är koncentrationsberoende och varierar från 17 % till 73 % i intervallet 5 till 5000 ng/ml. Proteinbindningen i plasma är cirka 74 % hos friska försökspersoner och patienter med måttligt försämrad leverfunktion. Distributionsvolymen i slutfasen (V_z/F) hos stabila njurtransplanterade patienter är 342±107 liter.

Metabolism

Everolimus är ett substrat till CYP3A4 och P-glykoprotein. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Eliminering

Efter en enstaka radioaktivt märkt dos av Certican till transplanterade patienter, som fick ciklosporin, återfanns den största delen av radioaktiviteten (80%) i faeces och endast en mindre mängd (5%) i urinen. Oförändrat läkemedel kunde inte påvisas vare sig i urin eller feces.

Steady-state farmakokinetik

Farmakokinetiken var jämförbar för njur- och hjärttransplanterade patienter som fick everolimus två gånger dagligen samtidigt med ciklosporin mikroemulsion. Jämviktskoncentrationen (steady-state) uppnåddes vid dag 4 med en ackumulerad blodkoncentration som var två till tre gånger högre än den nivå som erhöles efter första dosen. T_{max} uppnås 1 till 2 timmar efter dosering. Vid dosen 0,75 mg respektive 1,5 mg två gånger dagligen ligger C_{max} på i genomsnitt 11,1 ± 4,6 respektive 20,3 ± 8,0 ng/ml och AUC i genomsnitt på 75 ± 31 respektive 131 ± 59 ng tim/ml. Lägsta blodkoncentrationen (C_{min}) före nästa dos låg i genomsnitt på 4,1 ± 2,1 respektive 7,1 ± 4,6 ng/ml vid en dosering av 0,75 respektive 1,5 mg två gånger dagligen. Everolimusexponeringen förändras ej med tiden under det första året efter transplantationen. C_{min} är signifikant korrelerad till AUC med en korrelationskoefficient som ligger mellan 0,86 och 0,94.

Baserat på en populationfarmakokinetisk analys är oralt clearance (CL/F) 8,8 l/tim (27% interpatientvariation) och den centrala distributionsvolymen (V_c/F) 110 l (36 % interpatientvariation).

Residualvariabilitet i blodkoncentrationer är 31 %. Halveringstiden för eliminationen är 28 ± 7 timmar.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

I jämförelse med AUC för everolimus hos patienter med normal leverfunktion, var genomsnittligt AUC hos 6 patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A) 1,6 gånger högre, i två oberoende studier med grupper om 8 och 9 patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) 2,1 respektive 3,3 gånger högre och hos 6 patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) 3,6 gånger högre. Genomsnittlig halveringstid var 52, 59 och 78 timmar vid lätt, måttlig respektive svår leverfunktionsnedsättning. Den förlängda halveringstiden fördröjer tiden till steady-statekoncentration för everolimus.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionsförsämring efter transplantationen (kreatininclearance intervall 11-107 ml/min) påverkade ej farmakokinetiken av everolimus.

Pediatrisk population

Fjorton de novo njurtransplanterade patienter (2-16 år) fick en startdos på $0,8 \text{ mg/m}^2$ (maximalt 1,5 mg) Certican dispergerbara tabletter två gånger dagligen i kombination med ciklosporin mikroemulsion. Doseringen justerades därefter individuellt med koncentrationsbestämning för att upprätthålla everolimus dalkoncentration $\geq 3 \text{ ng/ml}$ före dosering. Vid steady state var everolimus dalkoncentration $6,2 \pm 2,4 \text{ ng/ml}$, C_{max} $18,2 \pm 5,5 \text{ ng/ml}$ och AUC $118 \pm 28 \text{ ng}\cdot\text{tim/ml}$, vilket är jämförbart med vuxna som fick Certican med liknande pre-dos dalvärden. Steady-state CL/F var $7,1 \pm 1,7 \text{ l/tim/m}^2$ och halveringstiden för eliminationen var 30 ± 11 timmar hos barn.

Äldre

En begränsad minskning i everolimus orala clearance med 0,33 % per år beräknades hos vuxna (studerat åldersintervall var 16-70 år). Inga dosjusteringar anses vara nödvändiga.

Etnicitet

Grundat på populationskinetisk analys är oralt clearance (CL/F) i genomsnitt 20% högre hos svarta transplantationspatienter (se avsnitt 4.2).

Exponerings-respons samband

Medelvärde av everolimus dalvärde under de första 6 månaderna efter transplantation var relaterad till incidensen av biopsibekräftad akut avstötning och till trombocytopeni hos njur- och hjärttransplanterade patienter (se tabell 21).

Hos levertransplanterade patienter är sambandet mellan genomsnittlig dalkoncentration av everolimus och förekomsten av biopsibekräftad akut avstötning mindre väldefinierad. Någon korrelation mellan högre everolimusexponering och biverkningar som trombocytopeni har inte observerats (se tabell 21).

Tabell 21 Exponerings-respons samband för everolimus hos transplanterade patienter

Njurtransplantation					
Dalkoncentration (ng/ml)	≤3,4	3,5 – 4,5	4,6 – 5,7	5,8 – 7,7	7,8 – 15,0
Andel utan avstötning	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocytopeni (<100 x 10 ⁹ /l)	10%	9%	7%	14%	17%
Hjärttransplantation					
Dalkoncentration (ng/ml)	≤3,5	3,6 – 5,3	5,4 – 7,3	7,4 – 10,2	10,3 – 21,8
Andel utan avstötning	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocytopeni (<75 x 10 ⁹ /l)	5%	5%	6%	8%	9%
Levertransplantation					
Dalkoncentration (ng/ml)	≤3	3-8		≥8	
Andel utan behandlad BPAR	88%	98%		92%	
Trombocytopeni (≤75×10 ⁹ /l)	35%	13%		18%	

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degeneration av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi) och endast hos råttor påverkades lungorna (ökat antal alveolära makrofager) och ögonen (linsgrumlingar i främre suturlinjen).

Mindre njurförändringar sågs hos råttor (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Spontan förekommande bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råttor, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i mag-tarmkanalen hos smågrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycks förvärras av behandling med everolimus.

Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringskoncentrationer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller över, utom för fynden i råttor, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

Ciklosporin i kombination med everolimus gav högre systemisk exponering för everolimus och ökad toxicitet.

Inga nya målorgan noterades i råttor. Apor uppvisade hemorragi och arterit i flera organ.

I en fertilitetsstudie på råttor påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver.

Spermimotoiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket är inom det terapeutiska exponeringsintervallet och orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det finns bevis för att denna effekt är reversibel.

Fertiliteten hos honråttor påverkades inte, men everolimus går över i placenta och är toxiskt för befruktade ägg. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterade sig som mortalitet och minskad vikt hos fostret.

Frekvensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t ex ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råtta vid de högsta doserna motsvarande 8,6 och 0,3 gånger den kliniska exponeringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)
Magnesiumstearat (E470B)
Laktosmonohydrat
Hypromellos typ 2910
Krospovidon typ A
Vattenfri laktos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Termoformad aluminium/ polyamid/aluminium/ PVC blister
Förpackningar innehållande 50/60/100/250 tabletter för alla styrkor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg: 18698
0,5 mg: 18699
0,75 mg: 18702
1 mg: 18703

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.01.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 18.7.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.7.2020