

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

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

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg ali 1,0 mg everolimusa.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka tableta vsebuje 2, 4, 7 ali 9 mg laktoze monohidrata in 51, 74, 112 ali 149 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

Tablete so bele do rumenkaste, marmoriranega videza, okrogle in ploščate z zaobljenim robom.

0,25 mg (premer tablete 6 mm): z vtisnjenim napisom "C" na eni strani in "NVR" na drugi

0,5 mg (premer tablete 7 mm): z vtisnjenim napisom "CH" na eni strani in "NVR" na drugi

0,75 mg (premer tablete 8,5 mm): z vtisnjenim napisom "CL" na eni strani in "NVR" na drugi

1,0 mg (premer tablete 9 mm): z vtisnjenim napisom "CU" na eni strani in "NVR" na drugi

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Presaditev ledvice ali srca

Zdravilo Certican je indicirano za profilakso zavrnitve organov pri odraslih bolnikih z majhnim do zmernim imunološkim tveganjem, ki prejmejo alogeni presadek ledvice ali srca. Pri presaditvi ledvice ali srca je treba zdravilo Certican uporabljati v kombinaciji s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi.

Presaditev jeter

Zdravilo Certican je indicirano za profilakso zavrnitve organov pri odraslih bolnikih, ki prejmejo presadek jeter. Pri presaditvi jeter je treba zdravilo Certican uporabljati v kombinaciji s takrolimusom in kortikosteroidi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Certican smejo uvajati in vzdrževati le zdravniki, ki imajo izkušnje z imunosupresivno terapijo po presaditvi organa in, ki imajo možnost spremljanja koncentracij everolimusa v celotni krvi.

Odmerjanje

Odrasli

Za splošno populacijo bolnikov s presajeno ledvico ali srcem je priporočena shema z začetnim odmerkom 0,75 mg dvakrat na dan s sočasnim odmerjanjem ciklosporina, uvedena čimprej po presaditvi.

Za populacijo bolnikov s presajenimi jetri je priporočen odmerek 1,0 mg dvakrat na dan s sočasnim odmerjanjem takrolimusa, in sicer naj začetni odmerek prejmejo približno 4 tedne po presaditvi.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Certican, so lahko potrebne prilagoditve odmerka na osnovi doseženih koncentracij zdravila v krvi, prenašanja, odziva posameznega bolnika, sprememb sočasno uporabljenih zdravil in klinične situacije. Odmerek je mogoče prilagajati v 4-5-dnevnih presledkih (glejte *Spremljanje terapevtske koncentracije zdravila*).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki črne rase

Incidenca z biopsijo dokazanih epizod akutne zavrnitve organa je bila statistično značilno večja pri temnopoltih bolnikih po presaditvi ledvic kot pri pripadnikih drugih ras. Obstajajo omejeni podatki, ki kažejo, da je lahko pri temnopoltih bolnikih potreben večji odmerek zdravila Certican kot pri bolnikih drugih ras za doseganje podobne učinkovitosti (glejte poglavje 5.2). Trenutno so podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila preveč omejeni, da bi omogočili izdajo izrecnih priporočil za uporabo everolimusa pri temnopoltih bolnikih.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih po presaditvi ledvice ali po presaditvi jeter se zdravila Certican ne sme uporabljati. Varnost in učinkovitost zdravila Certican pri pediatričnih bolnikih po presaditvi srca nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene. Čeprav so podatki omejeni, lahko rečemo, da pri bolnikih, starih ≥ 65 -70 let, ni očitnih razlik v farmakokinetiki everolimusa (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z motenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter je treba skrbno spremljati najmanjše koncentracije everolimusa v celotni krvi. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razreda A po Child-Pughovi lestvici) je treba odmerek zmanjšati na približno dve tretjini običajnega odmerka, pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (razreda B po Child-Pughovi lestvici) približno na polovico običajnega odmerka, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razreda C po Child-Pughovi lestvici) pa na približno eno tretjino običajnega odmerka. Nadaljnja titracija odmerka mora temeljiti na spremljanju terapevtske koncentracije zdravila (glejte poglavje 5.2). V spodnji preglednici so prikazani znižani odmerki v vrednostih, ki so zaokrožene na najbližjo jakost tablete:

Preglednica 1

Znižanje odmerkov zdravila Certican pri bolnikih z jetrno okvaro

	normalno delovanje jeter	blaga jetrna okvara	zmerna jetrna okvara	huda jetrna okvara
--	---------------------------------	----------------------------	-----------------------------	---------------------------

		(Child-Pugh A)	(Child-Pugh B)	(Child-Pugh C)
presaditev ledvice ali srca	0,75 mg 2x/dan	0,5 mg 2x/dan	0,5 mg 2x/dan	0,25 mg 2x/dan
presaditev jeter	1 mg 2x/dan	0,75 mg 2x/dan	0,5 mg 2x/dan	0,5 mg 2x/dan

Spremljanje terapevtske koncentracije zdravila

Za doseganje ciljnih vrednosti najmanjših koncentracij ciklosporina ali takrolimusa je pri določanju koncentracije zdravila priporočena uporaba testnih metod z ustreznimi karakteristikami.

Zdravilo Certican ima nizek terapevtski indeks, zato je za vzdrževanje terapevtskega odziva v nekaterih primerih potrebno prilagoditi odmerjanje. Priporočeno je rutinsko spremljanje terapevtske koncentracije everolimusa v celotni krvi. Na podlagi analize učinkovitosti in varnosti zdravila glede na izpostavljenost zdravilu so ugotovili, da imajo bolniki z najmanjšimi koncentracijami everolimusa v celotni krvi $\geq 3,0$ ng/ml manjšo incidenco z biopsijo dokazane akutne zavrtnitve organa pri presaditvah ledvic, srca ali jeter v primerjavi z bolniki, pri katerih so najmanjše koncentracije pod 3,0 ng/ml. Priporočena zgornja meja terapevtskega območja je 8 ng/ml. Izpostavljenosti nad 12 ng/ml niso preučevali. Ti priporočeni razponi za everolimus temeljijo na kromatografskih metodah.

Spremljanje koncentracij everolimusa v krvi pri bolnikih z motenim delovanjem jeter pri sočasni uporabi močnih induktorjev in inhibitorjev CYP3A4 je še posebej pomembno, kadar bolnik preide z ene farmacevtske oblike na drugo in/ali pri znatnem zmanjšanju odmerjanja ciklosporina (glejte poglavje 4.5). Po uporabi tablet so lahko koncentracije everolimusa nekoliko nižje.

Idealno je, če prilagoditve odmerjanja zdravila Certican temeljijo na najmanjših koncentracijah, določenih > 4-5 dni po prejšnji spremembi odmerjanja. Ciklosporin medsebojno deluje z everolimusom, zato lahko koncentracije everolimusa upadejo, če se izpostavljenost ciklosporinu znatno zmanjša (t.j. najmanjša koncentracija < 50 ng/ml).

Pri bolnikih z okvaro jeter je najbolje, če se najnižje koncentracije gibljejo v zgornjem delu okvira izpostavljenosti 3-8 ng/ml.

Po začetku zdravljenja ali prilagajanju odmerka je treba meritve izvajati vsake 4 do 5 dni, dokler 2 zaporedni meritvi najnižje koncentracije ne pokažeta stabilne koncentracije everolimusa. To je potrebno zato, ker je zaradi daljšega razpolovnega časa pri bolnikih z okvaro jeter potrebno daljše obdobje, da se vzpostavi stanje dinamičnega ravnovesja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerka mora temeljiti na stabilnih vrednostih najnižjih koncentracij everolimusa.

Priporočila za odmerjanje ciklosporina pri presaditvi ledvice

Zdravila Certican se dolgoročno ne sme uporabljati skupaj s polnimi odmerki ciklosporina. Zmanjšanje izpostavljenosti ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico, zdravljenih z zdravilom Certican, izboljša delovanje ledvic. Na podlagi izkušenj, pridobljenih v študiji A2309, je treba začeti zmanjševati izpostavljenost ciklosporinu takoj po presaditvi, in sicer v okviru naslednjih priporočenih razponov najmanjših koncentracij v celotni krvi:

Preglednica 2: **Presaditev ledvice: priporočeni ciljni razponi najmanjših koncentracij ciklosporina v krvi**

Ciljna C ₀ ciklosporina (ng/ml)	1. mesec	2. do 3. mesec	4. do 5. mesec	6. do 12. mesec
skupine z zdravilom Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Izmerjene koncentracije C₀ in C₂ so prikazane v poglavju 5.1.)

Pred zmanjševanjem odmerka ciklosporina se je treba prepričati, da so najmanjše koncentracije everolimusa v celotni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja 3 ng/ml ali več.

O odmerjanju zdravila Certican pri najmanjših koncentracijah ciklosporina pod 50 ng/ml ali pri koncentracijah C₂ pod 350 ng/ml v vzdrževalni fazi so na voljo le omejeni podatki. Če bolnik slabo prenaša zmanjšanje izpostavljenosti ciklosporinu, je treba ponovno pretehtati nadaljnjo uporabo zdravila Certican.

Priporočila za odmerjanje ciklosporina pri presaditvi srca

Bolnikom s presajenim srcem, ki so v vzdrževalni fazi terapije, je treba odmerek ciklosporina zmanjšati, kolikor prenesejo, da se jim izboljša delovanje ledvic. Če ledvična okvara napreduje ali če je izračunani očistek kreatinina < 60 ml/min, je treba prilagoditi terapevtsko shemo. Pri bolnikih po presaditvi srca je mogoče odmerek ciklosporina prilagajati na podlagi najnižjih koncentracij ciklosporina v krvi. Glede izkušenj z znižanimi koncentracijami ciklosporina v krvi glejte poglavje 5.1.

Pri presaditvi srca imamo na voljo le omejene podatke glede odmerjanja zdravila Certican pri najmanjših koncentracijah ciklosporina 50-100 ng/ml po 12 mesecih.

Pred zmanjševanjem odmerka ciklosporina se je treba prepričati, da so najmanjše koncentracije everolimusa v celotni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja 3 ng/ml ali več.

Priporočila za odmerjanje takrolimusa pri presaditvi jeter

Bolnikom s presajenimi jetri je treba zmanjšati izpostavljenost takrolimusu, da bi čimbolj zmanjšali toksično delovanje kalcinevrina na ledvice. Odmerek takrolimusa je treba začeti zmanjševati približno 3 tedne po začetku sočasne uporabe z zdravilom Certican na podlagi ciljnih najnižjih koncentracij takrolimusa v krvi (C₀) od 3 do 5 ng/ml. V kontroliranih kliničnih študijah je bila popolna prekinitev prejemanja takrolimusa povezana s povečanim tveganjem za akutno zavrnitev presadka.

V kontroliranih kliničnih študijah niso preizkušali odmerjanja zdravila Certican skupaj s polnim odmerkom takrolimusa.

Način uporabe

Zdravilo Certican je namenjeno samo za peroralno uporabo.

Dnevni odmerek zdravila Certican mora biti vedno dan peroralno v dveh deljenih odmerkih, bodisi vedno s hrano bodisi vedno brez nje (glejte poglavje 5.2) in sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji ali s takrolimusom (glejte *Spremljanje terapevtske koncentracije zdravila*).

Tablete Certican naj bolnik pogoltne cele, s kozarcem vode in jih ne sme zdrobiti pred uporabo. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je na voljo zdravilo Certican disperzibilne tablete (glejte Povzetek glavnih značilnosti za zdravilo Certican disperzibilne tablete).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Certican je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za everolimus, sirolimus ali katerokoli od pomožnih snovi, navedenih v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vodenje imunosupresije

V kliničnih študijah so bolnikom dajali zdravilo Certican sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji, z baziliksimaabom ali s takrolimusom in s kortikosteroidi. Zdravila Certican v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi sredstvi, z izjemo zgoraj navedenih, niso zadostno raziskali.

Pri bolnikih z velikim imunološkim tveganjem zdravila Certican niso zadostno raziskali.

Kombinacija z uporabo indukcije s timoglobulinom

Pri sočasni uporabi indukcije s timoglobulinom (s kunčjim protitimocitnim globulinom) in sheme z zdravilom Certican/s ciklosporinom/s steroidi je potrebna izjemna previdnost. V klinični študiji z bolniki po presaditvi srca (študija A2310, glejte poglavje 5.1) so v podskupini bolnikov, ki so prejeli indukcijo s kunčjim protitimocitnim globulinom, v prvih treh mesecih po presaditvi opazili povečano pogostnost resnih okužb, vključno z infekcijami s smrtnim izidom.

Resne in oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Certican, obstaja povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske). Med navedene bolezni sodita z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multipla levkoencefalopatija (PML). Ti okužbi sta pogosto povezani z veliko celokupno imunosupresivno obremenitvijo in lahko povzročita resna ali smrtno nevarna stanja, na katera je treba pomisliti v diferencialni diagnostiki pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih pride do poslabšanja delovanja ledvic ali do nevroloških simptomov. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican, so poročali o okužbah s smrtnim izidom in o sepsi (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Certican so po presaditvi priporočali protimikrobno profilakso za pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) in proti citomegalovirusu (CMV), še posebej za bolnike, pri katerih je povečana nevarnost za oportunistične okužbe.

Motnje delovanja jeter

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter je priporočeno skrbno spremljanje najmanjših koncentracij everolimusa v celotni krvi (C₀) in prilagajanje odmerkov everolimusa (glejte poglavje 4.2).

Zaradi daljšega razpolovnega časa everolimusa pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2) je treba izvajati terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila po začetku zdravljenja ali po prilagajanju odmerka, dokler se koncentracija everolimusa ne ustali.

Medsebojno delovanje s peroralnimi substrati CYP3A4

Pri uporabi zdravila Certican v kombinaciji s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost zaradi možnosti, da pride do interakcij. Pri jemanju zdravila Certican skupaj s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (na primer s pimozidom, s terfenadinom, z astemizolom, s cisapridom, s kinidinom ali z derivati ergot alkaloidov) je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov, ki so

navedeni v podatkih o zdravilu posameznega peroralnega substrata CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Medsebojno delovanje z močnimi inhibitorji ali induktorji CYP3A4 in/ali P-glikoproteina (PgP)

Sočasna uporaba zdravila z močnimi inhibitorji CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin P-glikoproteina (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, ritonavirjem) lahko zviša ravni everolimusa v krvi in ni priporočljiva, razen če korist odtehta tveganje.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali PgP (npr. rifampicinom, rifabutinom, karbamazepinom, fenitoinom) ni priporočena, razen če korist odtehta tveganje.

Če se sočasni uporabi induktorjev ali inhibitorjev CYP3A4 in/ali PgP ni mogoče izogniti, je priporočljivo spremljanje najmanjših koncentracij everolimusa v polni krvi in klinične slike bolnika v obdobju njihove sočasne uporabe z everolimusom in po njihovi ukinitvi. Morda bo treba prilagoditi odmerek everolimusa (glejte poglavje 4.5).

Limfomi in druge maligne bolezni

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo imunosupresivnih zdravil, med katerimi je zdravilo Certican, je povečana nevarnost razvoja limfomov ali drugih malignih bolezni, posebej kože (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je absolutno tveganje bolj povezano s trajanjem in intenzivnostjo imunosupresije, kot z uporabo določenega zdravila. Bolnike je treba redno spremljati glede neoplazem kože in jim svetovati čim manj izpostavljanja UV svetlobi in sončni svetlobi ter uporabo ustreznih sredstev z zaščitnim faktorjem.

Hiperlipidemija

Uporaba zdravila Certican s ciklosporinom v mikroemulziji ali s takrolimusom pri bolnikih po presaditvi organa je bila združena s povečano vrednostjo holesterola in trigliceridov v serumu, zaradi česar je lahko potrebno zdravljenje. Bolnike, ki jemljejo zdravilo Certican, je treba spremljati glede hiperlipidemije in jih po potrebi zdraviti z zdravili za zmanjševanje vrednosti lipidov in z ustrezno prilagoditvijo prehrane (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z dokazano hiperlipidemijo je treba pred uvedbo imunosupresivne sheme, ki vključuje tudi zdravilo Certican, pretehtati razmerje tveganja proti koristim. Podobno je treba pri bolnikih s hudo, trdovratno hiperlipidemijo ponovno oceniti razmerje tveganj in koristi nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Certican.

Bolnike, ki dobivajo zaviralec reduktaze HMG-CoA in/ali fibrat, je treba spremljati glede možnega razvoja rhabdmiolize in drugih neželenih učinkov, ki so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za navedeno zdravilo(a) (glejte poglavje 4.5).

Angioedem

Zdravilo Certican povezujejo z razvojem angioedema. V večini od teh primerov so poročali o bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze.

Moteno delovanje ledvic, ki ga sprožita everolimus in zaviralec kalcinevrina

Pri bolnikih s presajeno ledvico ali srcem odmerjanje zdravila Certican skupaj s polnimi odmerki ciklosporina povečuje tveganje za moteno delovanje ledvic. Pri sočasni uporabi ciklosporina z zdravilom Certican je potrebno znižati odmerek ciklosporina, da ne bi prišlo do motenj v delovanju ledvic. Pri bolnikih z zvišano koncentracijo kreatinina v serumu je treba razmisliti o ustrezni prilagoditvi imunosupresijske sheme, še posebno o zmanjšanju odmerka ciklosporina.

V študiji presaditve jeter so ugotovili, da zdravilo Certican pri manjši izpostavljenosti takrolimusu ni poslabšalo ledvične funkcije v primerjavi s standardno izpostavljenostjo takrolimusu brez uporabe zdravila Certican.

Pri vseh bolnikih je priporočljivo redno spremljanje ledvične funkcije. Pri sočasni uporabi drugih zdravil, za katera je znano, da imajo negativen učinek na delovanje ledvic, je potrebna previdnost.

Proteinurija

Sočasna uporaba zdravila Certican z zaviralci kalcinevrina je pri prejemnikih presadka povzročala poslabšanje proteinurije. Tveganje se pri višjih koncentracijah everolimusu v krvi poveča.

Pri bolnikih s presajeno ledvico in blago proteinurijo v času vzdrževalnega imunosupresivnega zdravljenja, ki je vključevalo zdravljenje z zaviralci kalcinevrina, so poročali o poslabšanju proteinurije ob zamenjavi zaviralca kalcinevrina z zdravilom Certican. Po prekinitvi uporabe zdravila Certican in ponovni uvedbi zaviralca kalcinevrina so opazili reverzibilnost. Varnost in učinkovitost prehoda z zaviralcev kalcinevrina na zdravilo Certican pri takih bolnikih nista ugotovljeni.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Certican, je treba spremljati glede proteinurije.

Tromboza ledvičnega presadka

Poročali so o povečanem tveganju za arterijsko in vensko trombozo ledvic, ki vodi v izgubo presadka. Do tromboze je večinoma prišlo v prvih 30 dneh po presaditvi.

Zapleti pri celjenju ran

Tako kot drugi zaviralci mTOR lahko zdravilo Certican ovira celjenje, s čimer povečuje pogostnost zapletov po presaditvi, na primer dehiscenco rane, nabiranje tekočine in okužbo rane, zaradi česar je potrebna nadaljnja kirurška oskrba. Pri bolnikih s presajeno ledvico med takimi zapleti najpogosteje poročajo o limfokeli, do katere zna pogosteje priti pri bolnikih z višjim indeksom telesne mase. Pri bolnikih s presajenim srcem je povečana pogostnost perikardialnega in plevralnega izliva, pri bolnikih s presajenimi jetri pa je povečana pogostnost pooperacijske kile.

Trombotična mikroangiopatija/trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično uremični sindrom

Sočasna uporaba zdravila Certican in zaviralcev kalcinevrina lahko poveča tveganje za hemolitično uremični sindrom/trombotično trombocitopenično purpuro/trombotično mikroangiopatijo, ki jih sicer sproži uporaba zaviralcev kalcinevrina.

Cepljenje

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv na cepljenje. Cepljenje v času zdravljenja z imunosupresivi, vključno z everolimusom, je lahko manj učinkovito. Uporabi živih cepiv se je treba izogniti.

Intersticijska bolezen pljuč/neinfekcijska pljučnica

Na intersticijsko bolezen pljuč je treba posumiti pri bolnikih z izraženimi simptomi, ki so značilni za infekcijsko pljučnico, a brez odziva na antibiotično zdravljenje in pri katerih so bili infekcijski, neoplastični in drugi z zdravili nepovezani vzroki že izključeni z ustreznimi preiskavami. Pri zdravljenju z zdravilom Certican so poročali o primerih intersticijske bolezni

pljuč, ki je po prekinitvi uporabe zdravila Certican z zdravljenjem z glukokortikoidi ali brez njih praviloma izzvenela, v nekaj primerih pa je prišlo tudi do smrtnega izida (glejte poglavje 4.8).

Novonastala sladkorna bolezen

Pokazalo se je, da zdravilo Certican povečuje tveganje za pojav novonastale sladkorne bolezni po presaditvi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Certican, je treba skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Neplodnost pri moških

Obstajajo poročila iz literature, ki opisujejo reverzibilno azoospermijo in oligospermijo pri bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci mTOR. S predkliničnimi toksikološkimi študijami so dokazali, da everolimus lahko zmanjšuje spermatogenezo, zato je treba pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Certican upoštevati, da pri moških obstaja potencialno tveganje za neplodnost.

Tveganje za neprenašanje pomožnih snovi

Tablete Certican vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Everolimus presnavlja predvsem CYP3A4 v jetrih in do neke mere v črevesni steni in je substrat za ABC transporter/translokazo, P-glikoprotein (PgP). Zato lahko na absorpcijo in poznejše odstranjevanje sistemsko absorbiranega everolimusa vplivajo zdravila, ki vplivajo na CYP3A4 in/ali P-glikoprotein. Sočasno zdravljenje z močnimi inhibitorji in induktorji 3A4 ni priporočeno. Inhibitorji P-glikoproteina lahko zmanjšajo izstopanje everolimusa iz črevesnih celic in povečajo koncentracijo everolimusa v krvi. *In vitro* je bil everolimus kompetitiven inhibitor CYP3A4 in mešan zaviralec CYP2D6. Vse *in vivo* študije medsebojnega delovanja so opravili brez sočasne uporabe ciklosporina.

Preglednica 3 Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovine po vrsti interakcije	interakcija –sprememba geom. povpr. razmerja AUC/C _{max} everolimusa (okvir izmerjenih vrednosti)	priporočila glede sočasne uporabe
močni zaviralci CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑15,3-krat (okvir 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krat (okvir 2,6-7,0)	Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4/PgP ni priporočena, razen če korist odtehta tveganje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Ni raziskano. Predvidoma pride do velikega porasta koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

zmerni zaviralci CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑4,4-krat (okvir 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-krat (okvir 0,9-3,5)	Najnižje koncentracije everolimusa v polni krvi je treba spremljati v času sočasne uporabe zaviralcev CYP3A4/PgP in po prekinitvi njihove uporabe. Previdnost je potrebna, kadar se ne moremo izogniti sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4/PgP. Pozorno spremljajte bolnika glede neželenih učinkov in po potrebi prilagodite odmere everolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
imatinib	AUC ↑3,7-krat C_{max} ↑2,2-krat	
verapamil	AUC ↑3,5-krat (okvir 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-krat (okvir 1,3-3,8)	
ciklosporin peroralno	AUC ↑2,7-krat (okvir 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-krat (okvir 1,3-2,6)	
kanabidiol (zaviralec PgP)	AUC ↑ 2,5-krat C_{max} ↑ 2,5-krat	
flukonazol	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma poveča.	
diltiazem		
nikardipin		
dronedaron	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma poveča.	
amprenavir, fosamprenavir	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma poveča.	
sok grenivke ali druga živila, ki vplivajo na CYP3A4/PgP	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma poveča (učinek zelo variira).	Kombinaciji teh zdravil se je treba izogibati.
Močni in zmerni induktorji CYP3A4		
rifampicin	AUC ↓63 % (okvir 0-80 %) C_{max} ↓58 % (okvir 10-70 %)	Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 ni priporočena, razen če korist odtehta tveganje.
rifabutin	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma zmanjša.	
karbamazepin	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma zmanjša.	
fenitoin	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma zmanjša.	
fenobarbital	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma zmanjša.	Najnižje koncentracije everolimusa v polni krvi je treba spremljati v času

efavirenz, nevirapin	Ni raziskano. Izpostavljenost zdravilu se predvidoma zmanjša.	sočasne uporabe induktorjev CYP3A4 in po prekinitvi njihove uporabe.
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ni raziskano. Predvidoma pride do velikega zmanjšanja izpostavljenosti zdravilu.	V času zdravljenja z everolimusom se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko.

Zdravila, pri katerih everolimus vpliva na njihovo koncentracijo v plazmi:

Oktreotid

Pri sočasni uporabi everolimusa (10mg na dan) in depo oblike oktreotida je bilo geometrično povprečje C_{min} oktreotida 1,47-krat večje kot pri sočasni uporabi placeba.

Ciklosporin Zdravilo Certican je imelo klinično manj pomemben vpliv na farmakokinetiko ciklosporina pri bolnikih s presadki ledvic in srca, ki so prejeli ciklosporin v mikroemulziji.

Atorvastatin (substrat CYP3A4) in pravastatin (substrat PgP)

Dajanje enkratnega odmerka zdravila Certican zdravim osebam, bodisi z atorvastatinom bodisi s pravastatinom, ni vplivalo na farmakokinetiko atorvastatina, pravastatina in everolimusa niti na celotno biološko reaktivnost reduktaze HMG-CoA v plazmi v klinično pomembnem obsegu. Vendar teh rezultatov ni mogoče ekstrapolirati na druge inhibitorje reduktaze HMG-CoA. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega razvoja rhabdomiolize in drugih neželenih učinkov, opisanih v povzetkih glavnih značilnosti zdravila za inhibitorje reduktaze HMG-CoA.

Peroralni substrati CYP3A4

Glede na rezultate in vitro študij sistemska koncentracija, do katere pride po peroralnem odmerjanju 10 mg na dan, praktično ne more zavirati PgP, CYP3A4 in CYP2D6. Ni pa mogoče povsem izključiti zaviranja CYP3A4 in PgP v črevesu. Rezultati študije medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih so pokazali, da je sočasna uporaba everolimusa in peroralnega odmerka midazolama, ki je občutljiv predstavnik substratov CYP3A4, povzročila zvišanje C_{max} midazolama za 25 % in povečanje AUC midazolama za 30 %. Do tega je po vsej verjetnosti prišlo zato, ker je everolimus zaviral delovanje CYP3A4 v črevesu. Everolimus bi tako lahko vplival na biološko uporabnost sočasno uporabljenih peroralnih substratov CYP3A4, čeprav klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sistemsko apliciranih substratov CYP3A4 ni pričakovati. Pri jemanju everolimusa skupaj s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (na primer s pimozidom, s terfenadinom, z astemizolom, s cisapridom, s kinidinom ali z derivati ergot alkaloidov) je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov, ki so navedeni v podatkih o zdravilu posameznega peroralnega substrata CYP3A4.

Cepljenje

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv na cepljenje, zato je lahko cepljenje med zdravljenjem z zdravilom Certican manj učinkovito. Uporabi živih cepiv se je treba izogibati.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvajali samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Certican pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na razmnoževanje, med drugim tudi toksičnost za zarodek in plod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Certican se ne sme dajati nosečnicam, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcijske metode med jemanjem zdravila Certican in še do 8 tednov po prekinitvi zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se everolimus izloča v mleku pri človeku. V študijah na živalih everolimus in/ali njegovi presnovki hitro prehajajo v mleko doječih podgan. Zato ženske, ki jemljejo zdravilo Certican, ne smejo dojiti.

Plodnost

Obstajajo poročila iz literature, ki opisujejo reverzibilno azoospermijo in oligospermijo pri bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci mTOR (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.3). Zmožnost everolimusa za povzročanje neplodnosti pri bolnikih in bolnicah ni znana, vendar so opazili moško neplodnost in sekundarno amenorejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Certican nima vpliva ali ima znmamljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila zdravila

Spodaj navedene pogostnosti neželenih učinkov izhajajo iz analize 12-mesečne incidence dogodkov, o katerih so poročali v multicentričnih randomiziranih, kontroliranih študijah, v katerih so proučevali zdravilo Certican v kombinaciji z zaviralci kalcinevrina (CNI) in s kortikosteroidi pri odraslih prejemnikih presadkov. Vse študije razen dveh (pri prejemnikih ledvičnih presadkov) so vključevale tudi skupine bolnikov, ki niso prejemale zdravila Certican, pač pa standardno zdravljenje, ki je vključevalo zaviralce kalcinevrina. Zdravilo Certican v kombinaciji s ciklosporinom so proučevali v petih študijah z bolniki po presaditvi ledvice, ki jih je bilo skupno 2.497 (vključno z dvema študijama, v katerima ni bilo kontrolne skupine brez zdravila Certican), in v treh študijah z bolniki po presaditvi srca, ki jih je bilo skupno 1.531 (populacije z namenom zdravljenja - ITT populacije, glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Certican v kombinaciji s takrolimusom so preučevali v eni študiji, ki je vključevala 719 bolnikov po presaditvi jeter (populacija z namenom zdravljenja - ITT populacija, glejte poglavje 5.1).

Najbolj pogosti dogodki so: okužbe, anemija, hiperlipidemija, novonastala sladkorna bolezen, nespečnost, glavobol, hipertenzija, kašelj, obstipacija, navzea, periferni edemi, slabo celjenje (vključno s plevralnim in perikardialnim izlivom).

Pojavljanje neželenih dogodkov je lahko odvisno od režima imunosupresivnega zdravljenja (torej od intenzivnosti in trajanja imunosupresije). V študijah, v katerih so bolniki prejeli zdravilo Certican v kombinaciji s ciklosporinom, so opazili zvišane vrednosti serumskega kreatinina pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican v kombinaciji s polnim odmerkom ciklosporina v mikroemulziji, kot pri kontrolnih bolnikih. Pogostnost vseh

neželenih dogodkov je bila zmanjšana pri znižanem odmerku ciklosporina v mikroemulziji (glejte poglavje 5.1).

Varnostni profil zdravila Certican pri uporabi z znižanim odmerkom ciklosporina je bil podoben tistemu, ki so ga opisali v 3 ključnih študijah, v katerih so uporabljali poln odmerek ciklosporina, le da je bilo zvišanje koncentracije kreatinina v serumu manj pogosto in da so bile povprečne in mediane koncentracije kreatinina v serumu nižje kot v študijah faze III.

b) Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki zdravila, ki so morda ali verjetno povezani z zdravilom Certican, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih tretje faze. Kjer ni navedeno drugače, so ugotovili, da so te boleznine neželeni učinki zato, ker so se v študijah faze III pojavljale pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli standardno shemo zdravljenja brez zdravila Certican oziroma so se pojavljale enako pogosto, vendar je šlo za že znan neželeni učinek primerjalnega zdravila mikofenolne kisline v študijah pri presaditvah ledvice in srca (glejte poglavje 5.1). Kjer ni navedeno drugače, je pojavljanje neželenega učinka razmeroma podobno pri vseh indikacijah za presaditev. Preglednica je sestavljena v skladu s standardnimi organskimi sistemi MedDRA:

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnosti, ki so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 4: **Neželeni učinki zdravila, ki so morda ali verjetno povezani z zdravilom Certican**

Telesni sistem	Incidenca	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti pogosti	okužbe (virusne, bakterijske in glivične), okužbe zgornjih dihal, okužbe spodnjih dihal in pljuč (vključno s pljučnico) ¹ , okužbe sečil ² sepsa, okužba rane
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti občasni	maligni ali neopredeljeni tumorji, maligne in neopredeljene kožne neoplazme limfomi/posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti pogosti	levkopenija, anemija/eritropenija, trombocitopenija ¹ pancitopenija, trombotične mikroangiopatije (vključno z s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično uremičnim sindromom)
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem pri moških (testosteron znižan, FSH in LH zvišan)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hiperlipidemija (zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov), novonastala sladkorna bolezen, hipokaliemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
Srčne bolezni	zelo pogosti pogosti	perikardialni izliv ³ tahikardija
Žilne bolezni	zelo pogosti pogosti	hipertenzija, venski trombembolični dogodki limfokela ⁴ , krvavitev iz nosu, tromboza ledvičnega presadka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti občasni	plevralni izliv ¹ , kašelj ¹ , dispneja ¹ intersticijska bolezen pljuč ⁵

Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, diareja, navzea, bruhanje
	pogosti	pankreatitis, stomatitis/razjede v ustih, bolečine v ustih in žrelu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	neinfekcijski hepatitis, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	pogosti	angioedem ⁶ , akne, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, artralgiya
Bolezni sečil	pogosti	proteinurija ² , nekroza ledvičnih tubulov ⁷
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, menstrualne motnje (vključno z amenorejo in menoragijo)
	občasni	ciste na jajčnikih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	periferni edemi, bolečine, slabše celjenje, zvišana telesna temperatura
	pogosti	pooperacijska kila
Preiskave	pogosti	patološke vrednosti jetrnih encimov ⁸

¹ pogosti pri presaditvi ledvice in jeter

² pogosti pri presaditvi srca in jeter

³ pri presaditvi srca

⁴ pri presaditvi ledvice in srca

⁵ podatki o intersticijski bolezni pljuč, pridobljeni s standardno MedDRA poizvedbo (Standard MedDRA Queries, SMQ), kažejo pogostnost intersticijske bolezni pljučv kliničnih študijah. Ta široka poizvedba je vključevala tudi primere, v katerih so bili vzrok bolezni podobni dogodki, na primer okužbe. Kategorija pogostnosti, ki je navedena v preglednici, temelji na strokovnem pregledu znanih primerov.

⁶ večinoma pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze

⁷ pri presaditvi ledvice

⁸ zvišane vrednosti γ -GT, AST, ALT

c) Opis izbranih neželenih učinkov

V predkliničnih toksikoloških študijah se je pokazalo, da lahko everolimus zmanjša spermatogenezo, zato je pri dolgotrajni uporabi zdravila Certican treba pomisliti na potencialno tveganje za neplodnost pri moških. V literaturi obstajajo poročila o reverzibilni azoospermiji in oligospermiji pri bolnikih, ki jih zdravijo z zaviralci mTOR.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih, v katerih so spremljali skupno 3.256 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Certican v kombinaciji z drugimi imunosupresivi najmanj 1 leto, je pri skupaj 3,1 % prišlo do maligne bolezni, pri čemer je pri 1,0 % prišlo do kožnega raka in pri 0,60 % do limfoma ali limfoproliferativne motnje.

Pri bolnikih, ki so prejeli rapamicin in derivate, vključno z zdravilom Certican, je prišlo do primerov intersticijske bolezni pljuč z vnetjem znotraj parenhima (s pljučnico) in/ali s fibrozo neinfekcijskega izvora.

Večinoma je bolezen po ukinitvi zdravila Certican in/ali uvedbi glukokortikoidov izzvenela, vendar je v nekaj primerih prišlo tudi do smrtnega izida.

d) Neželeni učinki zdravila iz spontanih poročil v obdobju trženja zdravila

Neželeni učinki, ki temeljijo na izkušnjah z zdravilom Certican po njegovem prihodu na trg, izhajajo iz spontanih poročil in iz opisov primerov v literaturi. Ker so o teh neželenih učinkih poročali spontano iz populacije, katere velikosti ni mogoče zanesljivo določiti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti, ki je zato opredeljena kot neznana. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5 Neželeni učinki iz spontanih poročil in opisov v literaturi (pogostnost neznana)

Telesni sistem	Incidenca	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	pogostnost neznana	pomanjkanje železa
Žilne bolezni	pogostnost neznana	levkocitoklastični vaskulitis, limfedem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogostnost neznana	pljučna alveolarna proteinoza
Bolezni kože in podkožja	pogostnost neznana	eritrodermija

Pediatrična populacija

Informacije o varnosti pri otrocih in mladostnikih temeljijo na podatkih iz obdobja 36 mesecev pri pediatričnih bolnikih po presaditvi ledvic in iz obdobja 24 mesecev pri pediatričnih bolnikih po presaditvi jeter (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah na živalih je everolimus pokazal majhen potencial za akutno toksičnost. Po enkratnih peroralnih odmerkih po 2000 mg/kg (testiranje mejnih vrednosti), niti pri miših niti pri podganah niso ugotovili smrtnosti ali hude toksičnosti.

Poročil o izkušnjah s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh je zelo malo, gre za en sam primer nezgodnega zaužitja 1,5 mg everolimusa pri dvehletnem otroku, pri katerem niso opazili

nikakršnih neželenih učinkov. Bolnikom po presaditvi so dajali enkratne odmerke do 25 mg s sprejemljivim akutnim prenašanjem zdravila.

V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kinaze tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR), oznaka ATC: L04AH02.

Mehanizem delovanja

Everolimus, zaviralec signalov za proliferacijo, preprečuje zavračanje alogenih presadkov pri glodalskih in primatskih (z izjemo človeških) modelih alogene transplantacije. Svoj imunosupresivni učinek doseže z zaviranjem proliferacije in s tem klonskega razmnoževanja z antigenom aktiviranih celic T, ki ga spodbujajo za T celice specifični interlevkini, na primer interlevkin-2 in interlevkin-15. Everolimus zavira znotrajcelično signalno verigo, ki jo sproži vezava teh rastnih faktorjev celic T na njihove ustrezne receptorje in, ki normalno vodi do proliferacije celic. Blokada tega signala z everolimusom vodi do zaustavitve celic v fazi G₁ celičnega ciklusa.

Na molekularni ravni everolimus oblikuje kompleks s citoplazemsko beljakovino FKBP-12. V prisotnosti everolimusa je zavrt z rastnim faktorjem spodbujena fosforilacija kinaze p70 S6. Ker je fosforilacija kinaze p70 S6 pod nadzorom FRAP (ki se imenuje tudi m-TOR), je mogoče sklepati, da se kompleks everolimus-FKBP-12 veže na FRAP in tako ovira njegovo delovanje. FRAP je ključna regulacijska beljakovina, ki upravlja celično presnovo, rast in proliferacijo; onesposobitev funkcije FRAP tako razloži zaustavitev celičnega cikla, ki jo povzroči everolimus.

Everolimus ima torej drugačen način delovanja kot ciklosporin. V predkliničnih modelih alogene transplantacije je bila kombinacija everolimusa in ciklosporina učinkovitejša od samo ene od obeh spojin.

Učinek everolimusa ni omejen na T celice, ampak na splošno inhibira z rastnim faktorjem spodbujeno proliferacijo tako hematopoetskih kot nehematopoetskih celic, kot so gladke mišične celice v ožilju. Z rastnim faktorjem spodbujena proliferacija gladkih mišičnih celic ožilja, ki jo sproži poškodba endotelijskih celic, in ki povzroči nastajanje neointime, ima ključno vlogo v patogenezi kronične zavrnitve presadka. Predklinične študije z everolimusom so pokazale zavoro nastajanja neointime na alotransplantacijskem modelu podganje aorte.

Klinična učinkovitost in varnost

Presaditev ledvice

Zdravilo Certican v stalnih odmerkih po 1,5 mg/dan in 3 mg/dan v kombinaciji s standardnimi odmerki ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidi so raziskovali v dveh preskušanjih (B201 and B251) tretje faze pri odraslih bolnikih z *de-novo* ledvičnimi presadki.

Mofetilmikofenolat (MMF) v odmerku 1 g dvakrat na dan so uporabili kot primerjalno zdravilo. Sestavljeni skupni primarni cilji opazovanja so bili: neuspeh zdravljenja (z biopsijo dokazana akutna zavrnitev, izguba presadka, smrt ali izguba stika z bolnikom, ki je prenehal prihajati na preglede) po 6 mesecih in izguba presadka, smrt ali izguba stika z bolnikom, ki je

prenehal prihajati na preglede, po 12 mesecih. V celoti gledano, zdravilo Certican v teh preskušanjih ni bilo slabše od MMF. Incidenca z biopsijo dokazane akutne zavrnitve po 6 mesecih v študiji B201 je bila 21,6 %, 18,2 % oziroma 23,5 % v skupinah z zdravilom Certican v odmerku 1,5 mg/dan, zdravilom Certican v odmerku 3 mg/dan oziroma z MMF. V študiji B251 so bile incidence 17,1 %, 20,1 % oziroma 23,5 % za skupine z zdravilom Certican v odmerku 1,5 mg/dan, zdravilom Certican v odmerku 3 mg/dan oziroma z MMF.

Zmanjšanje funkcije alogenega presadka z zvišanim serumskim kreatininom so opažali pogostejše pri osebah, ki so prejemale zdravilo Certican v kombinaciji s polnim odmerkom ciklosporina v mikroemulziji, kot pri bolnikih z MMF. Ta učinek kaže na to, da zdravilo Certican povečuje nefrotoksičnost ciklosporina. Farmakodinamska analiza in koncentracije zdravila je pokazala, da se pri zmanjšani izpostavljenosti ciklosporinu delovanje ledvic ni prizadeto, pri čemer učinkovitost ostaja enaka, dokler se vzdržuje najmanjša koncentracija everolimusa v krvi nad 3 ng/ml. To zamisel so kasneje potrdili še v dveh nadaljnjih študijah faze III (A2306 in A2307 z vključenimi 237 oziroma 256 bolniki), v katerih so ovrednotili učinkovitost in varnost zdravila Certican v odmerkih 1,5 mg in 3 mg na dan (začetno odmerjanje, poznejše odmerjanje je temeljilo na ciljni najmanjši koncentraciji ≥ 3 ng/ml) v kombinaciji z zmanjšano izpostavljenostjo ciklosporinu. V obeh študijah je bilo delovanje ledvic ohranjeno, učinkovitosti pa pri tem ni bila manjša, vendar primerjalne skupine brez zdravila Certican v teh študijah ni bilo.

Multicentrična, randomizirana, odprta kontrolirana študija faze III z oznako A2309 je bila zaključena. V tej študiji so 833 bolnikov po *de-novo* presaditvi ledvice randomizirali v eno izmed dveh shem zdravljenja z zdravilom Certican, ki sta se razlikovali po višini odmerkov in bili kombinirani z zmanjšanim odmerjanjem ciklosporina oziroma v standardno shemo zdravljenja z natrijevim mikofenolatom in ciklosporinom. Bolnike so zdravili 12 mesecev. Vsi bolniki so pred presaditvijo in 4. dan po njej prejeli indukcijsko zdravljenje z baziliksimumom. Po presaditvi so prejemali steroidna zdravila, kot je bilo potrebno.

Začetni odmerki v obeh skupinah zdravljenih z zdravilom Certican so bili 1,5 mg na dan oziroma 3 mg na dan, razdeljeno na dva ločena odmerka. Od 5. dne dalje so odmerjanje spreminjali tako, da so ohranjali ciljne najmanjše koncentracije everolimusa v krvi 3-8 ng/ml oziroma 6-12 ng/ml. Odmerek natrijevega mikofenolata je bil 1,44 g na dan. Odmerke ciklosporina so prilagajali tako, da so ohranjali razpon ciljnih najmanjših koncentracij v krvi, kot je prikazano v preglednici 6. Dejanske izmerjene vrednosti koncentracij everolimusa in ciklosporina v krvi (C_0 in C_2) so prikazane v preglednici 7.

Čeprav je bila shema z višjimi odmerki zdravila Certican enako učinkovita kot shema z nižjimi odmerki, je bila varnost pri shemi z višjimi odmerki v celoti manjša, zato shema z višjimi odmerki ni priporočena.

Pri uporabi zdravila Certican je priporočena shema z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 6 Študija A2309: Ciljni razponi najmanjših koncentracij ciklosporina v krvi

Ciljna C_0 ciklosporina (ng/ml)	1. mesec	2. do 3. mesec	4. do 5. mesec	6. do 12. mesec
skupine z zdravilom Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
skupine z natrijevim mikofenolatom	200-300	100-250	100-250	100-250

Preglednica 7 Študija A2309: Izmerjene najmanjše koncentracije ciklosporina in everolimusa v krvi

Najmanjše koncentracije (ng/ml)	skupine z zdravilom Certican (nižji odmerki ciklosporina)				natrijev mikofenolat (standardni odmerki ciklosporina)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Ciklosporin	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
7. dan	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
1. mesec	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
3. mesec	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
6. mesec	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
9. mesec	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
12. mesec	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(ciljna C ₀ 3-8)		(ciljna C ₀ 6-12)			
7. dan	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
1. mesec	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
3. mesec	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
6. mesec	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
9. mesec	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
12. mesec	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	
številke predstavljajo povprečja ± standardno deviacijo izmerjenih vrednosti pri koncentraciji C ₀ = najmanjša koncentracija, C ₂ = vrednost 2 uri po odmerjanju.						
Vir: Dodatek 1: preglednice 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c						

Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bila sestavljena spremenljivka neuspelega zdravljenja (z biopsijo potrjena akutna zavrnitev, izguba presadka, smrt bolnika ali izguba stika z bolnikom, ki je prenehal prihajati na preglede). Izidi so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8 Študija A2309: Sestavljeni in posamezni cilji opazovanja glede učinkovitosti po 6 in po 12 mesecih (pojavnost v ITT populaciji)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		natrijev mikofenolat 1,44 g N=277 % (n)	
	6. mes	12. mes	6. mes	12. mes	6. mes	12. mes
sestavljani cilj opazovanja (primarni kriterij)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
odstotna razlika % (Certican – natrijev mikofenolat)	0,4 % (-6,2,	1,1 % (-6,1,	-1,9 % (-8,3,	-2,7 % (-9,7, 4,3)	-	-
95-odstotni IZ	6,9)	8,3)	4,4)		-	-
posamezni cilji opazovanja (sekundarni kriteriji)						
zdravljena BPAZ	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
izguba presadka	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
smrt bolnika	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
izguba stika z bolnikom	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
sestavljani cilji opazovanja (sekundarni kriteriji)						
izguba presadka / smrt bolnika	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
izguba presadka / smrt bolnika /	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)
izguba stika z bolnikom						

mes = mesec, IZ = interval zaupanja, meja za neinferiornost je bila 10 %

sestavljani cilj opazovanja: zdravljena z biopsijo potrjena akutna zavrnitev (BPAZ), izguba presadka, smrt ali izguba stika z bolnikom

Spremembe ledvične funkcije, izražene s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR), izračunano po formuli MDRD, so prikazane v preglednici 9.

Proteinurijo so ocenjevali na rednih obiskih s spot analizo razmerja proteinov in kreatinina v urinu (glejte preglednico 10). Vpliv koncentracije v povezavi s stopnjo proteinurije se je pokazal zlasti pri vrednostih najmanjših koncentracij everolimusa C_{min} nad 8 ng/ml.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pogosteje v skupini s priporočeno shemo z zdravilom Certican (s shemo z nižjimi odmerki) kot v kontrolni skupini z natrijevim mikofenolatom, so bili navedeni zgoraj (v preglednici 4). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican, so poročali o manjši pogostnosti virusnih okužb, predvsem zaradi manj pogostih poročil o okužbah s citomegalovirusom (0,7 % v primerjavi s 5,95 %) in o okužbah z virusi BK (1,5 % v primerjavi s 4,8 %).

Preglednica 9 Študija A2309: Ledvična funkcija (hitrost glomerulne filtracije (GFR) izračunana po formuli MDRD) po 12 mesecih (populacija ITT)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	natrijev mikofenolat 1,44 g N=277
12-mesečno povprečje GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
razlika povprečij (<i>everolimus – natrijev mikofenolat</i>) 95-odstotni IZ	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	- -

pripisovanje manjkajočih vrednosti za 12-mesečno GFR: izguba presadka = 0; smrt bolnika ali izguba stika z bolnikom za določanje ledvične funkcije = pristop LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: pripisovanje zadnje izmerjene vrednosti do konca zdravljenja (do konca 12. meseca)).

MDRD: študija Modification of Diet in Renal Disease – spreminjanje diete pri bolezni ledvic

Preglednica 10 Študija A2309: Razmerje proteinov in kreatinina v urinu

		stopnja proteinurije (mg/mmol)			
		ni proteinurij e %(n) (<3,39)	blaga %(n) (3,39-<33,9)	sub-nefrotska %(n) (33,9-<339)	nefrotska %(n) (>339)
po 12 mesecih (cilj opazovanja zdravljenja)	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)
	natrijev mikofenolat 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

(cilj opazovanja zdravljenja): vrednost po 12 mesecih ali pripisana zadnja izmerjena vrednost)

V 24-mesečni, randomizirani, multicentrični, odprti študiji z dvema študijskima skupinama (študija A2433) so 2.037 odraslih prejemnikov z majhnim imunološkim tveganjem v 24 urah po presaditvi ledvice randomizirali bodisi na prejemanje everolimusa in zaviralca kalcinevrina z zmanjšano izpostavljenostjo (skupina EVR+rCNI) ali na prejemanje mikofenolne kisline in zaviralca kalcinevrina s standardno izpostavljenostjo (skupina MPA+sCNI). V skupini EVR+rCNI je bilo začetno odmerjanje everolimusa 3 mg/dan (1,5 mg dvakrat na dan pri odmerjanju skupaj s takrolimusom) ali 1,5 mg/dan (0,75 mg dvakrat na dan pri odmerjanju skupaj s ciklosporinom). Pogostnosti pojavljanja vseh dogodkov za oceno učinkovitosti po 12 in po 24 mesecih so navedene v preglednici 11. Ugotovitve glede varnosti se ujemajo z že znanimi varnostnimi profili everolimusa, mikofenolne kisline, ciklosporina in takrolimusa. Pogostnosti virusnih okužb, kot so okužbe s citomegalovirusom ali virusom BK, so bile v skupini EVR+rCNI 28 (2,8 %) oziroma 59 (5,8 %), v skupini MPA+sCNI pa 137 (13,5 %) oziroma 104 (10,3 %).

Preglednica 11 Študija A2433: Incidence posameznih parametrov sestavljenega cilja opazovanja: primerjava med načini zdravljenja (podatki bolnikov za celotno analizo, full analysis set)

Cilji opazovan- ja glede učinkovi-	EVR+ rCNI N = 1022	MPA+ sCNI N = 1015	razlika (95- odstotni IZ)	vred- nost P	EVR+ rCNI N = 1022	MPA+ sCNI N = 1015	razlika (95- odstotni IZ)	vred- nost P
---	---------------------------------------	---------------------------------------	--	-------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	--	-------------------------

tosti	12. mesec				24. mesec			
eGFR < 50 ml/min/1,73 m ² ali tBPAR [#]	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (-1,4, 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (-0,3, 8,7)	0,067
tBPAR, izguba presadka ali smrt	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 (-1,6, 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (-4,6, 6,1)	0,782
tBPAR	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (-1,1, 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (-4,4, 5,8)	0,794
izguba presadka	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (-1,0, 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)	0,572
smrt	20 (2,0)	28 (2,8)	-0,8 (-2,2, 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	-0,5 (-2,7, 1,6)	0,634
izguba presadka ali smrt	51 (5)	54 (5,4)	-0,3 (-2,3,1,6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (-2,5, 2,6)	0,970
eGFR < 50 ml/min/1,73m ² #	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (-1,5, 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2, 9,2)	0,040

95-odstotni IZ in vrednost p za testiranje domneve, da med skupinama ni razlike ([EVR+rCNI] – [MPA+sCNI] = 0); podatki za z oznako # označen parameter izhajajo iz primerjave grobih incidenčnih stopenj, podatki za druge parametre pa izhajajo iz primerjave Kaplan-Meierjevih incidenčnih stopenj; tBPAR: z biopsijo dokazana zdravljena akutna zavrnitev (treated biopsy-proven acute rejection); IZ: interval zaupanja; eGFR: ocenjena hitrost glomerulne filtracije (estimated glomerular filtration rate); EVR: everolimus; MPA: mikofenolna kislina (mycophenolic acid); rCNI: zaviralec kalcinevrina z zmanjšano izpostavljenostjo (reduced-exposure calcineurin inhibitor); sCNI: zaviralec kalcinevrina s standardno izpostavljenostjo (standard-exposure calcineurin inhibitor)

Presaditev srca

V 3. fazi študije B253 pri bolnikih s presajenim srcem so raziskovali zdravilo Certican v obeh odmerkih, 1,5 mg/dan in 3 mg/dan v kombinaciji s standardnimi odmerki ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidi v primerjavi z azatioprinom (AZA) v odmerku 1-3 mg/kg/dan. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz incidence akutne zavrnitve, ki presega stopnjo 3A po ISHLT (Mednarodno združenje za presaditve srca in ledvic), akutne zavrnitve, povezane s hemodinamskimi motnjami, izgube presadka, bolnikove smrti ali izgube stika z bolnikom, ki je prenehal prihajati na preglede, pri 6, 12 in 24 mesecih. Oba odmerka zdravila Certican sta bila boljša od AZA pri 6, 12 in 24 mesecih. Incidenca z biopsijo dokazane akutne zavrnitve stopnje 3A po ISHLT v 6. mesecu je bila 27,8 pri skupini z 1,5 mg/dan, 19 % pri skupini s 3 mg/dan in 41,6 % pri skupini z AZA ($p = 0,003$ za 1,5 mg v primerjavi s kontrolno skupino, $p \leq 0,001$ za 3 mg v primerjavi s kontrolno skupino).

Na podlagi podatkov intravaskularnega ultrazvoka koronarnih arterij, dobljenih na podskupini proučevane populacije, sta bila oba odmerka zdravila Certican statistično značilno učinkovitejša od AZA pri preprečevanju vaskulopatije alogenega presadka (opredeljene kot zvečanje največje debeline intime za $\geq 0,5$ mm od izhodiščne vrednosti pri vsaj enem primerljivem rezu avtomatične pregledovalne sekvence [automated pullback sequence]), kar je pomemben dejavnik tveganja za dolgoročno izgubo presadka.

Zvišan serumski kreatinin so pogosteje opazili pri osebah, ki so uporabljale zdravilo Certican v kombinaciji s polnim odmerkom ciklosporina v mikroemulziji, kot pri bolnikih z AZA. Ti rezultati kažejo, da zdravilo Certican povečuje nefrotoksičnost ciklosporina.

Študija A2411 je bila randomizirana 12-mesečna odprta študija, v kateri so primerjali zdravilo Certican v kombinaciji z zmanjšanimi odmerki ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidi s shemo z mofetilmikofenolat (MMF) s standardnimi odmerki ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidi pri bolnikih po *de-novo* presaditvi srca. Začetni odmerek zdravila Certican je bil 1,5 mg/dan, nato so odmerek prilagajali tako, da so vzdrževali ciljne najmanjše koncentracije everolimusa v krvi med 3 in 8 ng/ml. Začetni odmerek MMF je bil 1500 mg dvakrat dnevno. Odmerke ciklosporina v mikroemulziji so prilagajali naslednjim ciljnim najmanjšim koncentracijam (ng/ml):

Preglednica 12 Ciljne najnižje koncentracije ciklosporina po posameznih mesecih zdravljenja

Ciljna vrednost ciklosporina C ₀	1. mesec	2. mesec	3. in 4. mesec	5. in 6. mesec	7. do 12. mesec
skupina s Certicanom	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
skupina z MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Dejanske izmerjene koncentracije v krvi so prikazane v preglednici 13.

Preglednica 13 Študija A2411: Povzetek statističnih podatkov o koncentracijah ciklosporina A* (povprečje ± SD)

	skupina s Certicanom (N=91)	skupina z MMF (N=83)
Pregled	C₀	C₀
4. dan	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
1. mesec	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
3. mesec	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
6. mesec	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
9. mesec	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
12. mesec	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* najmanjše koncentracije v celotni krvi (C₀)

Spremembe delovanja ledvic so prikazane v preglednici 14. Izidi glede učinkovitosti so prikazani v preglednici 15.

Preglednica 14 Študija A2411: Spremembe očistka kreatinina v času študije (bolniki s primerljivimi vrednostmi)

		ocenjen očistek kreatinina (po Cockcroft-Gaultovi enačbi)* v ml/min		
		izhodiščna vrednost povprečje (± SD)	vrednost dane meritve povprečje (± SD)	razlika med skupinama povprečje (95 % IZ)
1. mesec	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)
6. mesec	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)
12. mesec	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)
*vključuje bolnike z vrednostmi ob izhodišču in pri nadaljnjih pregledih				

Preglednica 15

Študija A2411: Pogostnost dogodkov glede učinkovitosti zdravljenja (incidence v ITT populaciji)

cilj opazovanja glede učinkovitosti	Certican n=92	MMF n=84	razlika med pogostnostmi povprečje (95 % IZ)
po 6 mesecih			
z biopsijo dokazana akutna zavrnitev stopnje ≥3A po ISHLT	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3, 4,7)
neuspeh zdravljenja iz različnih vzrokov*	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5, 5,2)
po 12 mesecih			
z biopsijo dokazana akutna zavrnitev stopnje ≥3A po ISHLT	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9, 6,1)
neuspeh zdravljenja iz različnih vzrokov*	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3, 5,2)
smrt ali izguba presadka/ponovna presaditev	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

* Neuspeh zdravljenja iz različnih vzrokov označuje katerokoli od naslednjih možnosti: akutno zavrnitev stopnje ≥3A, akutno zavrnitev s hemodinamsko ogroženostjo, izgubo presadka, smrt ali izgubo stika z bolnikom, ki je prenehal prihajati na preglede.

Študija A2310 je multicentrična, randomizirana, odprta študije faze III, v kateri so v obdobju 24 mesecev primerjali dve shemi, ki sta vključevali zdravilo Certican in znižano odmerjanje ciklosporina, s standardno shemo, ki je vključevala mofetilmikofenolat (MMF) in ciklosporin. Zdravljenje z indukcijo se je po posameznih centrih razlikovalo (na nekaterih niso zdravili z indukcijo, na drugih so uporabljali baziliksimab, na tretjih pa timoglobulin). Vsi bolniki so prejeli kortikosteroide.

V skupinah z zdravilom Certican so začeli z odmerki 1,5 mg/dan oziroma 3 mg/dan, nato pa so odmerjanje prilagajali ciljni najnižji koncentraciji everolimusa v krvi 3-8 ng/ml oziroma 6-12 ng/ml. Odmerek MMF je bil 3 g/dan. Odmerjanje ciklosporina so določali glede na iste ciljne najnižje koncentracije v krvi kot v študiji A2411. V preglednici 16 so prikazane koncentracije everolimusa in ciklosporina v krvi.

Vključevanje bolnikov v poskusno skupino z višjimi odmerki zdravila Certican so predčasno prekinili, ker je v tej skupini z večjo pogostnostjo prihajalo do smrti zaradi okužb in kardiovaskularnih bolezni, ki so se pojavljale v prvih 90 dneh po randomizaciji.

Preglednica 16 **Študija A2310: Izmerjene najnižje koncentracije ciklosporina (CsA) in everolimusa v krvi**

načrtovan obisk	Certican 1,5mg/znižan odmerek CsA N=279	MMF 3g /standarden odmerek CsA N=268
	everolimus (C ₀ ng/ml)	ciklosporin (C ₀ ng/ml)
4. dan	5,7 (4,6)	153 (103)
po 1 mesecu	5,2 (2,4)	247 (91)
po 3 mesecih	5,4 (2,6)	209 (86)
po 6 mesecih	5,7 (2,3)	151 (76)
po 9 mesecih	5,5 (2,2)	117 (77)
po 12 mesecih	5,4 (2,0)	102 (48)

navedene številke so povprečja (v oklepaju pa so standardne deviacije) izmerjenih vrednosti
C₀=najnižjih koncentracij

Izidi glede učinkovitosti po 12 mesecih so prikazani v preglednici 17.

Preglednica 17 **Študija A2310: Pogostnost posameznih ciljev opazovanja glede učinkovitosti po posameznih zdravljenih skupinah (ITT populacija - analiza po 12 mesecih zdravljenja)**

	Certican 1,5mg N=279	MMF N=271
cilj opazovanja glede učinkovitosti	n (%)	n (%)
primarni: sestavljen cilj opazovanja - neuspeh zdravljenja	99 (35,1)	91 (33,6)
- akutna zavrnitev v povezavi s hemodinamsko ogroženostjo (HDC)	11 (3,9)	7 (2,6)
- z biopsijo dokazana akutna zavrnitev stopnje ≥3A po ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- smrt	22 (7,8)	13 (4,8)
- izguba presadka/ponovna presaditev	4 (1,4)	5 (1,8)
- izguba stika z bolnikom	9 (3,2)	10 (3,7)

Sestavljen cilj opazovanja - neuspeh zdravljenja: epizode z biopsijo dokazane akutne zavrnitve stopnje ≥3A po ISHLT, akutna zavrnitev v povezavi s hemodinamsko ogroženostjo, izguba presadka/ponovna presaditev, smrt ali izguba stika z bolnikom, ki preneha prihajati na preglede.

Do višje stopnje smrtnosti v skupini z zdravilom Certican v primerjavi s skupino z MMF je prišlo predvsem zaradi bolj pogostih smrti zaradi okužb v prvih treh mesecih pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Certican in z indukcijo s timoglobulinom. Neravnovesje glede števila smrti v podskupini s timoglobulinom je bilo še posebno izrazito pri bolnikih, ki so bili hospitalizirani pred presaditvijo in so imeli mehansko podporo levega prekata (glejte poglavje 4.4)

Delovanje ledvic v poteku študije A2310, izraženo s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR), izračunano po formuli MDRD, je bilo v skupini z odmerkom 1,5 mg everolimusa po 12 mesecih za 5,5 ml/min/1,73m² (97,5-odstotni IZ -10,9 - 0,2) manjše.

Navedeno razliko so opazili predvsem v tistih centrih, v katerih je povprečna koncentracija ciklosporina ostajala približno enaka v celotnem poteku študije, in sicer pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican in pri tistih, ki so bili randomizirani v kontrolno skupino. Ta ugotovitev poudarja pomen zniževanja koncentracije ciklosporina pri kombinirani uporabi z everolimusom, kot je prikazano v preglednici 18 (glejte tudi poglavje 4.2).

Preglednica 18 Ciljne najnižje koncentracije ciklosporina po posameznih mesecih zdravljenja

ciljna koncentracija ciklosporina C₀	1. mesec	2. mesec	3. in 4. mesec	5. in 6. mesec	7. do 12. mesec
skupina z zdravilom Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
skupina z MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Poleg tega je razliko povzročala predvsem razlika, do katere pride v prvem mesecu po presaditvi, ko je hemodinamsko stanje bolnikov še nestabilno, kar lahko begajoče vpliva na analizo delovanja ledvic. Kasnejše zmanjšanje povprečne hitrosti glomerulne filtracije od konca 1. do konca 12. meseca je statistično značilno manjše v skupini z everolimusom v primerjavi s kontrolno skupino (-6,4 v primerjavi z -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteinurija, izražena s količino proteinov v urinu: koncentracija kreatinina, ki so jo izmerili v enkratnih vzorcih urina, je bila nekoliko višja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican. Subnefrotske vrednosti so opazili pri 22 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Certican, v primerjavi 8,6 % bolnikov, ki so prejeli MMF. Poročali so tudi o nefrotskih vrednostih (pri 0,8 % bolnikov), kar pomeni po 2 bolnika v vsaki od zdravljenih skupin (glejte poglavje 4.4).

V študiji A2310 se neželeni učinki v skupini z odmerkom 1,5 mg everolimusa ujemajo z neželenimi učinki, ki so navedeni v preglednici 4. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Certican, so poročali o manjši pogostnosti virusnih okužb, predvsem zaradi manjšega odstotka poročil o okužbah z virusom CMV v primerjavi s skupino z MMF (7,2 % v primerjavi z 19,4 %).

Presaditev jeter

V 3. fazi študije pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri (H2304) so bolniki prejeli takrolimus v odmerkih za zmanjšano izpostavljenost in zdravilo Certican v začetnem odmerku 1,0 mg dvakrat na dan, pri čemer so jim začeli odmerjati zdravilo Certican 4 tedne po presaditvi, zdravljenje pa so primerjali s standardno izpostavljenostjo takrolimusu. V skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Certican in takrolimus z manjšo izpostavljenostjo, so s prilagajanjem odmerkov zdravila Certican vzdrževali ciljne najnižje koncentracije everolimusa v krvi 3-8 ng/ml. V isti skupini so nato prilagodili še odmerke takrolimusa, tako da so v obdobju 12 mesecev dosegali ciljne najnižje koncentracije 3-5 ng/ml v krvi.

V študiji H2304 je bilo samo 2,6 % preiskovancev črne rase, zato so s to študijo pridobili le malo podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila pri tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Po rezultatih analize po 12 mesecih je bila pogostnost sestavljenega cilja opazovanja (zdravljene z biopsijo dokazane akutne zavrnitve, izgube presadka ali smrti) manjša v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Certican in takrolimus z manjšo izpostavljenostjo (6,7 %) v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov, ki so prejeli takrolimus (9,7 %) (glejte preglednico 19).

Rezultati za posamezne postavke sestavljenega cilja opazovanja so prikazani v preglednici 20.

Preglednica 19: Študija H2304: Primerjava pogostnosti dogodkov primarnega cilja opazovanja s Kaplan Meierjevo metodo pri obeh zdravljenih skupinah (ITT populacija - analiza po 12 in 24 mesecih zdravljenja)

statistika	everolimus +zmanjšana izpostavljenost takrolimusu N=245		kontrolna skupina s takrolimusom N=243	
	po 12 mesecih	po 24 mesecih	po 12 mesecih	po 24 mesecih
število dogodkov sestavljenega neuspeha zdravljenja (zdravljena z biopsijo dokazana akutna zavrnitev, izguba presadka ali smrt) od randomizacije do konca 12./24. meseca	16	24	23	29
Kaplan Meierjeva ocena pogostnosti neuspeha zdravljenja iz različnih vzrokov (z biopsijo dokazana zdravljena akutna zavrnitev, izguba presadka ali smrt) po 12/24 mesecih	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
razlika ocen po Kaplan Meierjevi metodi (v primerjavi s kontrolno skupino)	-3,0%	2,2%		
97,5-odstotni IZ za razliko	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
vrednost P za test Z (everolimus+zmanjšana izpostavljenost takrolimusu - kontrolna skupina = 0) (test za ničelno razliko)	0,230	0,452		
vrednost P* za test Z (everolimus+zmanjšana izpostavljenost takrolimusu - kontrolna skupina $\geq 0,12$) (test neinferiornosti)	<0,001	<0,001		

Preglednica 20: Študija H2304: Primerjava pogostnosti dogodkov sekundarnih ciljev opazovanja pri obeh zdravljenih skupinah (ITT populacija - analiza po 12 in 24 mesecih zdravljenja)

cilji opazovanja glede učinkovitosti	everolimus/zmanjšana izpostavljenost takrolimusu N=245 n (%)	kontrolna skupina s takrolimusom N=243 n (%)	razlika tveganj (95% IZ)	vrednost P*
izguba presadka				
po 12 mesecih	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
po 24 mesecih	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
smrt				
po 12 mesecih	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
po 24 mesecih	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR¹				
po 12 mesecih	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
po 24 mesecih	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR²				
po 12 mesecih	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
po 24 mesecih	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

1. BPAR = z biopsijo dokazana akutna zavrnitev (angl. biopsy proven acute rejection); 2. tBPAR = z biopsijo dokazana zdravljen akutna zavrnitev (angl. treated biopsy proven acute rejection)

* vse vrednosti p so za dvosmerni test in pri stopnji značilnosti primerjave 0,05

Primerjava zdravljenih skupin glede spremembe ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (oGFR), izračunano po formuli MDRD4, [ml/min/1,73 m²] od randomizacije (30. dan) do konca 12. oziroma 24. meseca je pokazala, da je bila ledvična funkcija boljša v skupini bolnikov z zdravilom Certican in zmanjšano izpostavljenostjo takrolimusu (glejte preglednico 21).

Preglednica 21: **Študija H2304: Primerjava ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (oGFR po formuli MDRD 4) po 12 mesecih (ITT populacija - analiza po 12 in 24 mesecih zdravljenja)**

razlika v primerjavi s kontrolno skupino						
zdravljenje	N	povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (standardna napaka)	97,5% IZ	vrednost P (1)	vrednost P (2)
everolimus in zmanjšana izpostavljenost takrolimusu						

po 12 mesecih	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3.74, 13.27)	<0.001	<0.001
po 24 mesecih	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1.9, 11.42)	<0.0001	0.0018
kontrolna skupina s takrolimusom						
po 12 mesecih	243	-10,73 (1,54)				
po 24 mesecih	243	-14,60 (1,54)				

povprečje najmanjših kvadratov, 97,5-odstotni interval zaupanja in vrednosti P so iz modela analize kovariance ANCOVA, v katero sta zdravljenje in stanje okuženosti z virusom hepatitisa C (HCV) vključena kot dejavnika, izhodiščna vrednost ocenjene hitrosti glomerulne filtracije pa kot sopspremenljivka.

vrednost P (1): za test neinferiornosti z mejo za neinferiornost -6 ml/min/1,73 m² pri stopnji značilnosti 0,0125 za enosmerni test

vrednost P (2): test superiornosti pri stopnji značilnosti 0,025 za dvosmerni test

24-mesečno, multicentrično, odprto, randomizirano, kontrolirano študijo H2307 so izvajali pri odraslih prejemnikih jeter živega darovalca (living donor liver transplant, LDLT), pri katerih so prejemanje everolimusa v kombinaciji s takrolimusom z manjšo izpostavljenostjo (skupina EVR+rTAC) primerjali s prejetjem takrolimusa s standardno izpostavljenostjo (skupina sTAC), da bi dokazali primerljivo učinkovitost glede na sestavljene spremenljivke neuspeha zdravljenja (z biopsijo dokazana zdravljenja akutna zavrnitev - tBPAR, izguba presadka ali smrt) in najmanj primerljivo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (eGFR). Pri preiskovancih v skupini EVR+rTAC so ves čas študije vzdrževali priporočeno koncentracijo zdravila v polni krvi pred jutranjim odmerkom (C-0h) z najmanjšo izpostavljenostjo od 3 do 8 ng/ml. Za skupino sTAC je bil izbran ciljni razpon koncentracije takrolimusa od 3 do 5 ng/ml v kombinaciji z everolimusom. Tak pristop podpirajo 12-mesečni podatki iz študije H2304. V tej študiji je bila večina bolnikov (N=223, 78,5 %) azijskega porekla. 284 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi v skupino EVR+rTAC (N = 142) ali v skupino sTAC (N = 142). Kaplan-Meierjeve ocene pogostnosti pojavljanja dogodkov primarne sestavljene spremenljivke neuspeha zdravljenja (tBPAR, izguba presadka ali smrt) po 12 in po 24 mesecih so bile primerljive med skupino EVR+rTAC in kontrolno skupino sTAC. Ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) je bila po 12 mesecih izboljšana in se je dosledno ohranjala do 24. meseca. Neželeni učinki pri skupini EVR+rTAC v študiji H2307 se ujemajo z varnostnimi izsledki iz ključnih študij, ki so navedeni v poglavju "Neželeni učinki".

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih po presaditvi ledvice ali po presaditvi jeter se zdravilo Certican ne sme uporabljati. Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s pediatričnimi bolniki po presaditvi srca (glejte poglavje 4.2).

Pri pediatričnih prejemnikih alogenega ledvičnega presadka (starih 1-18 let; n=106) so zdravilo Certican ocenjevali v 12-mesečni študiji s 24 meseci dodatnega spremljanja bolnikov. V tej multicentrični, randomizirani, odprti študiji z dvema vzporednima skupinama (1:1) so ocenjevali uporabo zdravila Certican v kombinaciji z zmanjšano izpostavljenostjo takrolimusu in ukinitvijo kortikosteroidov 6 mesecev po presaditvi v primerjavi z mofetilmikofenolatom s standardnim odmerjanjem takrolimusa. Po 12 mesecih je bila učinkovitost zdravila Certican v kombinaciji z zmanjšano izpostavljenostjo takrolimusu in ukinitvijo kortikosteroidov primerljiva z učinkovitostjo mofetilmikofenolata s standardnim odmerjanjem takrolimusa: [9,6% (5/52) v primerjavi s 5,6 % (3/54)] bolnikov je doseglo opazovani dogodek primarnega sestavljenega cilja opazovanja neuspeha zdravljenja

(*composite efficacy failure*, CEF), ki so ga sestavljale z biopsijo dokazana akutna zavrnitev presadka, izguba presadka in smrt. Vsi dogodki, ki so se zgodili, so bili z biopsijo dokazana akutna zavrnitev presadka, do smrti ali izgube presadka ni prišlo pri nobenem bolniku. Po 36 mesecih spremljanja je bila stopnja sestavljenega cilja opazovanja neuspeha zdravljenja v obeh študijskih skupinah podobna, medtem ko je do z biopsijo dokazane zdravljene akutne zavrnitve presadka prišlo pri petih bolnikih v vsaki od skupin. O izgubi presadka so poročali pri enem bolniku (2,1 %) v skupini, ki je prejela zdravilo Certican in takrolimus z manjšo izpostavljenostjo, v primerjavi z dvema bolnikoma (3,8 %) v skupini, ki je prejela mofetilmikofenolat s standardnim odmerjanjem takrolimusa. O smrtnih primerih v času študije niso poročali. Ekstrapolacija podatkov odraslih prejemnikov ledvičnega presadka, ki so prejeli zdravilo Certican, na podatke iz pediatrične študije z zdravilom Certican in podatki iz literature kažejo, da bi opazovani dogodek sestavljenega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti dosegel manjši delež pediatričnih bolnikov kot pri odraslih. Ledvična funkcija, izračunana na osnovi ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (oGFR), je bila primerljiva med obema študijskima skupinama.

Skupno je študijsko zdravljenje zaradi neželenega dogodka oziroma okužb prekinilo 35 % (18/52) bolnikov v skupini z zdravilom Certican in 17 % (9/54) bolnikov v kontrolni skupini. Pri neželenih dogodkih oziroma okužbah, zaradi katerih je bilo potrebno predčasno prekiniti zdravljenje s študijskim zdravilom, je šlo večinoma za enkratne dogodke in o njih niso poročali pri več kot enem bolniku. V skupini z zdravilom Certican in zmanjšano izpostavljenostjo takrolimusu so pri dveh bolnikih poročali o posttransplantacijski limfoproliferativni bolezni, pri enem bolniku pa o hepatocelularnem karcinomu.

Pri pediatričnih prejemnikih alogenega jetrnega presadka (starih od 1 meseca do 18 let; n=56), ki so prejeli bodisi alogeni presadek celih jeter ali alogeni presadek tehnično modificiranih jeter od umrlega ali živega darovalca, so v 24-mesečni, multicentrični, študiji z eno samo študijsko skupino ocenjevali uporabo zdravila Certican v kombinaciji z zmanjšano izpostavljenostjo takrolimusu ali ciklosporinu. Neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot sestavljeni cilj opazovanja (z biopsijo dokazana zdravljena akutna zavrnitev, izguba presadka ali smrt v 12 mesecih). Od 56 bolnikov je pri dveh prišlo do primarnega sestavljenega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti z neuspehom zdravljenja oziroma do ene od sestavin v okviru tega cilja. V 24 mesecih zdravljenja pri nikomer ni prišlo do smrti ali izgube presadka. Izboljšanje ledvične funkcije glede na izboljšanje povprečne ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (oGFR) v obdobju od randomizacije do konca 12. meseca je znašalo 6,3 ml/min/1,73m². Izboljšanje ledvične funkcije so opazili tudi po 24 mesecih s povečanjem povprečne oGFR od izhodišča za 4,5 ml/min/1,73m².

Pri pediatričnih prejemnikih jetrnega presadka niso opazili negativnega vpliva na rast ali spolno dozorevanje, trije glavni pomisleki glede varnosti, ki so jih ugotovili pri analizi varnostnih podatkov pri pediatričnih prejemnikih jetrnega presadka v primerjavi z odraslimi bolniki in podatki iz literature, pa so bili velika pogostnost predčasne prekinitve zdravljenja s študijskim zdravilom, resne okužbe, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, in posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen. Pogostnost posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni v starostni skupini od 2 do manj kot 18 let, in zlasti pri otrocih, ki niso okuženi z virusom Epstein-Barr (EBV negativni otroci) in so stari manj kot 2 leti, je bila večja kot pri odraslih in po podatkih iz literature. Razmerje med koristmi in tveganji na osnovi podatkov o varnosti zdravila ne podpira priporočila za uporabo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju se največje koncentracije everolimusa pojavijo v 1 do 2 urah po odmerjanju. Koncentracije everolimusa v krvi so pri bolnikih po presaditvi sorazmerne odmerku v razponu od 0,25 do 15 mg. Relativna biološka uporabnost disperzibilne tablete v primerjavi z navadno tableto je 0,90 (90 % interval zaupanja, 0,76-1,07) na podlagi razmerja AUC.

Vpliv hrane

C_{max} in AUC everolimusa se zmanjšata za 60 % oziroma 16 %, če bolnik zaužije tableto z zelo mastnim obrokom. Da bo variabilnost kar najmanjša, naj bolnik jemlje zdravilo Certican dosledno bodisi s hrano bodisi brez hrane.

Porazdelitev

Razmerje koncentracij everolimusa v krvi in v plazmi je odvisno od koncentracije; v razponu od 5 do 5000 ng/ml je od 17 % do 73 %. Pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro se everolimus veže na plazemske beljakovine v približno 74 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom na vzdrževalnem zdravljenju je volumen porazdelitve, povezan s terminalno fazo (V_z/F), 342 ± 107 l.

Biotransformacija

Everolimus je substrat CYP3A4 in P-glikoproteina. Po peroralnem odmerjanju je poglavitna sestavina, ki so jo ugotovili v človeški krvi. V človeški krvi so odkrili šest glavnih presnovkov everolimusa, vključno s tremi monohidroksiliranimi presnovki, dvema hidrolitičnima produktoma z odprtim obročem in fosfatidilholinskim konjugatom everolimusa. Ti presnovki so bili ugotovljeni tudi pri živalskih vrstah, uporabljenih v študijah toksičnosti, in pokazali so približno 100-krat manjšo aktivnost kot sam everolimus. Zato velja, da matična učinkovina prispeva k večini skupnega farmakološkega delovanja everolimusa.

Izločanje

Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega everolimusa bolnikom po presaditvi, ki so dobivali ciklosporin, so večino (80 %) radioaktivnosti izmerili v blatu, le manjša količina (5 %) pa se je izločila s sečem. Matične spojine v seču ali blatu niso našli.

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja

Farmakokinetika je bila podobna pri bolnikih po presaditvi ledvice in srca, ki so prejeli everolimus dvakrat na dan sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji. Do stanja dinamičnega ravnovesja pride 4. dan, s kopičenjem, ki dosega dvakratne do trikratne koncentracije glede na izpostavljenost po prvem odmerku. T_{max} nastopi 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. C_{max} je povprečno $11,1 \pm 4,6$ oziroma $20,3 \pm 8,0$ ng/ml, AUC pa je povprečno 75 ± 31 oziroma 131 ± 59 ng.h/ml pri odmerkih 0,75 oziroma 1,5 mg dvakrat na dan. Najmanjše koncentracije v krvi pred odmerjanjem (C_{min}) so povprečno $4,1 \pm 2,1$ oziroma $7,1 \pm 4,6$ ng/ml pri odmerkih 0,75 oziroma 1,5 mg dvakrat na dan. V času prvega leta po presaditvi ostane izpostavljenost everolimusu stabilna. C_{min} je v signifikantni korelaciji z AUC, koeficient korelacije pa je med 0,86 in 0,94. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je peroralni očistek (CL/F) 8,8 l/h (variabilnost med bolniki je 27 %), centralni volumen porazdelitve (V_c/F) pa je 110 l (variabilnost med bolniki je 36 %). Rezidualna variabilnost koncentracij v krvi je 31 %. Razpolovni čas izločanja zdravila je 28 ± 7 h.

Posebne skupine bolnikov

Jetrna okvara

V primerjavi z vrednostjo AUC everolimusa pri zdravih osebah je bila pri 6 bolnikih z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughovi lestvici) povprečna vrednost AUC zvečana 1,6-krat, v dveh neodvisno raziskovanih skupinah po 8 oziroma 9 bolnikov z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughovi lestvici) pa je bila povprečna vrednost AUC zvečana 2,1-krat oziroma 3,3-krat. Pri 6 bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici) je bila povprečna vrednost AUC zvečana 3,6-krat. Povprečni razpolovni čas je bil 52 ur pri blagi, 59 ur pri zmerni in 78 ur pri hudi jetrni okvari. Zaradi daljšega razpolovnega časa je potrebno daljše obdobje, da se vzpostavi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracije everolimusa v krvi.

Ledvična okvara

Popresaditvena ledvična okvara (razpon očistka kreatinina 11-107 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko everolimusa.

Pediatrična populacija

Štirinajst pediatričnih *de-novo* bolnikov po presaditvi ledvice (2 do 16 let) je prejelo zdravilo Certican disperzibilne tablete v začetnem odmerku 0,8 mg/m² (največ do 1,5 mg) dvakrat na dan s ciklosporinom v mikroemulziji. Odmerke so nato postopno prilagodili vsakemu posameznemu bolniku na podlagi spremljanja terapevtske koncentracije zdravila, tako da so ohranjali najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem >3 ng/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila najnižja koncentracija everolimusa $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} je bila $18,2 \pm 5,5$ ng/ml, AUC pa 118 ± 28 ng.h/ml, kar je primerljivo z odraslimi, ki so prejeli zdravilo Certican z odmerjanjem, s katerim so želeli doseči podobne najnižje koncentracije zdravila pred naslednjim odmerjanjem. Pri pediatričnih bolnikih je bil očistek CL/F v stanju dinamičnega ravnovesja $7,1 \pm 1,7$ l/h/m², razpolovni čas izločanja pa je znašal 30 ± 11 h.

Starejši bolniki

Ocenili so, da se pri odraslih (preučevani razpon starosti je bil 16-70 let) peroralni očistek everolimusa omejeno zmanjšuje za 0,33 % na leto. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Rasna pripadnost

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih črne rase po presaditvi povprečno za 20 % večji. Glejte poglavje 4.2.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom

Pri bolnikih s srčnim ali ledvičnim presadkom je bila povprečna najmanjša koncentracija everolimusa v prvih 6 mesecih po presaditvi povezana z incidenco z biopsijo dokazane akutne zavrtnitve in trombocitopenije (glejte preglednico 22). Pri bolnikih z jetrnim presadkom je bila povezanost med povprečno najnižjo koncentracijo everolimusa v krvi in pogostnostjo z biopsijo potrjene akutne zavrtnitve manj izrazita. Med večjo izpostavljenostjo everolimusu in neželenimi dogodki, kot je trombocitopenija, niso opazili nobene korelacije (glejte preglednico 22).

Preglednica 22: Razmerje med izpostavljenostjo everolimusu in odzivom pri bolnikih po presaditvi

Presaditev ledvice:					
najmanjša koncentracija (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 – 7,7	7,8 - 15,0
odsnost zavrnitve	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
trombocitopenija (< 100 x 10 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Presaditev srca:					
najmanjša koncentracija (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 – 10,2	10,3 - 21,8
odsnost zavrnitve	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
trombocitopenija (< 75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Presaditev jeter:					
najmanjša koncentracija (ng/ml)	≤ 3	3-8			≥ 8
odsnost z biopsijo dokazane zdravljene akutne zavrnitve	88 %	98 %			92 %
trombocitopenija (≤75×10 ⁹ /l)	35 %	13 %			18 %

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Profil predklinične varnosti everolimusa so ocenjevali pri miših, podganah, prašičkih, opicah in kuncih. Glavni tarčni organi so bili reproduktivni sistemi samcev in samic (tubulna degeneracija mod, zmanjšana vsebnost semenčic v obmodkih in atrofija maternice) pri več živalskih vrstah, samo pri podganah pa pljuča (pomnožitev alveolarnih makrofagov) in oči (motnjave leče v črti sprednje spojnice). Manjše spremembe ledvic so opazili pri podganah (povečanje količine starostnega lipofuscina v tubulnem epitelu) in miših (poslabšanje že prej prisotnih lezij). Pri opicah in prašičkih niso našli nikakršnih znakov toksičnosti zdravila za ledvice.

Zdi se, da je zdravljenje z everolimusom poslabšalo osnovne bolezni, ki se pojavljajo spontano (kronični miokarditis pri podganah, okužba z virusom Cocksackie v plazmi in srcu pri opicah, kokcidijska infestacija prebavil pri prašičkih, kožne lezije pri miših in opicah). To so na splošno opazili pri koncentracijah sistemske izpostavljenosti znotraj razpona terapevtske izpostavljenosti ali nad njo, z izjemo sprememb pri podganah, ki so se pojavljale pod terapevtsko izpostavljenostjo zaradi velike tkivne porazdelitve.

Ciklosporin je v kombinaciji z everolimusom povzročil večjo sistemske izpostavljenosti everolimusu in povečano toksičnost. Pri podganah ni bilo novih tarčnih organov. Pri opicah so se pokazale krvavitve in arteritis v več organih.

V študiji plodnosti samcev, narejeni na podganah, je bila pri odmerku 0,5 mg/kg in več prizadeta morfologija mod. Poleg tega je prišlo do zmanjšane motilitete spermijev, zmanjšane števila spermijev in zmanjšane koncentracije testosterona v plazmi pri odmerku 5 mg/kg, ki je znotraj meja terapevtske izpostavljenosti in je povzročil zmanjšanje plodnosti pri samcih. Opazili so znake reverzibilnosti teh sprememb. Plodnost samic ni bila prizadeta, vendar je everolimus prehajal skozi posteljico in je bil toksičen za zarodek. Pri podganah je bil everolimus pri sistemske izpostavljenosti pod terapevtsko izpostavljenostjo toksičen za

zarodek in plod, kar se je pokazalo kot umrljivost in zmanjšana teža ploda. Pogostost variacij in malformacij okostja (na primer razcepa prsnice) je bila pri odmerkih 0,3 in 0,9 mg/kg povečana. Pri kuncih se je toksičnost za zarodek kazala s porastom pozne resorpcije.

Študije genotoksičnosti, ki so zajemale za genotoksičnost pomembne končne rezultate, niso pokazale znakov klastogenosti ali mutagenosti. Uporaba everolimusa v času do 2 let ni pokazala nikakršne onkogenosti pri miših in podganah do največjih odmerkov, ki so ustrezali 8,6-kratniku oziroma 0,3-kratniku ocenjene klinične izpostavljenosti.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen (E 321)
magnezijev stearat (E470 B)
laktoza monohidrat
hipromeloza tipa 2910
krospovidon tipa A
brezvodna laktoza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot s sestavo: aluminij/poliamid/aluminij/PVC.
Škatle s 50, 60, 100 ali 250 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4

Irska

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/05/00370/009-024

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 14.02.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 30.07.2009

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.10.2024