

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Certican® 0,25 mg tabletter

Certican® 0,5 mg tabletter

Certican® 0,75 mg tabletter

Certican® 1,0 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver tablett inneholder 0,25, 0,5, 0,75, eller 1,0 mg everolimus.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 2 mg, 4 mg, 7 mg eller 9 mg laktosemonohydrat og 51 mg, 74 mg, 112 mg eller 149 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tabletter

Tablettene er hvite til gulaktige, marmorerte, runde, flate med skåret kant.

|                              |                                                               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 0,25 mg (6 mm i diameter):   | Preget med "C" på den ene siden og "NVR" på den andre siden.  |
| 0,5 mg (7 mm i diameter):    | Preget med "CH" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. |
| 0,75 mg (8,5 mm i diameter): | Preget med "CL" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. |
| 1,0 mg (9 mm i diameter):    | Preget med "CU" 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 organreksjon 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 organreksjon 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 rejeksjonsepisoder, 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.

#### *Pediatrisk 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), ca. halvparten av normaldosen hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og 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**

|                                           | <b>Normal<br/>leverfunksjon</b> | <b>Mildt nedsatt<br/>leverfunksjon<br/>(Child-Pugh A)</b> | <b>Moderat<br/>nedsatt<br/>leverfunksjon<br/>(Child-Pugh B)</b> | <b>Alvorlig nedsatt<br/>leverfunksjon<br/>(Child-Pugh C)</b> |
|-------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Nyre- og<br/>hjertetransplantasjon</b> | 0,75 mg to<br>ganger daglig     | 0,5 mg to ganger<br>daglig                                | 0,5 mg to ganger<br>daglig                                      | 0,25 mg to<br>ganger daglig                                  |
| <b>Levertransplantasjon</b>               | 1 mg to ganger<br>daglig        | 0,75 mg to<br>ganger daglig                               | 0,5 mg to ganger<br>daglig                                      | 0,5 mg to ganger<br>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 viser 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 ciklosporineksponering 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 <sub>0</sub><br>(ng/ml) | Måned 1 | Måned 2-3 | Måned 4-5 | Måned 6-12 |
|------------------------------------------------|---------|-----------|-----------|------------|
| Certican-gruppen                               | 100-200 | 75-150    | 50-100    | 25-50      |

(Målte C<sub>0</sub> og C<sub>2</sub>-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 C<sub>2</sub>-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 ( $C_0$ ) av ciklosporin i blod. Se pkt. 5.1 for erfaring med reduserte ciklosporinkonsentrasjoner 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*).

Certican tabletter er beregnet til å svelges hele med et glass vann og skal ikke knuses før bruk. For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, er også Certican dispergerbare tabletter tilgjengelig (se preparatomtale for Certican dispergerbare tabletter).

### **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-thymocyttglobulin) 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-thymocyttglobulin 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 minimumskonsentrasjonene ( $C_0$ ) av everolimus i fullblod og dosejustering av everolimus 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 inducere 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 inducere 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 inducere 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, inkludert 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, inkl. 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 preparatmtaler 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, væskeopphopning 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

Immunsuppressive legemidler kan påvirke vaksinasjonsresponsen. Ved behandling med immunsuppressive 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 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 eliminering av systemisk absorbert everolimus kan derfor påvirkes av legemidler som påvirker CYP3A4 og/eller P-glykoprotein. Samtidig behandling med sterke 3A4 hemmere og indukere 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 en 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 <sub>max</sub> geometrisk gjennomsnittsratio (observert område) | Anbefalinger vedrørende samtidig bruk                                                                |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sterke CYP3A4/PgP-hemmere</b>         |                                                                                                          |                                                                                                      |
| <b>Ketokonazol</b>                       | AUC ↑15,3-ganger (område 11,2-22,5)<br>C <sub>max</sub> ↑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)<br>C <sub>max</sub> ↑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.<br><br>Utvis forsiktighet når samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås.<br><br>Overvåk bivirkninger nøye og juster everolimusdosen om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4). |
| Imatinib                                                            | AUC ↑3,7-ganger<br>C <sub>max</sub> ↑2,2-ganger                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Verapamil                                                           | AUC ↑3,5-ganger (område 2,2-6,3)<br>C <sub>max</sub> ↑2,3-ganger (område 1,3-3,8)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ciklosporin oral                                                    | AUC ↑2,7-ganger (område 1,5-4,7)<br>C <sub>max</sub> ↑1,8-ganger (område 1,3-2,6)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Cannabidiol (PgP-hemmer)                                            | AUC ↑2,5-ganger<br>C <sub>max</sub> ↑2,5-ganger                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Flukonazol                                                          | Ikke studert. Økt eksponering er forventet.                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Diltiazem<br>nikardipin                                             |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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%)<br>C <sub>max</sub> ↓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.                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                      |                                                          |                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Karbamazepin</b>                                  | Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.         |                                                                                                                                    |
| <b>Fenytoin</b>                                      | Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.         |                                                                                                                                    |
| <b>Fenobarbital</b>                                  | Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.         | Minimumskonsentrasjon av everolimus i blod bør monitoreres hver gang indusere av CYP3A4 gis samtidig og etter avsluttet behandling |
| <b>Efavirenz, nevirapin</b>                          | Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.         |                                                                                                                                    |
| <b>Johannesurt<br/>(<i>Hypericum perforatum</i>)</b> | 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 klinisk ubetydelig påvirkning på farmakokinetikken av ciklosporin hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter som behandles med ciklosporin mikroemulsjon.

##### Atorvastatin (CYP3A4 substrat) og pravastatin (PgP substrat)

Én 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 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

Immunosuppressive 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 melk 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 den beskrevet 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 luftveisinfeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner og infeksjoner i lungene (inkludert pneumoni) <sup>1</sup> , urinveisinfeksjoner <sup>2</sup> |
|                                                        | Vanlige        | Sepsis, sårinfeksjon                                                                                                                                                                              |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster         | Vanlige        | Maligne eller uspesifiserte tumorer og hudneoplasmer                                                                                                                                              |
|                                                        | Mindre vanlige | Lymfom/ posttransplantasjon lymfoproliferativ sykdom (PTLD)                                                                                                                                       |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | Svært vanlige  | Leukopeni, anemi/erytropeni, trombocytopeni <sup>1</sup>                                                                                                                                          |
|                                                        | Vanlige        | Pancytopeni, trombotiske mikroangiopater (inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk uremisk syndrom)                                                                              |
| Endokrine sykdommer                                    | Mindre vanlige | Hypogonadisme hos menn (reduert testosteron, økt FSH og LH)                                                                                                                                       |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           | Svært vanlige  | Hyperlipidemi (kolesterol og triglycider), nylig oppstått diabetes mellitus, hypokalemi                                                                                                           |
| Psykiatriske lidelser                                  | Svært vanlige  | Insomnia, angst                                                                                                                                                                                   |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                                                                                          |
| Hjertesykdommer                                        | Svært vanlige  | Perikardvæske <sup>3</sup>                                                                                                                                                                        |
|                                                        | Vanlige        | Tachykardi                                                                                                                                                                                        |
| Karsykdommer                                           | Svært vanlige  | Hypertensjon, venøse trombotiske hendelser                                                                                                                                                        |
|                                                        | Vanlige        | Lymfocele <sup>4</sup> , epistakse nyretransplantat trombose                                                                                                                                      |
|                                                        | Ikke kjent     | Lymfødem                                                                                                                                                                                          |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige  | Pleuravæske <sup>1</sup> , hoste <sup>1</sup> , dyspné <sup>1</sup>                                                                                                                               |
|                                                        | Mindre vanlige | Interstitiell lungesykdom <sup>5</sup>                                                                                                                                                            |

| Organsystem                                               | Frekvens       | Bivirkning                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 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        | Angio ødem <sup>6</sup> , akne, utslett                                         |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Vanlige        | Myalgi, artralgi,                                                               |
| Sykdommer i nyre- og urinveier                            | Vanlige        | Proteinuri <sup>2</sup> , renal tubulær nekrose <sup>7</sup>                    |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Vanlige        | Erekttil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser (herunder amenoré og menoragi) |
|                                                           | Mindre vanlige | Ovariecyster                                                                    |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige  | Perifert ødem, smerte, nedsatt tilheling, pyreksi                               |
|                                                           | Vanlige        | Operasjonssår-brokk                                                             |
| Undersøkelser                                             | Vanlige        | Unormale leverfunksjonsverdier <sup>8</sup>                                     |

<sup>1</sup>Vanlig ved nyre- og levertransplantasjon

<sup>2</sup>Vanlig ved hjerte- og levertransplantasjon

<sup>3</sup>Ved hjertetransplantasjon

<sup>4</sup>Ved nyre- og hjertetransplantasjon

<sup>5</sup>Søk 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

<sup>6</sup>Hovedsakelig hos pasienter som får samtidig behandling med ACE-hemmere

<sup>7</sup>Ved nyretransplantasjon

<sup>8</sup>Forhøyet  $\gamma$ -GT, AST, ALT

<sup>9</sup>

### 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 lymfoproliferativ 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. 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 pediatriske, nyretransplanterte pasienter og 24 måneder hos pediatriske, 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](http://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 G<sub>1</sub>-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 rejeksjon 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 rejeksjon, 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 legemiddelkonsertrasjonsanalyser 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 bekreftet i to fase IIb-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 (initiell dosering, videre dosering basert på minimumskonsentrasjoner  $\geq 3$  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 mykofenolatsodium (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 Certican-dose er det anbefalte (se pkt. 4.2).

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

| Målområde ciklosporin $C_0$<br>(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**

| Studie A2505: Multiminimumskonsentrasjon i blod av ciklosporin og everolimus                                                             |                                         |                |                                 |                |                            |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| Mimums-konsentrasjoner (ng/ml)                                                                                                           | Certican-gruppen (lav dose ciklosporin) |                |                                 |                | MPA (standard ciklosporin) |                |
|                                                                                                                                          | Certican 1,5 mg                         |                | Certican 3,0 mg                 |                | Myfortic 1,44 g            |                |
| Ciklosporin                                                                                                                              | C <sub>0</sub>                          | C <sub>2</sub> | C <sub>0</sub>                  | C <sub>2</sub> | C <sub>0</sub>             | C <sub>2</sub> |
| 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 <sub>0</sub> 3-8)          |                | (Målområde C <sub>0</sub> 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 <sub>0</sub> = minimumskonsentrasjon, C <sub>2</sub> = verdi 2 timer etter dosering. |                                         |                |                                 |                |                            |                |

Det primære effektendepunktet var en sammensatt sviktvariabel (akutt rejeksjon, 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)**

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

mnd = måneder, 1<sup>o</sup> = primært, 2<sup>o</sup> = 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<sub>min</sub> 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)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Certican 1,5 mg</b><br>N=277 | <b>Certican 3,0 mg</b><br>N=279 | <b>MPA 1,44 g</b><br>N=277 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 12-måneder gjennomsnitt GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                       | 54,6                            | 51,3                            | 52,2                       |
| Forskjell i gjennomsnitt (everolimus - MPA)                                                                                                                                                                                                                                     | 2,37<br>(-1,7, 6,4)             | -0,89<br>(-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)).<br>MDRD: modification of diet in renal disease |                                 |                                 |                            |

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

|                                                                                                                                     |                   | <b>Kategori av proteinuri (mg/mmol)</b> |                                       |                                                  |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                     |                   | <b>normal</b><br>%(n)<br>( $< 3,39$ )   | <b>mild</b> %(n)<br>( $3,39 < 33,9$ ) | <b>sub-nefrotisk</b><br>%(n)<br>( $33,9 < 339$ ) | <b>nefrotisk</b><br>%(n) ( $> 339$ ) |
| <b>Måned 12 (TED)</b>                                                                                                               | <b>Behandling</b> |                                         |                                       |                                                  |                                      |
|                                                                                                                                     | Certican 1,5 mg   | <b>0,4</b> (1)                          | <b>64,2</b> (174)                     | <b>32,5</b> (88)                                 | <b>3,0</b> (8)                       |
|                                                                                                                                     | Certican 3 mg     | <b>0,7</b> (2)                          | <b>59,2</b> (164)                     | <b>33,9</b> (94)                                 | <b>5,8</b> (16)                      |
|                                                                                                                                     | MPA 1,44 g        | <b>1,8</b> (5)                          | <b>73,1</b> (198)                     | <b>20,7</b> (56)                                 | <b>4,1</b> (11)                      |
| 1 mg/mmol = 8,84 mg/g<br>TED: Behandleringsendepunkt (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+<br>rCNI<br>N=<br>1022 | MPA+<br>sCNI<br>N=<br>1015 | Forskjell<br>(95 % KI) | P-<br>verdi | EVR+<br>rCNI<br>N=1022 | MPA+<br>sCNI<br>N=<br>1015 | Forskjell<br>(95 % KI) | P-<br>verdi |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|
|                                                              | Måned 12                   |                            |                        |             | Måned 24               |                            |                        |             |
| eGFR < 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> eller tBPAR <sup>#</sup> | 489<br>(47,9)              | 456<br>(44,9)              | 3,0<br>(-1,4, 7,3)     | 0,187       | 489<br>(47,9)          | 443<br>(43,7)              | 4,2<br>(-0,3, 8,7)     | 0,067       |
| tBPAR, tap av transplantat eller død                         | 146<br>(14,4)              | 131<br>(13,0)              | 1,4<br>(-1,6, 4,4)     | 0,353       | 169<br>(18,0)          | 147<br>(17,3)              | 0,8<br>(-4,6, 6,1)     | 0,782       |
| tBPAR                                                        | 107<br>(10,8)              | 91<br>(9,2)                | 1,6<br>(-1,1, 4,2)     | 0,243       | 118<br>(12,8)          | 98<br>(12,1)               | 0,7<br>(-4,4, 5,8)     | 0,794       |
| Tap av transplantat                                          | 33<br>(3,3)                | 28<br>(2,8)                | 0,5<br>(-1,0, 2,0)     | 0,542       | 37<br>(3,7)            | 32<br>(3,2)                | 0,5<br>(-1,1, 2,1)     | 0,572       |
| Død                                                          | 20<br>(2,0)                | 28<br>(2,8)                | -0,8<br>(-2,2, 0,5)    | 0,234       | 32<br>(3,7)            | 36<br>(4,2)                | -0,5<br>(-2,7, 1,6)    | 0,634       |
| Tap av transplantat eller død                                | 51<br>(5)                  | 54<br>(5,4)                | -0,3<br>(-2,3,1,6)     | 0,732       | 67<br>(7,1)            | 65<br>(7,1)                | 0,0<br>(-2,5, 2,6)     | 0,970       |
| eGFR < 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> #                        | 456<br>(44,6)              | 424<br>(41,8)              | 2,9<br>(-1,5, 7,2)     | 0,201       | 474<br>(46,4)          | 423<br>(41,6)              | 4,7<br>( 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

### Hjertetransplantasjon

I fase III-hjertetransplantasjonsstudien (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 insidensen 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      |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Certican-gruppen</b>         | <b>200-350</b> | <b>150-250</b> | <b>100-200</b> | <b>75-150</b> | <b>50-100</b> |
| <b>MMF-gruppen</b>              | 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)**

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

|         |                 | <b>Estimert kreatininclearance (Cockcroft-Gault)*<br/>ml/min</b> |                                                                          |                                                                     |
|---------|-----------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|         |                 | <b>Baseline<br/>Gjennomsnitt<br/>(<math>\pm</math> SD)</b>       | <b>Verdi på<br/>tidspunkt<br/>Gjennomsnitt<br/>(<math>\pm</math> SD)</b> | <b>Forskjell mellom<br/>gruppene<br/>Gjennomsnitt<br/>(95 % KI)</b> |
| Måned 1 | Certican (n=87) | 73,8 ( $\pm$ 27,8)                                               | 68,5 ( $\pm$ 31,5)                                                       | -7,3                                                                |

|          |                 |               |               |              |
|----------|-----------------|---------------|---------------|--------------|
|          | MMF (n=78)      | 77,4 (± 32,6) | 79,4 (± 36,0) | (-18,1, 3,4) |
| Måned 6  | Certican (n=83) | 74,4 (± 28,2) | 65,4 (± 24,7) | -5,0         |
|          | MMF (n=72)      | 76,0 (± 31,8) | 72,4 (± 26,4) | (-13,6, 2,9) |
| Måned 12 | Certican (n=71) | 74,8 (± 28,3) | 68,7 (± 27,7) | -1,8         |
|          | MMF (n=71)      | 76,2 (± 32,1) | 71,9 (± 30,0) | (-11,2, 7,5) |

\* inkluderer pasienter med verdi både ved baseline og visitt

**Tabell 15 Studie A2411: Effekresultater (insidens hos ITT populasjon)**

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

\* Mangel på effekt (sammenslått): hvilken som helst av de følgende: akutt reaksjon ≥ 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/reduisert dose CsA<br>N=279 |                                    | MMF 3 g/standarddose CsA<br>N=268  |
|----------|---------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|          | everolimus (C <sub>0</sub> ng/ml)           | ciklosporin (C <sub>0</sub> ng/ml) | ciklosporin (C <sub>0</sub> 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<sub>0</sub>=minimumskonsentrasjon

Effektendepunkter ved måned 12 er vist i tabell 17.

**Tabell 17      Studie A2310: Insidensrater av effektendepunkter per behandlingsgruppe (ITT-populasjon – analyse ved måned 12)**

|                                         | Certican 1,5mg<br>N=279<br>n (%) | MMF<br>N=271<br>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 ≥ 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 ≥ 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/1,73m<sup>2</sup> (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 C <sub>0</sub> | Mnd 1          | Mnd 2          | Mnd 3-4        | Mnd 5-6       | Mnd 7-12      |
|------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Certican-gruppen</b>                  | <b>200-350</b> | <b>150-250</b> | <b>100-200</b> | <b>75-150</b> | <b>50-100</b> |
| <b>MMF-gruppen</b>                       | 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 med 4 uker etter transplantasjon. Dette ble undersøkt i forhold til standard takrolimuseksponering. Certican ble dosejustert for å opprettholde minimumskonsentrasjoner av everolimus i blod i målområde mellom 3-8 ng/ml for armen med Certican + redusert takrolimus. Takrolimusedoser 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<br>N=245 |                 | TAC Kontroll<br>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)<br>(Ingen differansetest)                                       | 0,230                     | 0,452           |                       |            |
| P-verdi* Z-test (EVR+Redusert TAC - Kontroll ≥ 0,12)<br>(Non-inferiority test)                                   | < 0,001                   | < 0,001         |                       |            |

\*tBPAR = Behandlet biopsiverifisert akutt reaksjon

**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<br>N=245<br>n (%) | TAC Kontroll<br>N=243<br>n (%) | Risiko Diff. (95 % KI) | P-verdi* |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------|
| <b>Tap av transplantat</b> |                                    |                                |                        |          |
| 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    |
| <b>Død</b>                 |                                    |                                |                        |          |
| 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    |
| <b>BPAR<sup>1</sup></b>    |                                    |                                |                        |          |
| 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    |
| <b>tBPAR<sup>2</sup></b>   |                                    |                                |                        |          |
| 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 m<sup>2</sup>] 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<br>Gjennomsnitt<br>(SE) | LSM<br>Gjennomsnitt<br>(SE) | 97,5 % KI     | P-<br>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/1,73m<sup>2</sup>, 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 pediatrike 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 pediatrike 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 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>.

Hos pediatrike levertransplanterte pasienter, ble det ikke observert negativ effekt på vekst eller kjønnsmodning. Tre viktige sikkerhetsproblemer ble imidlertid identifisert fra sikkerhetsanalysen hos pediatrike 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<sub>maks</sub> 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<sub>z/F</sub>) 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

toksisitetsstudier, 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  $75 \pm 31$  og  $131 \pm 59$  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  $28 \pm 7$  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 forsinker 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 pediatrike *de novo* nyretransplanterte pasienter (fra 2 til 16 år) fikk Certican dispergerbare tabletter med en startdose på 0,8 mg/m<sup>2</sup> (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  $\geq 3$  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  $118 \pm 28$  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/m<sup>2</sup> og halveringstiden for eliminering var  $30 \pm 11$  timer hos pediatrike 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 22). 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 22).

**Tabell 22 Sammenhengen mellom eksponeringsrespons for everolimus hos transplanterte pasienter**

| <b>Nyretransplantasjon:</b>                 |       |           |           |            |             |
|---------------------------------------------|-------|-----------|-----------|------------|-------------|
| Minimumskonsentrasjoner (ng/ml)             | ≤ 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 x 10 <sup>9</sup> /l) | 10 %  | 9 %       | 7 %       | 14 %       | 17 %        |
| <b>Hjertetransplantasjon:</b>               |       |           |           |            |             |
| Minimumskonsentrasjoner (ng/ml)             | ≤ 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 x 10 <sup>9</sup> /l)  | 5 %   | 5 %       | 6 %       | 8 %        | 9 %         |
| <b>Levertransplantasjon:</b>                |       |           |           |            |             |
| Minimumskonsentrasjoner (ng/ml)             | ≤ 3   |           | 3-8       |            | ≥ 8         |
| Ingen behandlet BPAR                        | 88 %  |           | 98 %      |            | 92 %        |
| Trombocytopeni (≤ 75 x 10 <sup>9</sup> /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 teapeutisk 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 Hjelpesoffer**

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **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 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Norge AS  
Postboks 4284 Nydalen  
0401 OSLO

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

0,25 mg: 03-2075  
0,5 mg: 03-2076  
0,75 mg: 03-2077  
1,0 mg: 03-2078

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 2004  
Dato for siste fornyelse: 18. juli 2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

10.10.2023