

1. LEGEMIDLETS NAVN

Certican® 0,1 mg dispergerbare tabletter
Certican® 0,25 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder 0,1, eller 0,25 mg everolimus.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg eller 2 mg laktosemonohydrat og 72 mg eller 179 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbare tabletter

De dispergerbare tablettene er hvite til gulaktige, marmorerte, runde, flate med skåret kant.

0,1 mg (7 mm i diameter): Preget med "I" på den ene siden og "NVR" på den andre siden.

0,25 mg (9 mm i diameter): Preget med "JO" på den ene siden og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nyre- og hjertetransplantasjon

Certican er indisert som profylakse mot organreaksjon hos voksne pasienter med lav til moderat immunologisk risikoprofil som får allogent nyre- eller hjertetransplantat. Ved nyre- og hjertetransplantasjon bør Certican brukes i kombinasjon med ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider.

Levertransplantasjon

Certican er indisert som profylakse mot organreaksjon hos voksne pasienter som får levertransplantat. Ved levertransplantasjon bør Certican brukes i kombinasjon med takrolimus og kortikosteroider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Certican bør kun initieres og vedlikeholdes av leger med erfaring i immunsuppressiv behandling etter organtransplantasjon og som har tilgang til monitorering av everolimuskonsentrasjoner i fullblod.

Dosering

Voksne

Anbefalt initialdose hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter er 0,75 mg to ganger daglig gitt samtidig med ciklosporin, gitt så tidlig som mulig etter transplantasjonen.

Anbefalt dose hos levertransplanterte pasienter er 1,0 mg to ganger daglig gitt samtidig med takrolimus, med initialdose ca. 4 uker etter transplantasjonen.

Det kan være behov for dosejusteringer hos pasienter som behandles med Certican, basert på oppnådde blodkonsentrasjoner, tolerabilitet, individuell respons, endringer i annen samtidig

legemiddelbehandling og klinisk situasjon. Dosejusteringer kan foretas hver 4.-5. dag (se *Terapeutisk legemiddelmonitorering*).

Spesielle populasjoner

Mørkhudede pasienter

Det er en signifikant høyere insidens av akutte reaksjonsepisoder, verifisert med biopsi, hos mørkhudede nyretransplanterte pasienter i forhold til hvite pasienter. Begrenset informasjon indikerer at mørkhudede pasienter kan trenge en høyere dose Certican for å oppnå samme effekt som pasienter med lys hud (se pkt. 5.2). På det nåværende tidspunkt er effekt- og sikkerhetsdata for begrenset til å kunne gi spesifikke anbefalinger ved bruk av everolimus til mørkhudede pasienter.

Pediatrik populasjon

Certican bør ikke brukes hos pediatriske pasienter som har gjennomgått nyre- og levertransplantasjon. Sikkerhet og effekt av Certican hos pediatriske, hjertetransplanterte pasienter har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Det er begrenset klinisk erfaring med pasienter > 65 år. Det er imidlertid ingen tilsynelatende forskjeller i farmakokinetikken av everolimus hos pasienter ≥ 65 -70 år (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør minimumskonsentrasjonene av everolimus i fullblod overvåkes nøye. Dosen bør reduseres til ca. to tredjedeler av normaldosen hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), til ca. halvparten av normaldosen hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og til ca. en tredjedel av normaldosen hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Videre dosetitrering bør baseres på terapeutisk legemiddelmonitorering (se pkt. 5.2). Reduserte doser avrundet til nærmeste tablettstyrke er oppgitt i tabellen under;

Tabell 1 Dosereduksjon av Certican hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

	Normal leverfunksjon	Mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A)	Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B)	Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C)
Nyre- og hjertetransplantasjon	0,75 mg to ganger daglig	0,5 mg to ganger daglig	0,5 mg to ganger daglig	0,25 mg to ganger daglig
Levertransplantasjon	1 mg to ganger daglig	0,75 mg to ganger daglig	0,5 mg to ganger daglig	0,5 mg to ganger daglig

Terapeutisk legemiddelmonitorering

Det anbefales å benytte legemiddelanalyser med tilstrekkelig deteksjonsevne ved måling av lave konsentrasjoner av ciklosporin eller takrolimus.

Certican har en smal terapeutisk indeks og dosejustering kan være påkrevet for å opprettholde terapeutisk respons. Rutinemessig terapeutisk monitorering av konsentrasjonen av everolimus i fullblod anbefales. På bakgrunn av analyser på eksponering/effekt og eksponering/sikkerhet, er det vist at pasienter som oppnår minimumskonsentrasjoner av everolimus på $\geq 3,0$ ng/ml i fullblod, har lavere insidens av akutt reaksjon (verifisert med biopsi) ved nyre-, hjerte- og levertransplantasjon, sammenlignet med pasienter der minimumskonsentrasjonen er under 3,0 ng/ml. Øvre anbefalte grense i det terapeutiske doseområdet er 8 ng/ml. Eksponering over 12 ng/ml er ikke undersøkt. Disse anbefalte doseringsområdene for everolimus er basert på en kromatografisk analyse.

Det er spesielt viktig å monitorere blodkonsentrasjonene av everolimus hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ved samtidig behandling med sterke CYP3A4 indukere og hemmere, ved bytte til en annen formulering og/eller hvis ciklosporindosen reduseres betydelig (se pkt. 4.5). Konsentrasjonen av everolimus kan bli noe lavere ved administrasjon av de dispergerbare tablettene.

Justeringer av Certicandosen bør ideelt sett baseres på minimumskonsentrasjoner oppnådd > 4-5 dager etter forrige dosejustering. Det er en interaksjon mellom ciklosporin og everolimus, og everolimuskonsentrasjonen kan derfor avta hvis ciklosporineksponeringen reduseres betydelig (dvs. minimumskonsentrasjoner < 50 ng/ml).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør fortrinnsvis ha minimumskonsentrasjoner i øvre del av eksponeringsintervallet på 3-8 ng/ml.

Etter oppstart av behandlingen eller etter en dosejustering bør monitorering utføres hver 4.-5. dag inntil 2 påfølgende minimumskonsentrasjoner har vist stabile everolimuskonsentrasjoner, siden forlenget halveringstid hos pasienter med nedsatt leverfunksjon forsinker tiden det tar før steady state nås (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosejustering bør baseres på en stabil minimumskonsentrasjon av everolimus.

Doseringsanbefalinger for ciklosporin ved nyretransplantasjon

Certican bør ikke brukes sammen med full dose ciklosporin over lang tid. Redusert ciklosporineksponering hos nyretransplanterte pasienter behandlet med Certican bedrer nyrefunksjonen. Basert på erfaring fra studien A2309, bør reduksjon av ciklosporineksponeringen starte umiddelbart etter transplantasjonen med følgende anbefalte vindu for minimumskonsentrasjon i fullblod:

Tabell 2 Nyretransplantasjon: anbefalt målområde ("target") for minimumskonsentrasjon av ciklosporin i blod:

"Target" ciklosporin C ₀ (ng/ml)	Måned 1	Måned 2-3	Måned 4-5	Måned 6-12
Certican-gruppen	100-200	75-150	50-100	25-50

(Målte C₀ og C₂-konsentrasjoner er vist under pkt. 5.1).

Før ciklosporindosen reduseres, bør det forsikres om at minimumskonsentrasjonene av everolimus i fullblod er lik eller over 3 ng/ml ved steady state.

Det er begrenset med data på dosering av Certican sammen med minimumskonsentrasjoner av ciklosporin under 50 ng/ml eller C₂-konsentrasjoner under 350 ng/ml i vedlikeholdsfasen. Dersom pasienten ikke tolererer reduksjon i ciklosporineksponeringen, bør fortsatt behandling med Certican vurderes på nytt.

Doseringsanbefalinger for ciklosporin ved hjertetransplantasjon

Hos hjertetransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling bør ciklosporindosen reduseres så mye som mulig for å bedre nyrefunksjonen. Ved progressiv forverring av nyrefunksjonen eller dersom beregnet kreatininclearance er < 60 ml/min, bør behandlingsregimet justeres.

Hos hjertetransplanterte pasienter kan ciklosporindosen baseres på minimumskonsentrasjonene (C₀) av ciklosporin i blod. Se pkt. 5.1 for erfaring med redusert konsentrasjon av ciklosporin i blod.

Det er begrensede data på dosering av Certican sammen med minimumskonsentrasjoner av ciklosporin på 50-100 ng/ml etter 12 måneder etter hjertetransplantasjon.

Før ciklosporindosen reduseres, bør det forvisses om at steady state minimumskonsentrasjonen av everolimus i fullblod er 3 ng/ml eller mer.

Doseringsanbefalinger for takrolimus ved levertransplantasjon

Hos levertransplanterte pasienter bør takrolimuseksponeringen reduseres for å minimere calcineurinrelatert nyretoksisitet. Takrolimusedosen bør reduseres ca. 3 uker etter initiering av dosering i kombinasjon med Certican, og baseres på takrolimus minimumskonsentrasjoner (C_0) i blod, med målområde på 3-5 ng/ml. I en kontrollert klinisk studie har fullstendig seponering av takrolimus blitt forbundet med økt risiko for akutte reaksjoner.

Certican har ikke blitt evaluert med full dose takrolimus i kontrollerte kliniske studier.

Administrasjonsmåte

Certican skal kun gis oralt.

Certican skal alltid gis oralt og den daglige dosen bør fordeles på to doser. Dosen skal konsekvent tas enten med eller uten mat (se pkt. 5.2) og samtidig med ciklosporin mikroemulsjon eller takrolimus (se *Terapeutisk legemiddelmonitorering*).

For ytterligere instruksjoner, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Certican er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor everolimus, sirolimus eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Håndtering av immunsuppresjon

I kliniske studier ble Certican gitt samtidig med ciklosporin mikroemulsjon, basiliximab, eller med takrolimus, og kortikosteroider i kliniske studier. Det er ikke utført omfattende studier med Certican i kombinasjon med andre immunsuppressive midler.

Certican er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med høy immunologisk risikoprofil.

Kombinasjon med thymoglobulininduksjon

Stor forsiktighet er anbefalt ved bruk av thymoglobulininduksjon (kanin anti-thymocytglobulin) og Certican/ciklosporin/steroid-regimet. I en klinisk studie hos hjertetransplanterte (studie A2310, se pkt. 5.1) ble det i en subgruppe med pasienter som hadde fått induksjon med kanin anti-thymocytglobulin sett økt forekomst av alvorlige infeksjoner, inkludert fatale, i løpet av de første tre månedene etter transplantasjonen.

Alvorlige og opportunistiske infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiver, inkludert Certican, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, mykotiske, virale og protozoale). Blant disse er nefropati assosiert med BK-virus og progressiv multippel leukoencefalopati (PML) assosiert med JC-virus. Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total belastning av immunsuppressiver og kan føre til alvorlige og fatale tilstander som legene bør vurdere som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon og nevrologiske symptomer. Fatale infeksjoner og sepsis er blitt rapportert hos pasienter som behandles med Certican (se pkt. 4.8).

I kliniske studier med Certican, ble antimikrobiell profylakse mot pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) og cytomegalovirus (CMV) anbefalt etter transplantasjonen, særlig hos pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner.

Nedsatt leverfunksjon

Nøye monitorering av everolimus minimumskonsentrasjonene (C_0) av everolimus i fullblod og dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

På grunn av lengre halveringstid av everolimus hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2) bør terapeutisk monitorering av everolimus etter behandlingsstart eller etter en dosejustering utføres inntil stabile konsentrasjoner oppnås.

Interaksjon med orale substrater av CYP3A4

Forsiktighet bør utvises når Certican tas i kombinasjon med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu, på grunn av potensiale for legemiddelinteraksjoner. Dersom Certican tas sammen med oralt administrerte CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, quinidin eller ergotalkaloide derivater), bør pasienten monitoreres for uønskete effekter beskrevet i preparatomtalen til det oralt administrerte CYP3A4-substratet (se pkt. 4.5).

Interaksjon med sterke inhibitorer eller indukere av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (PgP)

Samtidig administrering med sterke hemmere av CYP3A4 og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler, P-glykoprotein (PgP) (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) kan øke konsentrasjonene i blodet av everolimus og anbefales ikke, unntatt i tilfeller der fordelene oppveier risikoen.

Samtidig administrering med sterke indukere av CYP3A4 og/eller PgP (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin) anbefales ikke, unntatt i tilfeller der fordelene oppveier risikoen.

Dersom samtidig administrering av hemmere eller indukere av CYP3A4 og/eller PgP ikke kan unngås, anbefales det at minimumskonsentrasjonene av everolimus i fullblod og den kliniske tilstanden til pasienten overvåkes ved samtidig administrering av disse med everolimus, også etter at disse er seponert. Dosejusteringer av everolimus kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Lymfom og andre maligne sykdommer

Pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler, inkl. Certican, har økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne sykdommer, spesielt i huden (se pkt. 4.8). Absolutt risiko synes å være relatert til varighet og intensitet av immunsuppresjon snarere enn bruken av noe bestemt legemiddel. Pasientene bør jevnlig undersøkes for neoplasmer i huden og bør rådes til å begrense eksponering for UV-stråler og sollys, samt til å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Hyperlipidemi

Bruk av Certican sammen med ciklosporin mikroemulsjon eller takrolimus hos transplanterte pasienter har vært forbundet med økt serumkolesterol og triglyserider som kan kreve behandling. Pasienter, som behandles med Certican, bør undersøkes med tanke på hyperlipidemi og, hvis nødvendig, behandles med lipidsenkende legemidler samt tilpasse diett (se pkt. 4.5). Hos pasienter med etablert hyperlipidemi bør nytte veies mot risiko før immunsuppressiv behandling, inkludert Certican, initieres. Likeledes bør nytte og risiko av videre behandling med Certican revurderes hos pasienter med alvorlig refraktær hyperlipidemi.

Pasienter som behandles med en HMG-CoA-reduktasehemmer og/eller fibrater, bør undersøkes med tanke på rabdomyolyse og andre mulige bivirkninger i henhold til gjeldende preparatomtaler for de aktuelle legemidlene (se pkt. 4.5).

Angioødem

Certican har blitt forbundet med utviklingen av angioødem. I de fleste rapporterte tilfellene fikk pasientene ACE-hemmere samtidig.

Everolimus og calcineurin inhibitor-indusert nedsatt nyrefunksjon

Certican med full dose ciklosporin øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon ved nyre- og hjertetransplantasjon. Reduserte doser ciklosporin er påkrevet ved bruk i kombinasjon med Certican for å forhindre nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med forhøyede serumkreatininnivåer bør egnet justering av immunsuppressiv behandling, særlig en reduksjon i ciklosporindosen, overveies.

I en levertransplantatstudie har Certican med redusert takrolimuseksponering ikke blitt vist å forverre nyrefunksjonen sammenlignet med standard takrolimuseksponering uten Certican. Regelmessig monitorering av nyrefunksjonen anbefales hos alle pasienter. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av andre legemidler med kjent negativ effekt på nyrefunksjonen.

Proteinuri

Bruk av Certican med calcineurininhibitor hos transplanterte pasienter har blitt forbundet med økt proteinuri. Risikoen øker med høyere blodkonsentrasjoner av everolimus. Hos nyretransplanterte pasienter med mild proteinuri mens de står på immunsuppressiv vedlikeholdsbehandling, inkludert calcineurininhibitor (CNI), har det vært rapportert forverret proteinuri når CNI erstattes med Certican. Reversibilitet er observert med avbrudd av Certican og reintroduksjon av CNI. Sikkerhet og effekt av bytte fra CNI til Certican hos slike pasienter er ikke fastslått. Pasienter som får Certican bør monitoreres for proteinuri.

Nyretransplantat trombose

En økt risiko for nyrearterie- og venetrombose som fører til tap av transplantat er rapportert, for det meste innen de første 30 dagene etter transplantasjon.

Sårtilhelingskomplikasjoner

Certican, som andre mTOR-inhibitorer, kan svekke tilheling og øke forekomsten av komplikasjoner etter transplantasjonen, slik som åpne sår, væskeopphopninger og sårinfeksjoner som kan trenge ytterligere kirurgisk oppmerksomhet. Lymfocele er den hyppigste rapporterte av slike hendelser hos nyretransplanterte pasienter og pleier å være hyppigere hos pasienter med en høyere kroppsmasseindeks. Hyppigheten av perikard- og pleuravæske er økt hos hjertetransplanterte pasienter og hyppigheten av operasjonssåret brokk er økt hos levertransplanterte pasienter.

Trombotisk mikroangiopati/Trombotisk trombocytopen purpura/Hemolytisk uremisk syndrom

Samtidig administrering av Certican med en calcineurininhibitor (CNI) kan øke risikoen for CNI-indisert hemolytisk uremisk syndrom/trombotisk trombocytopen purpura/trombotisk mikroangiopati.

Vaksinering

Immunosuppressive legemidler kan påvirke vaksinasjonsresponsen. Ved behandling med immunosuppressive legemidler, inkludert everolimus, kan vaksinering være mindre effektiv. Bruk av levende vaksiner bør unngås.

Interstitiell lungesykdom/ikke-infeksiøs pneumonitt

Diagnosen interstitiell lungesykdom bør vurderes hos pasienter som har symptomer som er forenlig med infeksiøs lungebetennelse, men som ikke responderer på antibiotikabehandling, og hvor man etter grundige undersøkelser har utelukket infeksiose, neoplastiske og andre årsaker som ikke skyldes legemidler. Tilfeller av interstitiell lungesykdom som generelt går over når behandlingen avbrytes, med eller uten glukokortikoidbehandling, har vært rapportert med Certican. Fatale tilfeller har imidlertid også forekommet (se pkt. 4.8).

Nyoppstått diabetes mellitus

Certican er vist å øke risikoen for nyoppstått diabetes mellitus etter transplantasjon. Blodglukosekonsentrasjoner bør monitoreres nøye hos pasienter som behandles med Certican.

Mannlig infertilitet

Det er rapportert i litteraturen tilfeller av reversibel azoospermi og oligospermi hos pasienter behandlet med mTOR inhibitorer. Siden prekliniske toksikologiske studier har vist at everolimus kan redusere spermatogenese, må mannlig infertilitet vurderes som en potensiell risiko ved forlenget behandling med Certican.

Risiko for intoleranse overfor hjelpestoffene

Certican dispergerbare tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Everolimus metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 i lever og til en viss grad i tarmveggen. Everolimus er også et substrat for P-glykoprotein (PgP), efflukspumpen for en rekke legemidler. Absorpsjon og påfølgende eliminasjon av systemisk absorbert everolimus kan derfor påvirkes av legemidler som påvirker CYP3A4 og/eller P-glykoprotein. Samtidig behandling med sterke 3A4 hemmere og indusere anbefales ikke. Hemmere av P-glykoprotein kan redusere effluks av everolimus fra tarmceller og øke blodkonsentrasjonen av everolimus. I *in vitro* undersøkelser var everolimus en kompetitiv hemmer av CYP3A4 og blandet hemmer av CYP2D6. Alle *in vivo* interaksjonsstudiene ble utført uten samtidig behandling med ciklosporin.

Tabell 3. Effekter av andre aktive substanser på everolimus

Aktiv substans sortert etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/C _{max} geometrisk gjennomsnittsratio (observert område)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Sterke CYP3A4/PgP-hemmere		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-ganger (område 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-ganger (område 2,6-7,0)	Samtidig bruk med sterke CYP3A4/PgP-hemmere er ikke anbefalt med mindre fordelene oppveier risikoen.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Ikke studert. Stor økning i evrolimuskonsentrasjonen er forventet.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderate CYP3A4/PgP-hemmere		
Erytromycin	AUC ↑4,4-ganger (område 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-ganger (område 0,9-3,5)	Minimumskonsentrasjon av everolimus i blod bør monitoreres hver gang hemmere av CYP3A4/PgP gis samtidig og etter avsluttet behandling. Utvis forsiktighet når samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. Overvåk bivirkninger nøye og juster
Imatinib	AUC ↑3,7-ganger C _{max} ↑2,2-ganger	
Verapamil	AUC ↑3,5-ganger (område 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-ganger (område 1,3-3,8)	

Ciklosporin oral	AUC ↑2,7-ganger (område 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-ganger (område 1,3-2,6)	everolimusdosen om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).
Cannabidiol (PgP-hemmer)	AUC ↑2,5-ganger C _{max} ↑2,5-ganger	
Flukonazol	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Diltiazem nikardipine		
Dronedaron	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Amprenavir, fosamprenavir	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Grapefruktjuice eller andre næringsmidler som påvirker CYP3A4/PgP	Ikke studert. Økt eksponering er forventet (effekten varierer veldig).	Kombinasjon bør unngås.
Sterke og moderate CYP3A4-indusere		
Rifampicin	AUC ↓63% (område 0-80%) C _{max} ↓58% (område 10-70%)	Samtidig bruk med sterke CYP3A4-indusere er ikke anbefalt med mindre fordelene oppveier risikoen.
Rifabutin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Karbamazepin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Fenytoin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Fenobarbital	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	Minimumskonsentrasjon av everolimus i blod bør monitoreres hver gang indusere av CYP3A4 gis samtidig og etter avsluttet behandling
Efavirenz, nevirapin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Johannesurt (Hypericum perforatum)	Ikke studert. Kraftig redusert eksponering er forventet.	Produkter inneholdende Johannesurt bør ikke brukes under behandling med everolimus

Stoffer hvis plasmakonsentrasjon kan påvirkes av everolimus:

Oktreotid

Samtidig administrasjon av everolimus (10 mg daglig) og oktreotid depot, økte C_{min} for oktreotid med en geometrisk gjennomsnittsratio (everolimus/placebo) på 1,47-ganger.

Ciklosporin

Certican har en ubetydelig klinisk påvirkning på farmakokinetikken av ciklosporin hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter som behandles med ciklosporin mikroemulsjon.

Atorvastatin (CYP3A4 substrat) og pravastatin (PgP substrat)

En enkeltdose Certican, gitt sammen med enten atorvastatin eller pravastatin til friske personer, påvirket ikke farmakokinetikken av atorvastatin, pravastatin eller everolimus. Det var heller ingen klinisk relevant påvirkning av HMG-CoA reduktase bioreaktiviteten i plasma. Disse resultatene kan imidlertid ikke ekstrapoleres til andre HMG-CoA reduktasehemmere. Pasientene bør monitoreres med henblikk på utvikling av rabdomyolyse og andre bivirkninger som beskrevet i preparatomtalene for HMG-CoA reduktasehemmere.

Orale CYP3A4-substrater

Basert på *in vitro* resultater er det usannsynlig at oppnådd systemisk konsentrasjon etter en daglig dose på 10 mg gitt oralt vil gi hemming av PgP, CYP3A4 og CYP2D6. Hemming av CYP3A4 og PgP i tarmen kan ikke utelukkes. En interaksjonsstudie hos friske frivillige viste at samtidig administrasjon av en oral dose midazolam, et sensitivt CYP3A4 probesubstrat, sammen med everolimus resulterte i 25 % økning av midazolam C_{max} og 30 % økning av midazolam AUC. Effekten er forventet å være på grunn av hemming av intestinal CYP3A4 av everolimus. Everolimus kan derav påvirke biotilgjengeligheten av oralt CYP3A4-substrat som administreres samtidig. En klinisk relevant effekt av eksponeringen av systemisk administrert CYP3A4-substrater er imidlertid ikke forventet. Dersom everolimus tas sammen med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, quinidin eller ergotalkaloide derivater) bør pasienten monitoreres for uønskete effekter beskrevet i preparatomtalen for det oralt administrerte CYP3A4-substratet.

Vaksinasjon

Immunsuppressive legemidler kan påvirke vaksinasjonsresponsen og vaksinasjon under behandling med Certican kan derfor være mindre effektiv. Bruk av levende vaksiner bør unngås.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført på voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av Certican hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter inkl. embryo/føtotoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Certican bør kun gis til gravide kvinner dersom potensiell nytte oppveier potensiell risiko for fosteret. Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen med Certican og opptil 8 uker etter at behandlingen er avsluttet.

Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. I dyrestudier ble everolimus og/eller dets metabolitter i stor utstrekning utskilt i melken hos diegivende rotter. Kvinner som behandles med Certican skal derfor ikke amme.

Fertilitet

I litteraturen har det blitt rapportert om reversibel azoospermi og oligospermi hos pasienter behandlet med mTOR-hemmere (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3). Det er ikke kjent hvor stor risikoen er for at everolimus kan forårsake infertilitet hos mannlige og kvinnelige pasienter, men infertilitet hos menn og sekundær amenoré har blitt observert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Certican har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hyppigheten av bivirkninger angitt i tabellen under er utledet fra 12 måneders analyser på forekomst av rapporterte hendelser i multisenter, randomiserte, kontrollerte studier som undersøkte Certican i kombinasjon med calcineurininhibitor (CNI) og kortikosteroider hos voksne transplanterte pasienter. Alle bortsett fra to av studiene (hos nyretransplanterte) inkluderte CNI-basert standardbehandlingsarmer uten Certican. Certican i kombinasjon med ciklosporin ble studert i fem studier hos nyretransplanterte pasienter med totalt 2497 pasienter (inkludert to studier uten en kontrollgruppe som ikke fikk Certican), og tre studier på hjertetransplanterte pasienter med totalt 1531 pasienter (ITT-populasjoner), (se pkt. 5.1).

Certican i kombinasjon med takrolimus ble studert i en studie som inkluderte 719 levertransplanterte pasienter (ITT populasjon, se pkt. 5.1)

De vanligste bivirkningene er: infeksjoner, anemi, hyperlipidemi, nylig oppstått diabetes mellitus, insomnia, hodepine, hypertensjon, hoste, forstoppelse, kvalme, perifert ødem, nedsatt sårtilheling (inkludert pleural og perikardial effusjon).

Forekomsten av bivirkninger kan avhenge av det immunsuppressive regimet (dvs. grad og varighet). I studiene som kombinerte Certican med ciklosporin ble økt serumkreatinin oftere sett hos pasienter som fikk Certican i kombinasjon med full dose ciklosporin mikroemulsjon sammenlignet med kontrollpasienter. Den samlede forekomsten av bivirkninger var lavere ved redusert dose ciklosporin mikroemulsjon (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen til Certican gitt sammen med redusert dose ciklosporin var lik som for de 3 pivotale studiene hvor det ble gitt full dose ciklosporin, med unntak av mindre hyppig økning i serumkreatinin, samt lavere gjennomsnitts- og medianverdier av serumkreatinin enn i fase III-studiene.

b) Liste over bivirkninger i tabellformat

Tabell 4 inneholder bivirkninger som muligens eller trolig er relatert til Certican og som er sett i kliniske fase III-studier. Dersom ikke annet er beskrevet har disse sykdommene blitt identifisert ved en økt forekomst i fase III-studier som sammenlignet Certican-behandlede pasienter med pasienter på et standard behandlingsregime uten Certican eller med samme forekomst som dersom hendelsen er en kjent bivirkning for komparatoren ved renale- og hjertetransplantasjonsstudier (se pkt. 5.1). Bortsett fra der hvor annet er beskrevet, er bivirkningsprofilen relativt konsekvent på tvers av alle transplantasjonsindikasjonene. Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRA standard organinndeling:

Bivirkninger er angitt i henhold til deres frekvenser som er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Bivirkninger som muligens eller trolig er relatert til Certican

Organsystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjoner (virale-, bakterielle-, mykotiske), øvre luftveisinfeksjon, nedre luftveisinfeksjoner og infeksjoner i lungene (inkludert pneumoni) ¹ , urinveisinfeksjoner ²
	Vanlige	Sepsis, sårinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	Vanlige	Maligne eller uspesifiserte tumorer og hudneoplasmer
	Mindre vanlige	Lymfom/ posttransplantasjon lymfoproliferativ sykdom (PTLD)

Organsystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni, anemi/erytropeni, trombocytopeni ¹
	Vanlige	Pancytopeni, trombotiske mikroangiopatier (inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk uremisk syndrome)
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme hos menn (reduisert testosteron, økt FSH og LH)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperlipidemi (kolesterol og triglycider), nylig oppstått diabetes mellitus, hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Angst, insomnia
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Perikardvæske ³
	Vanlige	Tachykardi
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon, venøse trombotiske hendelser
	Vanlige	Lymfocele ⁴ , epitakse, nyretransplantat trombose
	Ikke kjent	Lymfødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Pleuravæske ¹ , hoste ¹ , dyspné ¹
	Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom ⁵
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Magesmerter, diaré, kvalme, oppkast,
	Vanlige	Pankreatitt, stomatitt/munnsår, orofaryngeal smerte
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Ikke-infeksiøs hepatitt, ikterus
Hud- og underhuds-sykdommer	Vanlige	Angioødem ⁶ , akne, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre- og urinveier	Vanlige	Proteinuri ² , renal tubulær nekrose ⁷
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Eretil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser (herunder amenoré og menoragi)
	Mindre vanlige	Ovariecyster
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Perifert ødem, smerte, svekket tilheling, pyreksi
	Vanlige	Operasjonssår-brokk
Undersøkelser	Vanlige	Unormale leverfunksjonsverdier ⁸

¹Vanlig ved nyre- og levertransplantasjon

²Vanlig ved hjerte- og levertransplantasjon

³Ved hjertetransplantasjon

⁴Ved nyre- og hjertetransplantasjon

⁵Søk for interstitiell lungesykdom som var basert på SMQ (Standard MedDRA Query) viste en frekvens for interstitiell lungesykdom i kliniske studier. Dette vide søket inkluderte også tilfeller forårsaket av relaterte hendelser, f.eks. av infeksjoner. Frekvenskategorien som er oppgitt her er utledet fra medisinsk gjennomgang av kjente tilfeller

⁶Hovedsakelig hos pasienter som får samtidig behandling med ACE-hemmere

⁷Ved nyretransplantasjon

⁸Forhøyet γ -GT, AST, ALT

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Prekliniske toksikologiske studier har vist at everolimus kan redusere spermatogenese og mannlig infertilitet må vurderes som en potensiell risiko ved forlenget behandling med Certican. I litteraturen er det rapportert tilfeller av reversibel azoospermi og oligospermi hos pasienter behandlet med mTOR inhibitorer.

I kontrollerte kliniske studier hvor totalt 3256 pasienter fikk Certican i kombinasjon med andre immunsuppressiva og ble monitorert i minst 1 år, utviklet totalt 3,1 % maligne sykdommer, hvorav 1,0 % utviklet maligne hudsykdommer og 0,60 % utviklet lymfom eller lymfoproliferative tilstander.

Tilfeller av interstitiell lungesykdom som impliserer intraparenkymal inflammasjon (pneumonitt) og/eller fibrose av ikke-infeksiøs etiologi har forekommet hos pasienter som fikk rapamycin og derivater, inkludert Certican. Noen av disse var fatale. I de fleste tilfeller forsvant symptomene etter seponering av Certican og/eller behandling med glukokortikoider. Fatale tilfeller har imidlertid også forekommet.

d) Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Følgende bivirkninger er utledet fra erfaring etter markedsføring av Certican ved hjelp av spontanrapporter og tilfeller beskrevet i litteratur. Siden disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en gruppe med ukjent størrelse er det ikke mulig å sikkert estimere frekvensen. De er derfor kategorisert under frekvensen "ikke kjent". Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRA standard organinndeling. Innenfor hvert organsystem er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5 Bivirkninger fra spontanrapportering og litteratur (frekvens ikke kjent)

Organsystem	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Jernmangel
Karsykdommer	Ikke kjent	Leukocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Pulmonal alveolær proteinose
Hud- og underhuds-sykdommer	Ikke kjent	Erythrodermi

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsinformasjonen hos barn og ungdom er basert på data fra 36 måneder hos pediatrike, nyretransplanterte pasienter og 24 måneder hos pediatrike, levertransplanterte pasienter (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Everolimus har lavt akutt toksisk potensiale i dyrestudier. Det er ikke observert letalitet eller alvorlig toksisitet etter orale enkeltdoser på opptil 2000 mg/kg (øvre grense for testen) hos mus eller rotter. Rapporterte tilfeller av overdosering hos mennesker er svært begrenset. Det er ett enkelt tilfelle av utilsiktet inntak av 1,5 mg everolimus hos et 2 år gammelt barn, uten at det ble observert bivirkninger. Enkeltdoser opp til 25 mg har vært gitt til transplanterte pasienter med akseptabel akutt tolerabilitet.

Generell symptomatisk behandling bør iverksettes ved alle tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler.
ATC kode: L04A A18.

Virkningsmekanisme

Everolimus, er en hemmer av proliferasjonssignalene, og forhindrer rejeksjon av allograft hos gnagere og ikke-humane primatmodeller for allotransplantasjon. Immunsuppressiv effekt utøves ved å hemme proliferasjonen, og dermed klonal ekspansjon av antigen-aktiverede T-celler drevet av T-celle spesifikke interleukiner, f.eks. interleukin-2 og interleukin-15. Everolimus hemmer intracellulære signalmekanismer som utløses ved at disse T-celle vekstfaktorene bindes til deres respektive reseptorer, og som normalt fører til celleproliferasjon. Når dette signalet blokkeres av everolimus, vil celleutviklingen stoppe ved G1-stadiet i cellyklusen.

På molekylnivå danner everolimus et kompleks med cytoplasmaproteinet FKBP-12. Tilstedeværelse av everolimus hemmer vekstfaktorstimulert fosforylering av p70 S6 kinase. Da p70 S6 kinase fosforylering kontrolleres av FRAP (også kalt m-TOR), tyder dette funnet på at everolimus-FKBP-12-komplekset bindes til, og dermed interfererer med, funksjonen av FRAP. FRAP er et viktig regulatorisk protein som regulerer cellemetabolisme, vekst og proliferasjon. At funksjonen av FRAP hemmes, forklarer derfor stans i cellyklus forårsaket av everolimus.

Everolimus har derfor en annen virkningsmekanisme enn ciklosporin. I prekliniske modeller av allotransplantasjon, er kombinasjonen av everolimus og ciklosporin mer effektiv enn hvert av legemidlene alene.

Effekten av everolimus er ikke begrenset til T-celler. Everolimus hemmer generelt vekstfaktorstimulert proliferasjon av hematopoetiske såvel som ikke-hematopoetiske celler slik som f.eks. vaskulære glatte muskelceller. Vekstfaktorstimulert proliferasjon av vaskulære glatte muskelceller, som utløses av skade på endotelceller og som fører til neointima-dannelse, spiller en viktig rolle i patogenesen ved kronisk rejeksjon. Prekliniske studier med everolimus i en aorta allotransplantasjonsmodell hos rotte har vist en hemming av neointima-dannelsen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nyretransplantasjon

Certican i faste doser på 1,5 mg og 3 mg daglig i kombinasjon med standard doser ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider er undersøkt i to fase III *de novo* nyretransplantasjonsstudier (B201 og B251) hos voksne. Mykofenolatmofetil (MMF) 1 g to ganger daglig ble brukt som sammenligningspreparat. De sammensatte primære endepunktene var mangel på effekt (akutt

releksjon verifisert med biopsi, tap av transplantat, død eller manglende mulighet for oppfølging) etter 6 måneder, samt tap av transplantat, død eller manglende mulighet for oppfølging etter 12 måneder. Certican var generelt likeverdig (non-inferior) med MMF i disse studiene. Insidens av akutt releksjon, verifisert med biopsi, i B201-studien etter 6 måneder var 21,6 %, 18,2 % og 23,5 % i gruppene som fikk henholdsvis Certican 1,5 mg daglig, Certican 3 mg daglig og MMF. I B251-studien var insidensen 17,1 %, 20,1 % og 23,5 % for gruppene som fikk henholdsvis Certican 1,5 mg daglig, Certican 3 mg daglig og MMF.

Redusert organfunksjon med økt serumkreatinin ble observert hyppigere hos pasienter som fikk Certican i kombinasjon med full dose ciklosporin mikroemulsjon enn hos MMF-pasientene. Denne effekten tyder på at Certican øker nefrotoksisiteten av ciklosporin.

Farmakodynamiske legemiddelkonsentrasjonsanalyser viste at nyrefunksjonen ikke ble svekket ved redusert eksponering av ciklosporin mens effekten ble bevart så lenge minimumskonsentrasjonen av everolimus i blod ble opprettholdt over 3 ng/ml. Dette konseptet ble ytterligere bekrefet i to fase IIIb-studier (A2306 og A2307), med henholdsvis 237 og 256 pasienter) som har undersøkt effekt og sikkerhet av Certican 1,5 mg og 3 mg daglig (initieell dosering, videre dosering basert på minimumskonsentrasjoner ≥ 3 ng/ml) i kombinasjon med redusert eksponering for ciklosporin. I begge studiene ble nyrefunksjonen bevart uten at dette påvirket effekten. Imidlertid var det ikke noen sammenlignende studiearm til Certican i disse studiene.

En fase III, multisenter, randomisert, åpen, kontrollert studie, A2309, er fullført hvor 833 *de novo* nyretransplanterte pasienter ble randomisert i ett av to Certicanregimer, med varierende dose, kombinert med dosereduksjon av ciklosporin eller standardregime mykofenolatnatrium (MPA) og ciklosporin, og behandlet i 12 måneder. Alle pasienter mottok induksjonsbehandling med basiliximab før transplantasjonen og på dag 4 etter transplantasjonen. Steroider ble gitt som påkrevet etter transplantasjonen.

Startdoser i de to Certican-gruppene var 1,5 mg/dag og 3 mg/dag fordelt på to doser, med påfølgende tilpasning fra dag 5 for å opprettholde minimumskonsentrasjonen av everolimus i blod på henholdsvis 3-8 ng/ml og 6-12 ng/ml. Mykofenolatnatriumdosen var 1,44 g daglig. Ciklosporindosene ble tilpasset for å opprettholde vindu for minimumskonsentrasjonen av everolimus i blod som vist i tabell 6. De målte verdiene av blodkonsentrasjonene av everolimus og ciklosporin (C_0 og C_2) er vist i tabell 7.

Selv om regimet med høyere Certican-dose var like effektivt som regimet med lav dose var den samlede sikkerheten dårligere og derfor er regimet med høyere dosering ikke anbefalt.

Regimet med lavere Certicandose er det anbefalte (se pkt. 4.2).

Tabell 6 Studie A2309: Tilstrebet vindu for minimumskonsentrasjon av ciklosporin i blod

Målområde ciklosporin C_0 (ng/ml)	Mnd. 1	Mnd. 2-3	Mnd. 4-5	Mnd. 6-12
Certican-gruppen	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA-gruppen	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabell 7 Studie A2309: Målt minimumskonsentrasjon i blod av ciklosporin og everolimus

Mimumskonsentrasjoner (ng/ml)	Certican-gruppen (lav dose ciklosporin)				MPA (standard ciklosporin)	
	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
Dag 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Måned 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Måned 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Måned 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Måned 9	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Måned 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Målområde C ₀ 3-8)		(Målområde C ₀ 6-12)			
Dag 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Måned 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Måned 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Måned 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Måned 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Måned 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	
Tallene er gjennomsnitt ± SD av målte verdier med C ₀ = minimumskonsentrasjon, C ₂ = verdi 2 timer etter dosering.						

Det primære effektendepunktet var en sammensatt sviktvariabel (akutt reaksjon, verifisert med biopsi, tap av transplantat, død eller manglende mulighet for oppfølging). Utfallet er vist i tabell 8.

Tabell 8 Studie A2309: Sammensatte og individuelle effektendepunkter ved 6 og 12 måneder (insidens i ITT-populasjon)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 mnd	12 mnd	6 mnd	12 mnd	6 mnd	12 mnd
Sammensatt endepunkt (1^o kriterie)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Differanse % (Certican - MPA)	0,4 %	1,1 %	-1,9 %	-2,7 %	-	-
95 % KI	(-6,2, 6,9)	(-6,1, 8,3)	(-8,3, 4,4)	(-9,7, 4,3)	-	-
Individuelle endepunkt (2^o kriterie)						
Behandlet BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Tap av transplantat	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Død	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Manglende mulighet for oppfølging	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Sammensatt endepunkt (2^o kriterie)						
Tap av transplantat / Død	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Tap av transplantat / Død / Tap av OF	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

mnd = måneder, 1^o = primært, 2^o = sekundært, KI = konfidensintervall, non-inferiority margin var 10 %

Sammensatt endepunkt: behandlet biopsiverifisert akutt reaksjon (BPAR), tap av transplantat, død, eller manglende mulighet for oppfølging (OF)

Endringer i nyrefunksjonen, vist ved kalkulert glomerulær filtrasjonrate (GFR) med bruk av MDRD-formelen er vist i tabell 9.

Proteinuri ble bestemt ved planlagte visitter ved spot-analyser av protein/kreatinin i urinen (se tabell 10). En effekt av konsentrasjon ble vist som kobler nivå av proteinuri til nivået på minimumskonsentrasjonen av everolimus, spesielt ved verdier av C_{min} over 8 ng/ml.

Bivirkninger som ble rapportert hyppigere i det anbefalte (lavdoserte) Certican-regimet enn i MPA-kontrollgruppen er inkludert i tabell 4. Det ble rapportert lavere hyppighet av virusinfeksjoner hos Certican-behandlede pasienter, først og fremst på bakgrunn av lavere rapportering av CMV-infeksjon (0,7 % mot 5,95 %) og BK virusinfeksjon (1,5 % versus 4,8 %).

Tabell 9 **Studie A2309: Nyrefunksjon (MDRD-kalkulert GFR) ved 12 måneder (ITT populasjon)**

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
12-måneder gjennomsnitt GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Forskjell i gjennomsnitt (everolimus-MPA)	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	- -
95 % KI			

12- måneder GFR imputering av manglende data: tap av transplantat = 0; død eller manglende mulighet for oppfølging av nyrefunksjon= LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: Avsluttet behandling (opp til måned 12)).

MDRD: modification of diet in renal disease

Tabell 10 **Studie A2309: Protein/kreatinin-ratio i urin**

		Kategori av proteinuri (mg/mmol)			
		normal %(n) (< 3,39)	mild %(n) (3,39-< 33,9)	sub-nefrotisk %(n) (33,9-< 339)	nefrotisk %(n) (> 339)
Måned 12 (TED)	Behandling				
	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: Behandlingsendepunkt (Treatment endpoint) (Måned 12-verdi eller "last observasjon carried forward")

I en 24-måneders, randomisert, åpen, 2-armet multisenterstudie (A2433) ble 2037 voksne mottakere med lav immunologisk risiko randomisert innen 24 timer etter nyretransplantasjon til å få enten everolimus og redusert CNI (EVR+rCNI) eller MPA og standard CNI (MPA+sCNI). I EVR+rCNI-gruppen var startdosen av everolimus 3 mg/dag som 1,5 mg to ganger daglig (når det ble gitt sammen med takrolimus) eller 1,5 mg/dag som 0,75 mg to ganger daglig (når det ble gitt sammen med ciklosporin). Insidensrater for alle effektendepunkter ved måned 12 og måned 24 er oppsummert i tabell 11. Sikkerhetsfunnene samsvarer med kjente sikkerhetsprofiler for everolimus, MPA, ciklosporin og takrolimus. Insidensen av virusinfeksjoner som CMV- og BKV-infeksjoner var henholdsvis 28 (2,8 %) og 59 (5,8 %) i EVR+rCNI-gruppen og henholdsvis 137 (13,5 %) og 104 (10,3 %) i MPA+sCNI-gruppen.

Table 11 **Studie A2433: Sammenligning mellom behandlinger for insidensrater av sammensatte endepunkter (fullt analysesett)**

Effektende punkter	EVR+ rCNI N=1022	MPA+ sCNI N=1015	Forskjell (95 % KI)	P-verdi	EVR+ rCNI N=1022	MPA+ sCNI N=1015	Forskjell (95 % KI)	P-verdi
	Måned 12				Måned 24			
eGFR < 50 ml/min/1,73m ² eller 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, tap av transplantat eller død	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
Tap av transplantat	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
Død	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
Tap av transplantat eller død	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 % KI og p-verdi for å teste for ingen forskjell ([EVR+rCNI] – [MPA+sCNI] = 0); endepunkt uthevet med # sammenlignes ved hjelp av rå insidensrater, andre endepunkter sammenlignes ved hjelp av Kaplan-Meier insidensrater;

tBPAR: Behandlet biopsiverifisert akutt reaksjon, KI: konfidensintervall, eGFR: estimert glomerulær filtrasjonshastighet, EVR: everolimus, MPA: mykofenolsyre, rCNI: calcineurininhibitor med redusert eksponering, sCNI: calcineurininhibitor med standardeksponering

Hjertettransplantasjon

I fase III-hjertettransplantasjonsstudien (B253) ble både Certican 1,5 mg daglig og 3 mg daglig i kombinasjon med standard dose ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider sammenlignet med azatioprin (AZA) 1-3 mg/kg daglig. Det primære endepunktet var sammensatt av insidens av akutt reaksjon ≥ ISHLT grad 3A, akutt reaksjon assosiert med hemodynamisk påvirkning, tap av transplantat, død eller manglende mulighet for oppfølging etter 6, 12 og 24 måneder. Begge Certican-dosene var bedre enn AZA etter 6, 12 og 24 måneder. Insidens av akutt reaksjon, verifisert med biopsi, ≥ ISHLT grad 3A etter 6 måneder, var 27,8 % for 1,5 mg gruppen, 19 % for 3 mg gruppen og 41,6 % for AZA-gruppen (p= 0,003 for 1,5 mg versus kontroll, < 0,001 for 3 mg versus kontroll).

Intravaskulær ultralydundersøkelse av koronararteriene fra et utvalg studiepasienter, viste at begge Certicandosene var statistisk signifikant mer effektive enn AZA i å forhindre allograft vaskulopati (definert som en økning i maksimal tykkelse av intima fra baseline ≥ 0,5 mm i minst én matchet skive av en automatisert pullback sekvens). Dette er en viktig risikofaktor for tap av transplantat over lang tid.

Økt serumkreatinin ble oftere observert blant pasienter på Certican i kombinasjon med full dose ciklosporin mikroemulsjon enn hos pasienter på AZA. Disse resultatene indikerte at Certican øker ciklosporinindusert nefrotoksisitet.

A2411-studien var en randomisert, 12 måneders, åpen studie der Certican i kombinasjon med reduserte doser ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider ble sammenlignet med mykofenolatmofetil (MMF), standarddoser ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider hos *de novo* hjertetransplanterte pasienter. Startdosen av Certican var 1,5 mg/dag og dosen ble tilpasset for å holde minimumskonsentrasjonen av everolimus i blod mellom 3-8 ng/ml. Startdosen av MMF var 1500 mg to ganger daglig. Dosene av ciklosporin mikroemulsjon ble tilpasset for å holde følgende minimumskonsentrasjoner (C_0) (ng/ml):

Tabell 12 Målområde for ciklosporin minimumskonsentrasjoner per måned

Målområde for ciklosporin C_0	Mnd 1	Mnd 2	Mnd 3-4	Mnd 5-6	Mnd 7-12
Certican gruppen	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF gruppen	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

De reelle blodkonsentrasjonene som ble målt er angitt i tabell 13.

Tabell 13 Studie A2411: Statistisk sammendrag av ciklosporin A (CsA) blodkonsentrasjoner* (gjennomsnitt $\pm$ SD)

	Certican-gruppen (N=91)	MMF-gruppen (N=83)
Visitt	C_0	C_0
Dag 4	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
Måned 1	245 $\pm$ 99 n=76	308 $\pm$ 96 n=71
Måned 3	199 $\pm$ 96 n=70	256 $\pm$ 73 n=70
Måned 6	157 $\pm$ 61 n=73	219 $\pm$ 83 n=67
Måned 9	133 $\pm$ 67 n=72	187 $\pm$ 58 n=64
Måned 12	110 $\pm$ 50 n=68	180 $\pm$ 55 n=64

*minimumskonsentrasjoner (C_0) i fullblod

Endringer i nyrefunksjon er angitt i tabell 14. Effekt er angitt i tabell 15.

Tabell 14 Studie A2411: Endringer i kreatininclearance i løpet av studien (pasienter med parvise verdier)

		Estimert kreatininclearance (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Baseline Gjennomsnitt ($\pm$ SD)	Verdi på tidspunkt Gjennomsnitt ($\pm$ SD)	Forskjell mellom gruppene Gjennomsnitt (95 % KI)
Måned 1	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 ($\pm$ 27,8) 77,4 ($\pm$ 32,6)	68,5 ($\pm$ 31,5) 79,4 ($\pm$ 36,0)	-7,3 (-18,1, 3,4)
Måned 6	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 ($\pm$ 28,2) 76,0 ($\pm$ 31,8)	65,4 ($\pm$ 24,7) 72,4 ($\pm$ 26,4)	-5,0 (-13,6, 2,9)
Måned 12	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 ($\pm$ 28,3) 76,2 ($\pm$ 32,1)	68,7 ($\pm$ 27,7) 71,9 ($\pm$ 30,0)	-1,8 (-11,2, 7,5)

* inkluderer pasienter med verdi både ved baseline og visitt

Tabell 15 A2411: Effekteresultater (insidens hos ITT populasjon)

Effektendepunkt	Certican n=92	MMF n=84	Forskjell i hyppighet Gjennomsnitt (95% KI)
Ved 6 måneder			
Akutt reaksjon verifisert med biopsi $\geq$ ISHLT grad 3A	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Mangel på effekt (sammenslått)*	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5, 5,2)
Ved 12 måneder			
Akutt reaksjon verifisert med biopsi $\geq$ ISHLT grad 3A	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Mangel på effekt (sammenslått)*	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Død eller tap av transplantat/retransplantasjon	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

* Mangel på effekt (sammenslått): hvilken som helst av følgende: akutt reaksjon $\geq$ grad 3A, akutt reaksjon med hemodynamisk påvirkning, tap av transplantat, død eller manglende mulighet for oppfølging.

Studie A2310 er en fase III, multisenter, randomisert, åpen studie som over 24 måneder sammenligner to regimer med Certican/reduert dose ciklosporin mot et standardregime med mykofenolatmofetil (MMF)/ciklosporin. Bruken av induksjonsterapi var senter spesifikk (ikke-induksjon eller basiliximab eller thymoglobulin). Alle pasienter fikk kortikosteroider.

Startdosene i Certican-gruppene var 1,5 mg/døgn og 3 mg/døgn, og ble justert for å holde minimumskonsentrasjoner av everolimus i blod til henholdsvis 3-8 ng/ml og 6-12 ng/ml. MMF-dosen var 3 g/døgn. Ciklosporindoseringene ble justert for å oppnå de samme minimumskonsentrasjonene i blod som i studien A2411. Blodkonsentrasjoner av everolimus og ciklosporin er vist i tabell 16.

Rekruttering til den eksperimentelle Certican-armen med høyere dose ble tidlig avbrutt på grunn av en økning av fataliteter forårsaket av infeksjoner og kardiovaskulære lidelser som inntraff innen de første 90 dagene etter randomiseringen.

Tabell 16 Studie A2310: Målte minimumskonsentrasjoner av ciklosporin (CsA) og everolimus i blod

Visitt	Certican 1,5 mg/reduert dose CsA N=279		MMF 3 g/standarddose CsA N=268
	everolimus (C_0 ng/ml)	ciklosporin (C_0 ng/ml)	ciklosporin (C_0 ng/ml)
Dag 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Måned 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Måned 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Måned 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Måned 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Måned 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Tallene er gjennomsnitt (standardavvik) av målte verdier av C_0 =minimumskonsentrasjon

Effektendepunkter ved måned 12 er vist i tabell 17.

Tabell 17 Studie A2310: Insidensrater av effektendepunkter i behandlingsgruppene (ITT-populasjon – analyse ved måned 12)

	Certican 1,5 mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Effektendepunkter		
Primært: Mangel på effekt (sammenslått)	99 (35,1)	91 (33,6)
- Akutt reaksjon assosiert med HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR av ISHLT grad $\geq$ 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Død	22 (7,8)	13 (4,8)
- Tap av implantat/retransplantasjon	4 (1,4)	5 (1,8)
- Ingen oppfølging	9 (3,2)	10 (3,7)

Mangel på effekt (sammenslått): Episoder av biopsiverifisert akutt reaksjon (BPAR) med ISHLT-grad $\geq$ 3A, akutt reaksjon (AR) assosiert med hemodynamisk påvirkning (HDC), tap av implantat/retransplantasjon, død eller ingen oppfølging.

Den høyere fatalitetsraten i Certican-armen sammenlignet med MMF-armen var hovedsaklig et resultat av økt antall fataliteter på grunn av infeksjon i løpet av de tre første månedene hos Certican-pasienter som fikk thymoglobulin induksjonsterapi. Forskjellen i fataliteter innen thymoglobulin-subgruppen var særlig tydelig blant pasienter med LVAD (Left Ventricular Assist Device) som var innlagt på sykehus før transplantasjonen (se pkt. 4.4).

Nyrefunksjon i løpet av studien A2310, målt ved glomerulær filtrasjonsrate estimert med MDRD-formelen ved måned 12, var 5,5 ml/min/1,73m² (97,5 % KI -10,9, -0,2) lavere for gruppen som fikk everolimus.

Denne forskjellen ble i hovedsak sett på sentre hvor gjennomsnittlige ciklosporinkonsentrasjoner gjennom studien var sammenlignbare hos pasienter som fikk Certican og hos pasienter randomisert til kontrollarmen. Dette funnet understreker viktigheten av å redusere ciklosporinkonsentrasjonene ved kombinasjon med everolimus, som indikert i tabell 18 (se også pkt. 4,2):

Tabell 18 Målområde for ciklosporin minimumskonsentrasjoner per måned

Målområde for ciklosporin C₀	Mnd 1	Mnd 2	Mnd 3-4	Mnd 5-6	Mnd 7-12
Certican-gruppen	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-gruppen	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

I tillegg var forskjellen i stor grad et resultat av en ulikhet som viste seg i løpet av den første måneden etter transplantasjonen når pasientene fortsatt var i ustabil hemodynamisk status. Dette kan igjen ha forstyrret analysen av nyrefunksjon. Deretter var nedgangen i gjennomsnittlig GFR fra måned 1 til måned 12 signifikant lavere i everolimusgruppen enn i kontrollgruppen (-6,4 vs -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteinuri, uttrykt som protein i urin: kreatininnivåer målt i stikkprøver av urin hadde en tendens til å være høyere i Certican-behandlede pasienter. Sub-nefrotiske verdier ble sett hos 22 % av pasientene som fikk Certican sammenlignet med MMF-pasienter (8,6 %). Nefrotiske nivåer ble også rapportert (0,8 %) hos 2 pasienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Bivirkningene for gruppen som fikk 1,5 mg everolimus i studien A2310 er i overensstemmelse med bivirkningene vist i tabell 4. En lavere forekomst av virusinfeksjoner ble rapportert i gruppen med Certican-behandlede pasienter, først og fremst forårsaket av færre CMV-infeksjoner sammenlignet med MMF (7,2 % vs 19,4 %).

Levertransplantasjon

I fase III-studien hos voksne med levertransplantat (H2304) ble eksponering for takrolimus redusert og Certican 1,0 mg to ganger daglig gitt til pasienter som initialdose 4 uker etter transplantasjon. Dette ble undersøkt i forhold til standard takrolimuseksponering. Certican ble dosejustert for å opprettholde minimumskonsentrasjoner av everolimus i blod i målområdet mellom 3-8 ng/ml for armen med Certican + redusert takrolimus. Takrolimusdoser ble senere justert for å oppnå minimumskonsentrasjoner i målområdet mellom 3-5 ng/ml gjennom 12 måneder for armen med Certican + redusert takrolimus.

Kun 2,6 % av de som deltok i studien H2304 var mørkhudede, så denne studien gir kun begrensede effekt- og sikkerhetsdata i denne populasjonen (se pkt 4.2).

Totalt sett var forekomsten av det sammenslåtte endepunktet (tBPAR, tap av transplantat eller død) i 12 måneders analysen lavere i armen med Certican + redusert takrolimus (6,7 %) sammenlignet med takrolimus kontrollarmen (9,7 %) og konsekvente resultater ble observert ved 24 måneder (se tabell 19).

Resultatene av individuelle komponenter av de sammenslåtte endepunktene er vist i tabell 20.

Tabell 19 Studie H2304: Sammenligning mellom behandlingsgruppene for forekomsten av Kaplan-Meier (KM) intervaller av primære effektendepunkter (ITT-populasjon – 12 og 24 måneders analyser)

Statistikk	EVR+Redusert TAC N=245		TAC Kontroll N=243	
	12 måneder	24 måneder	12 måneder	24 måneder
Antall av sammenslått mangel på effekt (tBPAR, tap av transplantat eller død) fra randomisering til måned 24/12	16	24	23	29
KM estimat for forekomst av sammenslått mangel på effekt (tBPAR*, tap av transplantat eller død) ved måned 24/12	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
Forskjell i KM estimater (vs. Kontroll)	-3,0 %	2,2 %		
97,5 % KI for differanse	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
P-verdi Z-test (EVR+Redusert TAC - Kontroll = 0) (Ingen differansetest)	0,230	0,452		
P-verdi* Z-test (EVR+Redusert TAC - Kontroll $\geq$ 0,12) (Non-inferiority test)	< 0,001	< 0,001		

*tBPAR = Behandlet biopsiverifisert akutt rekusjon

Tabell 20 Studie H2304: Sammenligning mellom behandlingsgrupper for forekomsten av sekundære effektendepunkter (ITT-populasjon – 12 måneder og 24 måneders analyser)

Effekt endepunkter	EVR/Redusert TAC N=245 n (%)	TAC Kontroll N=243 n (%)	Risiko Diff. (95 % KI)	P-verdi*
Tap av transplantat				
12 måneder	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 måneder	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2, 4,7)	0,661
Død				
12 måneder	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 måneder	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR¹				
12 måneder	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 måneder	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2 % (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR²				
12 måneder	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 måneder	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9, 2,2)	0,203

1. BPAR = biopsiverifisert akutt reaksjon; 2. tBPAR = Behandlet biopsiverifisert akutt reaksjon

*Alle p-verdier er for to-sidige tester og ble sammenlignet med 0,05 signifikansnivå.

Sammenligning mellom behandlingsgrupper for endring i eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] fra tid for randomisering (dag 30) til måned 12 og 24 viser bedre nyrefunksjon for Certican + redusert takrolimusarmen (se tabell 21).

Tabell 21 Studie H2304: Sammenligning mellom behandlingsgruppene for eGFR (MDRD 4) ved måned 12 (ITT-populasjon – 12 måneders og 24 måneders analyser)

Differanse vs kontroll						
Behandling	N	LS Gjennomsnitt (SE)	LSM Gjennomsnitt (SE)	97,5 % KI	P-verdi(1)	P-verdi(2)
EVR+redusert TAC						
12 måneder	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	< 0,001	< 0,001
24 måneder	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	< 0,0001	0,0018
TAC kontroll						
12 måneder	243	-10,73 (1,54)				
24 måneder	243	-14,60 (1,54)				

Minste kvadraters gjennomsnitt, 97,5 % konfidensintervaller, og p-verdier er fra en ANCOVA modell som inneholder behandling og HCV status som faktorer, og baseline eGFR som en kovariat.

P-verdi (1): Non-inferiority test med NI margin = -6 ml/min/1,73m², ved ensidig 0,0125 nivå.

P-verdi (2): Superiority test ved to-sidige 0,025 nivåer.

En 24-måneders åpen, randomisert, kontrollert multisenterstudie (H2307) ble utført hos voksne levertransplanterte pasienter, med lever fra levende donor (LDLT), med everolimus i kombinasjon med redusert takrolimus (EVR+rTAC) sammenlignet med takrolimus ved standard eksponering (sTAC), for å vise sammenlignbar effekt målt ved sammensatt effektsvikt (tBPAR, tap av transplantat eller død) og i det minste sammenlignbar eGFR. Anbefalt minimumskonsentrasjon i fullblod før morgendose (C-0t) ved minimumseksponering (3 til 8 ng/ml for EVR-rTAC-armen ble opprettholdt i løpet av studien. Ønsket takrolimusområde på 3 til 5 ng/ml i kombinasjon med everolimus ble valgt

for sTAC-armen. Denne tilnærmingen ble støttet av 12-måneders data fra studie H2304. I denne studien var flertallet (N = 223, 78,5 %) av pasientene av asiatisk opprinnelse. 284 pasienter ble randomisert til EVR+rTAC-gruppen (N = 142) eller sTAC-gruppen (N = 142). KM-estimer for forekomst av primære sammensatte effektsvikthendelser (tBPAR, tap av transplantat eller død) ved måned 12 og måned 24 var sammenlignbare for kontrollarmene EVR+rTAC og sTAC. eGFR ble forbedret ved måned 12 og opprettholdt konsekvent frem til måned 24. Bivirkningene i EVR+rTAC-gruppen i studie H2307 er konsistente med sikkerhetsresultatene fra de pivotale studiene oppgitt i pkt. 4.8.

Pediatrisk populasjon

Certican bør ikke brukes hos pediatriske pasienter som har gjennomgått nyre- og levertransplantasjon. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pediatriske, hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pediatriske pasienter med allograft nyretransplantasjon (1-18 år; n=106), ble Certican vurdert i en 12-måneders studie med ytterligere 24-måneders oppfølging. Denne multisenter, randomiserte, åpne studien med to parallelle grupper (1:1) vurderte bruk av Certican i kombinasjon med redusert takrolimus og kortikosteroid seponert 6 måneder etter transplantasjonen i forhold til mykofenolatmofetil med standard takrolimus. Ved 12 måneder var effekten av Certican med redusert takrolimus og seponering av steroid sammenlignbar med mykofenolatmofetil med standard takrolimus [9,6 % (5/52) mot 5,6 % (3/54)] for det primære sammensatte effektendepunktet på BPAR, grafttap og død. Alle hendelsene var BPAR; grafttap og død inntraff ikke. Ved 36 måneders oppfølgingen var det sammensatte effektendepunktet tilsvarende i begge behandlingsgruppene, og fem pasienter i hver av gruppene ble behandlet for BPAR. Grafttap ble rapportert hos én pasient (2,1 %) i gruppen som fikk Certican kombinert med redusert takrolimus, versus to pasienter (3,8 %) i gruppen som fikk mykofenolatmofetil med standard takrolimus. Ingen dødsfall ble rapportert under studien. Ekstrapolering av data fra voksne nyretransplanterte behandlet med Certican til studiedata og litteratur av pediatriske pasienter behandlet med Certican viste at det sammensatte effektendepunktet var lavere enn det som var observert hos voksne. Nyrefunksjonen beregnet ved estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) var sammenlignbar mellom studiegruppene.

Til sammen ble 35 % (18/52) pasienter i Certican-gruppen mot 17 % (9/54) i kontrollgruppen fjernet fra studien på grunn av bivirkninger/infeksjoner. De fleste av bivirkningene/infeksjonene som førte til tidlig seponering av studielegemiddel var enkelthendelser og ble ikke rapportert hos mer enn én pasient. I gruppen med Certican kombinert med redusert takrolimus ble lymfoproliferativ sykdom etter transplantasjon rapportert hos to pasienter og hepatocellulært karsinom rapportert hos én pasient.

Certican med redusert takrolimus eller ciklosporin, ble evaluert i en 24-måneders, multisenter, enarmet studie hos levertransplanterte pediatriske pasienter (1 måned-18 år; n=56), som enten fikk en full størrelse leverallograft eller en teknisk modifisert leverallograft fra en død eller levende donor. Effektsvikt ble definert som et sammensatt endepunkt (tBPAR, grafttap eller død ved 12 måneder). To av 56 pasienter nådde det primære sammensatte endepunktet for effektsvikt eller noen av dets komponenter. Det var ingen dødsfall eller grafttap over 24-måneders behandling. Forbedring i nyrefunksjon, målt som gevinsten i gjennomsnittlig eGFR fra randomiseringen til 12 måneder, var 6,3 ml/min/1,73 m². En forbedring i nyrefunksjon ble også observert ved 24 måneder, med en økning i gjennomsnittlig eGFR fra baseline på 4,5 ml/min/1,73 m².

Hos pediatriske levertransplanterte pasienter, ble det ikke observert negativ effekt på vekst eller kjønnsmodning. Tre viktige sikkerhetsproblemer ble imidlertid identifisert fra sikkerhetsanalysen hos pediatriske levertransplanterte pasienter sammenlignet med voksne og publisert litteratur: høy forekomst av tidlig seponering av studielegemiddel, alvorlige infeksjoner som førte til sykehusinnleggelse og PTLT. Forekomst av PTLT hos aldersgruppen 2 - <18 år, og spesielt hos EBV negative barn under 2 år, var høyere sammenlignet med voksne og i publisert litteratur. Basert på sikkerhetsdata støtter ikke nytte/risiko-profilen anbefalinger for bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon av everolimus oppnås 1-2 timer etter inntak av en oral dose.

Blodkonsentrasjonene av everolimus er doseproporsjonale over et doseringsområde på 0,25-15 mg hos transplanterte pasienter. Basert på AUC ratio er relativ biotilgjengelighet av de dispergerbare tablettene sammenlignet med tablettene 0,90 (90 % KI 0,76-1,07).

Matpåvirkning

C_{maks} og AUC av everolimus reduseres med henholdsvis 60 % og 16 % når tablettformuleringen gis sammen med et fettrikt måltid. For å minimalisere variabiliteten, bør Certican konsenkvant gis med eller uten mat.

Distribusjon

Blod/plasma ratio av everolimus er konsentrasjonsavhengig og varierer fra 17% - 73% over et doseringsområde på 5-5000 ng/ml. Plasmaproteinbinding er ca. 74% hos friske personer og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Distribusjonsvolumet forbundet med terminal fase (V_z/F) hos nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling er 342 ± 107 liter.

Biotransformasjon

Everolimus er substrat for CYP3A4 og P-glykoprotein. Etter oral administrasjon er det den viktigste sirkulerende komponenten i humant blod. Seks hovedmetabolitter av everolimus har blitt detektert i humant blod inkludert tre monohydroksylerte metabolitter, to hydrolytiske ring-åpnede produkter og et fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Disse metabolittene ble også identifisert i dyr brukt i toksisitetstudier, og viste omkring 100 ganger mindre aktivitet enn everolimus selv. Derfor regner man at modersubstansen bidrar til majoriteten av den samlede farmakologiske aktiviteten av everolimus.

Eliminasjon

Etter administrasjon av en enkeltdose radioaktivt merket everolimus til transplanterte pasienter, som også ble behandlet med ciklosporin, ble mesteparten (80 %) av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces. Kun en mindre del (5 %) ble utskilt i urinen. Modersubstansen ble ikke påvist i urin eller fæces.

Farmakokinetikk ved steady state

Farmakokinetikken var sammenlignbar for nyre- og hjertetransplanterte pasienter som fikk everolimus to ganger daglig sammen med ciklosporin mikroemulsjon. Steady state oppnås innen dag 4 med en 2-3 ganger økt akkumulering i blodkonsentrasjoner sammenlignet med eksponering etter første dose. T_{maks} oppnås 1-2 timer etter inntak. Gjennomsnittlig C_{maks} nivåer er $11,1 \pm 4,6$ og $20,3 \pm 8,0$ ng/ml og gjennomsnittlig AUC er 75 ± 31 og 131 ± 59 ng.time/ml ved doser på henholdsvis 0,75 mg og 1,5 mg to ganger daglig. Minimumskonsentrasjoner i blod (C_{min}) før neste dose var gjennomsnittlig $4,1 \pm 2,1$ og $7,1 \pm 4,6$ ng/ml ved henholdsvis 0,75 mg og 1,5 mg to ganger daglig. Eksponeringen av everolimus forblir stabilt hele det første året etter transplantasjon. Det er en signifikant korrelasjon mellom C_{min} og AUC med en korrelasjonskoeffisient på mellom 0,86 og 0,94. På bakgrunn av farmakokinetiske analyser hos populasjonen, er clearance etter oral administrasjon (CL/F) $8,8$ l/time (27 % variasjon mellom pasientene) og sentralt distribusjonsvolum (V_c/F) 110 l (36 % variasjon mellom pasientene). Residual variabilitet i blodkonsentrasjoner er 31 %. Eliminasjonshalveringstiden er 28 ± 7 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

I forhold til AUC av everolimus hos pasienter med normal leverfunksjon var gjennomsnittlig AUC hos 6 pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) 1,6 ganger høyere; i to uavhengige studiegrupper på 8 og 9 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) var gjennomsnittlig AUC henholdsvis 2,1 ganger og 3,3 ganger høyere, og hos 6 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) var gjennomsnittlig AUC 3,6 ganger høyere. Gjennomsnittlig halveringstid var 52, 59 og 78 timer ved mild, moderat og alvorlig nedsatt

leverfunksjon. Forlenget halveringstid forsinket tiden det tar før blodkonsentrasjoner ved steady state for everolimus oppnås.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken av everolimus ble ikke påvirket av nedsatt nyrefunksjon etter transplantasjon (C_{cr} variasjonsbredde: 11 – 107 ml/min).

Pediatrik populasjon

Fjorten pediatrik *de novo* nyretransplanterte pasienter (fra 2 til 16 år) fikk Certican dispergerbare tabletter med en startdose på 0,8 mg/m² (maksimalt 1,5 mg) to ganger daglig med ciklosporin mikroemulsjon. Dosene ble deretter individualisert basert på terapeutisk legemiddelmonitorering for å holde minimumskonsentrasjonen av everolimus før dosering på ≥ 3 ng/ml. Ved steady state var minimumskonsentrasjonen for everolimus på $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{maks} på $18,2 \pm 5,5$ ng/ml og AUC på 118 ± 28 ng.time/ml, som er sammenlignbart med voksne som får Certican med lignende målområde for minimumskonsentrasjoner før dosering. Cl/F ved steady state var $7,1 \pm 1,7$ l/time/m² og halveringstiden for eliminering var 30 ± 11 timer hos pediatrik pasienter.

Eldre pasienter

Det er estimert en begrenset reduksjon i oral clearance av everolimus på 0,33 % pr. år hos voksne (undersøkt aldersgruppe er 16-70 år). Ingen dosejustering anses nødvendig.

Etnisk tilhørighet

På bakgrunn av farmakokinetiske populasjonsanalyser, er oral clearance (Cl/F) i gjennomsnitt 20 % høyere hos mørkhudete transplanterte pasienter. Se pkt. 4.2.

Sammenheng mellom eksponering og respons

Gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner av everolimus i løpet av de første 6 måneder etter transplantasjonen var relatert til insidensen av akutt rejeksjon (verifisert med biopsi) samt trombocytopeni hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter (se tabell 21). Hos levertransplanterte pasienter er sammenhengen mellom gjennomsnittlig everolimus minimumskonsentrasjoner og forekomsten av biopsi-verifisert akutt rejeksjon dårligere definert. Ingen korrelasjon mellom en høyere eksponering for everolimus og bivirkninger slik som trombocytopeni har blitt observert (se tabell 21).

Tabell 22 Sammenhengen mellom eksponeringsrespons for everolimus hos transplanterte pasienter

Nyretransplantasjon:					
Minimumskonsentrasjoner (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5 – 4,5	4,6 – 5,7	5,8 – 7,7	7,8 – 15,0
Ingen rejeksjon	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocytopeni ($<100 \times 10^9/l$)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Hjertetransplantasjon:					
Minimumskonsentrasjoner (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6 – 5,3	5,4 – 7,3	7,4 – 10,2	10,3 – 21,8
Ingen rejeksjon	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocytopeni ($< 75 \times 10^9/l$)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Levertransplantasjon:					
Minimumskonsentrasjoner (ng/ml)	≤ 3		3-8		≥ 8
Ingen behandlet BPAR	88 %		98 %		92 %
Trombocytopeni ($\leq 75 \times 10^9/l$)	35 %		13 %		18 %

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk sikkerhetsprofil av everolimus er vurdert hos mus, rotte, minigris, ape og kanin. De viktigste målorganene var forplantningsorganene hos hunndyr og hanndyr (testikulær tubulær degenerering, nedsatt spermtall i bitestiklene og uterin atrofi) i flere arter og, kun hos rotte, lunger (økt antall makrofager i alveolene) og øyne (uklarhet i fremste del av linsen). Mindre nyreforandringer ble sett hos rotte (forverret aldersrelatert lipofuscin i tubulært epitel) og mus (forverring av underliggende sykdom). Det var ingen indikasjon på nyretoksisitet hos ape eller minigris.

Andre spontant oppståtte sykdommer (kronisk myokarditt hos rotter, Coxsackie virusinfeksjon i plasma og hjerte hos aper, gastrointestinal koksidiøse hos minigris, hudlesjoner hos mus og aper), synes å bli forverret av everolimusbehandling. Disse funnene ble generelt observert ved systemiske eksponeringskonsentrasjoner tilsvarende eller høyere enn terapeutiske. Et unntak var funn hos rotte, som pga. høy grad av vevsdistribusjon, ble observert ved eksponeringsnivå lavere enn det terapeutiske.

Ciklosporin i kombinasjon med everolimus ga en høyere systemisk eksponering av everolimus samt økt toksisitet. Det var ingen nye målorganer hos rotte. Hos aper ble det sett blødninger og arteritt i flere organer.

I en fertilitetsstudie hos hannrotter ble testikkelmorfologi påvirket ved doser på 0,5 mg/kg og høyere. Spermmotilitet, spermtall og plasmanivået av testosteron ble redusert ved doser på 5 mg/kg, som er innenfor terapeutisk vindu. Dette forårsaket redusert fertilitet hos hanndyr. Det er vist at disse endringene er reversible. Fertilitet hos hunndyr var upåvirket, men everolimus krysser placenta og er toksisk for fosteret. Hos rotter forårsaket everolimus embryo/føtustoksisitet som fosterdød og redusert fostervekt ved doser under terapeutisk dose. Det var økt insidens av skjelettforandringer og misdannelser (f.eks. brystbeinsspaltning) ved doser på 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner var embryotoksisitet tydelig ved en økning i sen fosterdød.

Gentoksiske studier som dekker relevante gentoksiske endepunkter viste ingen tegn på klastogen eller mutagen aktivitet. Administrasjon av everolimus i inntil 2 år ga ingen indikasjon på onkogen potensial hos mus og rotte opp til høyeste dose som tilsvarer henholdsvis 8,6 og 0,3 ganger antatt klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Butylhydroksytoluen (E 321)
Magnesiumstearat (E470 B)
Laktosemonohydrat
Hypromellose Type 2910
Krysspovidon Type A
Laktose, vannfri
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Når ciklosporin mikroemulsjon gis via sonde i nesen, bør denne gis før Certican. De to legemidlene bør ikke blandes.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-polyamid/aluminum/PVC blister.

Pakningene inneholder 50/60/100/250 dispergerbare tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dispergerbare tabletter

Administrasjon med en 10 ml oral sprøyte. Legg Certican dispergerbare tabletter i en sprøyte. Maksimal mengde Certican som kan oppløses i en 10 ml sprøyte er 1,25 mg. Tilsett vann til 5 ml merket. Vent 90 sekunder samtidig som sprøyten rystes forsiktig. Etter at tablettene er oppløst, administrer væsken direkte i munnen. Rens sprøyten med 5 ml vann og administrer i munnen. Drikk ytterligere 10-100 ml vann eller fortynnet saft.

Administrasjon i plastkopp. Legg Certican dispergerbare tabletter i en plastkopp med ca. 25 ml vann. Maksimal mengde Certican som kan oppløses i 25 ml vann er 1,5 mg. Koppen skal stå i ca. 2 minutter slik at tablettene disintegreres, og koppen virvles forsiktig før væsken drikkes. Koppen rengjøres umiddelbart ved å tilsette nye 25 ml vann. Drikk all væsken.

Administrasjon via nasal sonde. Legg Certican dispergerbare tabletter i et lite medisinbeger av plast med 10 ml vann. Vent i 90 sekunder mens medisinbegeret virvles forsiktig. Trekk oppløsningen opp i en sprøyte og injiser langsomt (innen 40 sekunder) i nesesonden. Rens medisinbegeret (og sprøyten) 3 ganger med 5 ml vann og injiser i sonden. Til slutt skylles sonden med 10 ml vann. Sonden bør holdes lukket i minst 30 minutter etter administrasjon av Certican.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

0,1 mg: 03-2079
0,25 mg: 03-2080

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.02.2004
Dato for siste fornyelse: 18.07.2008

10. OPPDATERINGSDATO

10.10.2023