REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Certican 0,25 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine everolimus 0,25 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 2 mg și lactoză anhidră 51 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate
Comprimatele sunt rotunde, plate, cu margini teşite, de culoare albă până la gălbuie, marmorate,.
Certican 0,25 mg comprimate (diametru de 6 mm): marcate cu „C” pe o față şi cu „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Transplant renal şi cardiac
Certican este indicat pentru profilaxia rejetului de organ la pacienţii adulţi cu risc imunologic scăzut spre moderat, la care s-a efectuat transplant alogen renal sau cardiac. În transplantul renal şi cardiac, Certican trebuie utilizat în asociere cu ciclosporină sub formă de microemulsie şi corticosteroizi.

Transplant hepatic
Certican este indicat pentru profilaxia rejetului de organ la pacienţii adulți la care s-a efectuat transplant hepatic. În transplantul hepatic, Certican trebuie utilizat în asociere cu tacrolimus şi corticosteroizi.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Certican trebuie început şi continuat numai de către medici cu experienţă în tratamentul imunosupresor ulterior transplantului de organ şi care au acces la monitorizarea concentraţiilor sanguine totale de everolimus.

Doze
Adulţi
Pentru populaţia generală de pacienţi la care s-a efectuat transplant renal şi cardiac se recomandă o schemă terapeutică iniţială cu doza de 0,75 mg everolimus administrată de două ori pe zi concomitent cu ciclosporina, cât mai curând posibil după transplant.

La pacienţii la care s-a efectuat transplant hepatic, se recomandă o doză de 1 mg, administrată de două ori pe zi concomitent cu tacrolimus, tratamentul fiind iniţiat la aproximativ 4 săptămâni de la transplant.

La pacienţii care utilizează Certican pot fi necesare ajustări ale dozei în funcţie de concentraţiile sanguine atinse, de tolerabilitate, de răspunsul individual, de modificări ale schemelor terapeutice administrate concomitent şi de situaţia clinică. Ajustările dozei pot fi efectuate la interval de 4-5 zile (vezi Monitorizarea terapeutică a medicamentului).

Grupe speciale de pacienţi
Pacienţi aparţinând rasei negre
Incidenţa episoadelor de rejet acut, confirmată prin biopsie, a fost semnificativ mai mare la pacienţii aparţinând rasei negre cu transplant renal, comparativ cu ceilalţi pacienţi. Există date limitate care indică faptul că pacienţii aparţinând rasei negre pot necesita o doză de Certican mai mare pentru a atinge o eficacitate observată la ceilalţi pacienţi (vezi pct. 5.2). În prezent, datele privind eficacitatea şi siguranţa sunt destul de limitate pentru a permite recomandări specifice pentru utilizarea everolimus la pacienţii aparţinând rasei negre.

Copii şi adolescenţi
La pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic și renal, nu se recomandă utilizarea Certican. Siguranța și eficacitatea Certican la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Vârstnici (≥ 65 ani)
Experienţa clinică la pacienţii cu vârsta > 65 ani este limitată. Deşi datele sunt limitate, nu există diferenţe aparente în farmacocinetica everolimusului la pacienţii cu vârsta ≥ 65-70 de ani (vezi pct. 5.2).

Pacienţii cu insuficienţă renală
Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică
Înainte de utilizarea dozei următoare, la pacienţii cu insuficienţă hepatică, concentraţiile de everolimus din sângele total trebuie atent monitorizate. La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child-Pugh A) doza trebuie redusă la două treimi din doza normală, la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B) doza trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza normală, iar la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C) doza trebuie redusă la aproximativ o treime din doza normală. Ajustarea ulterioară a dozei trebuie să aibă la bază monitorizarea terapeutică a medicamentului (vezi pct. 5.2). Dozele reduse, cu valori rotunjite până la următoarea concentraţie a comprimatelor, sunt incluse în tabelul de mai jos:

Tabelul 1 Reducerea dozei de Certican la pacienţii cu insuficienţă hepatică

	Funcţie hepatică normală	**Insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh A)**	**Insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh B)**	**Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C)**
Transplant renal şi cardiac	0,75 mg *de două ori pe zi*	0,5 mg *de două ori pe zi*	0,5 mg *de două ori pe zi*	0,25 mg *de două ori pe zi*
Transplant hepatic	1 mg *de două ori pe zi*	0,75 mg *de două ori pe zi*	0,5 mg *de două ori pe zi*	0,5 mg *de două ori pe zi*

Monitorizarea terapeutică a medicamentului
Se recomandă utilizarea determinărilor concentraţiei de medicament, cu caracteristici adecvate de performanţă, când se au în vedere concentraţii scăzute de ciclosporină sau tacrolimus.

Se recomandă monitorizarea regulată a concentraţiilor terapeutice de everolimus din sângele total. Având la bază evaluarea expunere-eficacitate şi evaluarea expunere-siguranţă, s-a descoperit că pacienţii la care concentraţiile de everolimus înainte de administrarea dozei următoare ating valori de≥ 3,0 ng/ml în sângele total au o incidenţă mai mică a rejetului acut confirmat prin biopsie, în caz de transplant renal, cardiac şi hepatic, comparativ cu pacienţii ale căror concentraţii sanguine înainte de administrarea dozei următoare sunt sub 3,0 ng/ml. Limita superioară a intervalului terapeutic se recomandă a fi de 8 ng/ml. O expunere de peste 12 ng/ml nu a fost studiată. Intervalele recomandate pentru concentraţiile sanguine de everolimus au fost determinate prin metoda cromatografică.

Este deosebit de importantă monitorizarea concentraţiilor sanguine de everolimus, la pacienţii cu insuficienţă hepatică, pe parcursul administrării concomitente de inhibitori şi inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4, atunci când se schimbă forma farmaceutică de ciclosporină utilizată în asociere şi/sau dacă dozele de ciclosporină sunt scăzute marcat (vezi pct. 4.5). Concentraţiile de everolimus pot fi scăzute uşor după administrarea comprimatelor pentru dispersie orală.

În mod optim, ajustările dozei de Certican trebuie să aibă la bază valorile concentraţiilor sanguine înainte de administrarea dozei următoare, obţinute la mai mult de 4-5 zile după modificarea anterioară a dozei. Există o interacţiune între ciclosporină şi everolimus, şi, în consecinţă, concentraţiile de everolimus pot să scadă în cazul unei expuneri marcat scăzute la ciclosporină (adică, concentraţia sanguină înainte de administrarea dozei următoare < 50 ng/ml).

De preferinţă, pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie să atingă concentraţii sanguine cu valori situate în zona superioară a intervalului de valori de expunere de 3-8 ng/ml.

După începerea tratamentului sau după ajustarea dozei, deoarece timpii de înjumătăţire plasmatică prelungiţi întârzie momentul atingerii stării de echilibru, trebuie să se efectueze monitorizare la interval de 4 până la 5 zile, până când 2 valori consecutive indică concentraţii stabile ale everolimusului (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Ajustările dozelor trebuie să se bazeze pe concentraţiile stabile de everolimus.

Doze de ciclosporină recomandate în transplantul renal
Certican nu trebuie utilizat timp îndelungat în asociere cu doze maxime de ciclosporină. La pacienţii cu transplant renal trataţi cu Certican, scăderea expunerii la ciclosporină ameliorează funcţia renală. Pe baza experienţei din studiul A2309, scăderea expunerii la ciclosporină trebuie începută imediat după transplant, avându-se în vedere următoarele intervale recomandate de concentraţii sanguine totale:

Tabelul 2 Transplant renal: intervale recomandate de concentraţii sanguine totale de ciclosporină

Valoarea-ţintă C_0 ciclosporină (ng/ml)	**Luna 1**	**Lunile 2-3**	**Lunile 4-5**	**Lunile 6-12**
Grupurile cărora li s-a administrat Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Concentrațiile C_0 și C2 măsurate sunt indicate la pct. 5.1).

Trebuie asigurate concentraţii sanguine totale de everolimus la starea de echilibru, egale sau mai mari cu valoarea de 3 ng/ml determinată anterior reducerii dozei de ciclosporină.

Datele privind administrarea Certican în tratamentul de întreţinere, în cazul în care concentraţiile plasmatice de ciclosporină înainte de administrarea dozei următoare sunt sub 50 ng/ml sau atunci când valorile C2 sunt sub 350 ng/ml sunt limitate. În cazul în care pacientul nu poate tolera scăderea expunerii la ciclosporină, continuarea utilizării Certican trebuie reconsiderată.

Doze de ciclosporină recomandate în transplantul cardiac
La pacienţii cu transplant cardiac aflaţi în tratament de întreţinere trebuie să se reducă doza de ciclosporină, în funcţie de toleranţă, pentru a ameliora funcţia renală. În cazul în care deteriorarea funcţiei renale este progresivă sau dacă valoarea calculată a clearance-ului creatininei este

< 60 ml/min, trebuie ajustată schema de tratament. În cazul pacienţilor cu transplant cardiac, doza de ciclosporina poate fi stabilită pe baza concentrațiilor plasmatice de ciclosporină. Vezi punctul 5.1 pentru experiența cu concentraţii plasmatice reduse de ciclosporină.

În transplantul cardiac există date limitate cu privire la dozele de Certican în cazul în care concentraţiile plasmatice de ciclosporină au valori de 50-100 ng/ml după 12 luni.

Anterior reducerii dozei de ciclosporină trebuie să se asigure o concentraţie sanguină totală pentru everolimus, la starea de echilibru, egală sau mai mare de 3 ng/ml.

Recomandare privind doza de tacrolimus în transplantul hepatic
Pacienţilor cu transplant hepatic trebuie să li se reducă expunerea la tacrolimus pentru a reduce la minimum toxicitatea renală indusă de calcineurină. Doza de tacrolimus trebuie redusă începând cu aproximativ 3 săptămâni de la iniţierea administrării schemei terapeutice în asociere cu Certican, pe baza concentraţiilor ţintă de tacrolimus din sângele total (C_0) de 3-5 ng/ml. Într-un studiu clinic controlat, renunțarea completă la administrarea de tacrolimus a fost asociată cu creșterea riscului de rejet acut.

Certican nu a fost evaluat în asociere cu o doză maximă de tacrolimus în studiile clinice controlate.

Mod de administrare
Certican este numai pentru administrare orală.

Doza zilnică de Certican trebuie întotdeauna administrată oral, în două prize, în mod constant, fie cu alimente, fie fără alimente (vezi pct. 5.2) şi în acelaşi moment cu administrarea de ciclosporină sub formă de microemulsie sau tacrolimus (vezi Monitorizarea terapeutică a medicamentului).

Comprimatele de Certican trebuie înghiţite întregi, cu un pahar cu apă, şi nu trebuie sfărâmate înainte de utilizare. Pentru pacienţii care nu pot înghiţi comprimatele întregi, este, de asemenea, disponibil Certican comprimate pentru dispersie orală (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Certican, comprimate pentru dispersie orală).

4.3 Contraindicaţii

Certican este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la everolimus, sirolimus sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Abordarea terapeutică a imunosupresiei
În studiile clinice, Certican a fost administrat în asociere cu ciclosporină sub formă de microemulsie, basiliximab sau cu tacrolimus şi corticosteroizi. Administrarea Certican în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, altele decât cele menţionate mai sus, nu a fost suficient studiată.

Certican nu a fost studiat adecvat la pacienţii cu risc imunologic ridicat.

Asocierea cu inducerea cu timoglobulină
Se recomandă precauţie la administrarea concomitentă a schemelor terapeutice care implică inducerea cu timoglobulină (globulină anti timocite de iepure) şi Certican/ciclosporină/corticosteroizi. Într-un studiu clinic care a inclus pacienţi la care s-a efectuat transplant cardiac (studiul A2310, vezi pct. 5.1), a fost observată o creştere a incidenţei infecţiilor grave, inclusiv infecţii letale, în decursul primelor trei luni după transplant la subgrupul de pacienţi la care s-a administrat concomitent tratament de inducere cu timoglobulină anti-timocite de iepure.

Infecţii grave şi oportuniste
Pacienții tratați cu imunospresoare, inclusiv Certican, sunt expuși unui risc mai mare de a dezvolta infecţii oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare). Printre aceste infecţii oportuniste se

numără nefropatia asociată infectării cu virusul BK și leucoencefalopatia (LEP) multiplă progresivă asociată cu virusul JC. Aceste infecţii sunt deseori asociate unei mari încărcări totale cu imunospresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicul trebuie să le aibă în vedere la diagnosticul diferenţial al pacienţilor care prezintă imunosupresie, cu funcţie renală deteriorată sau simptome neurologice. Au fost raportate infecţii letale şi septicemii la pacienți tratați cu Certican (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice efectuate cu Certican, administrarea profilactică a unui medicament antimicrobian pentru pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci (carinii)* şi pentru citomegalovirus (CMV) a fost recomandată după transplant, mai ales la pacienţii cu risc crescut de infecţii oportuniste.

Insuficienţă hepatică
Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor sanguine totale de everolimus (C_0) şi ajustarea dozei de everolimus la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2).

Din cauza timpilor de înjumătăţire plasmatică a everolimus mai lungi, la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie efectuată monitorizarea concentraţiilor terapeutice de everolimus după începerea tratamentului sau după ajustarea dozei până când sunt atinse concentraţiile stabile (vezi pct. 5.2).

Interacţiunea cu substraturi ale izoenzimei CYP3A4 administrate pe cale orală
Trebuie luate măsuri de precauţie când Certican este administrat concomitent cu substraturi ale izoenzimei CYP3A4 administrate oral, cu un indice terapeutic îngust, din cauza potenţialelor interacţiuni. Dacă Certican este administrat concomitent cu substraturi ale izoenzimei CYP3A4 administrate oral, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, pimozidă, terfenadină, astemizol, cisapridă, quinidină sau alcaloizi derivați din ergot), pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea reacţiilor adverse descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului aferent substratului izoenzimei CYP3A4 administrat pe cale orală (vezi pct. 4.5).

Interacţiunea cu inhibitori sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 și/sau ai glicoproteinei P (gp-P)
Administrarea Certican concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau ai glicoproteinei P (gp-P) o pompă de eflux-multimedicament (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, ritonavir) poate crește concentrațiile sanguine de everolimus și este recomandată numai dacă beneficiul depășește riscul.

Administrarea concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 și/sau ai gp-P (de exemplu, rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină) este recomandată numai dacă beneficiul depăşeşte riscul unei posibile interacţiuni.
Dacă administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P nu poate fi evitată,
se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine totale de everolimus și starea clinică a pacientului în timp ce acestea sunt administrate concomitent cu everolimus și după întreruperea acestora. Pot fi necesare ajustări ale dozei de everolimus.(vezi pct. 4.5).
Limfoame şi afecţiuni maligne
Pacienţii la care se administrează un tratament imunosupresor ce implică asocierea mai multor medicamente, inclusiv Certican, prezintă un risc crescut de a dezvolta limfoame sau alte afecţiuni maligne, mai ales la nivel cutanat (vezi pct. 4.8). Riscul absolut pare să fie legat mai mult de durata şi intensitatea imunosupresiei, decât de utilizarea unui anumit medicament. Pacienţii trebuie monitorizaţi periodic în ceea ce priveşte depistarea neoplasmelor cutanate şi avertizaţi să limiteze expunerea la lumina UV, soare şi să folosească o cremă de protecţie cu factor de protecţie corespunzător.

Hiperlipidemie
La pacienţii cu transplant, utilizarea Certican în asociere cu ciclosporină sub formă de microemulsie sau cu tracolimus a fost asociată cu creşterea colesterolemiei şi trigliceridemiei, la valori care pot necesita tratament. Pacienţii trataţi cu Certican trebuie monitorizaţi pentru detectarea unei eventuale hiperlipidemii şi, dacă este necesar, trataţi cu medicamente hipolipemiante şi dietă (vezi pct. 4.5).
Înainte de începerea unui tratament imunosupresor, inclusiv cu Certican, trebuie luat în considerare

raportul risc-beneficiu la pacienţii care prezintă deja o hiperlipidemie. În mod similar, va trebui reevaluat raportul risc-beneficiu în ceea ce priveşte continuarea tratamentului cu Certican la pacienţii cu hiperlipidemie refractară severă. Pacienţii la care se administrează un inhibitor de HMG-CoA reductază şi/sau un fibrat trebuie monitorizaţi în ceea ce priveşte posibilitatea apariţiei rabdomiolizei şi a altor reacţii adverse, după cum sunt descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Angioedem
Certican a fost asociat cu apariţia angioedemului. În majoritatea cazurilor, pacienţilor în cauză li se administrau concomitent inhibitori ai ECA.

Disfuncţie renală indusă de everolimus şi inhibitori de calcineurină
În transplantul renal şi cardiac, administrarea concomitentă de Certican cu doza completă de ciclosporină creşte riscul apariţiei disfuncţiei renale. Trebuie administrate doze reduse de ciclosporină în asociere cu Certican, pentru a evita disfuncţiile renale. Ajustarea adecvată a tratamentului imunosupresor, mai ales reducerea dozei de ciclosporină, trebuie avută în vedere la pacienţii valori mari ale creatininei serice.

În cadrul unui studiu privind transplantul hepatic, administrarea de Certican în asociere cu o doză de tacrolimus care determină o expunere redusă nu a fost identificată ca agravând funcţia renală, comparativ cu utilizarea de tacrolimus în doză care determină o expunere standard, fără Certican. Monitorizarea periodică a funcţiei renale este recomandată la toţi pacienţii. Este necesară prudenţă atunci când se administrează concomitent alte medicamente despre care se știe că pot afecta funcţia renală.

Proteinurie
Administrarea Certican împreună cu inhibitori de calcineurină la pacienţii cu transplant a fost asociată cu creşterea proteinuriei. Riscul creşte odată cu atingerea unor concentraţii sanguine mai mari de everolimus.
La pacienţii cu transplant renal care prezintă proteinurie uşoară în timpul tratamentului imunosupresor de întreţinere, care include administrarea unui inhibitor al calcineurinei (ICN), s-a raportat agravarea proteinuriei când inhibitorul de calcineurină este înlocuit cu Certican. S-a observat reversibilitatea simptomelor la întreruperea administrării de Certican şi reintroducerea administrării inhibitorului de calcineurină. Nu s-au stabilit siguranţa şi eficacitatea trecerii de la inhibitorul de calcineurină la Certican la astfel de pacienţi. Pacienţilor cărora li s-a administrat Certican trebuie să li se monitorizeze proteinuria.

Tromboză a grefei renale
A fost raportat un risc crescut de apariţie a trombozei renale arteriale şi venoase, care are ca rezultat rejetul grefei, mai ales în primele 30 de zile post-transplant.

Complicaţii ale vindecării plăgilor
Ca şi alţi inhibitori mTOR, Certican poate afecta vindecarea plăgilor, sporind apariţia complicaţiilor post-transplant, cum sunt dehiscenţa plăgilor, acumularea de lichid şi infectarea plăgilor, complicaţii care pot necesita intervenţii chirurgicale ulterioare. Limfocelul este cel mai frecvent eveniment de acest fel raportat la pacienţii cu transplant renal şi tinde să fie mai frecvent la pacienţii cu indice al masei corporale mai mare. Frecvenţa efuziunii pericardice şi pleurale este crescută la pacienţii cu transplant cardiac, iar frecvenţa herniilor la nivelul inciziei este crescută la pacienţii cu transplant hepatic.

Microangiopatie trombotică/Purpura trombotică trombocitopenică/Sindrom hemolitic uremic
Administrarea concomitentă a Certican cu un inhibitor de calcineurină (ICN) poate creşte riscul apariţiei sindromului hemolitic uremic indus de ICN/purpurei trombotice trombocitopenice/microangiopatiei trombotice.

Vaccinarea

Administrarea de imunosupresoare poate modifica răspunsul la vaccinare. În timpul tratamentului cu imunosupresoare, inclusiv everolimus, vaccinarea poate fi mai puţin eficace. Utilizarea de vaccinuri cu virus viu trebuie evitată.

Boală pulmonară interstiţială/pneumonită neinfecţioasă
Trebuie avut în vedere un diagnostic de boală pulmonară interstiţială (BPI) la pacienţii care prezintă simptome caracteristice pneumoniei infecţioase, dar care nu răspund la tratamentul cu antibiotice şi la care infecţiile, cauzele neoplazice şi alte etiologii care nu sunt legate de medicamente au fost eliminate prin investigaţii adecvate. La administrarea de Certican, au fost raportate cazuri de BPI care au fost, în general, remediate prin întreruperea administrării medicamentului, cu sau fără tratament concomitent cu corticosteroizi. Cu toate acestea, au existat şi cazuri letale (vezi pct. 4.8).

Debut de diabet zaharat
S-a demonstrat că Certican creşte riscul de debut al diabetului zaharat după transplant. La pacienţii trataţi cu Certican trebuie monitorizată strict glicemia.

Infertilitate masculină
S-a raportat în literatura de specialitate apariţia azoospermiei şi oligospermiei reversibile la pacienţii trataţi cu inhibitori mTOR. Având în vedere studiile toxicologice preclinice, care arată că everolimus poate reduce spermatogeneza, infertilitatea la bărbaţi trebuie considerată un risc potenţial asociat cu terapia prelungită cu Certican.

Riscul apariţiei intoleranţei la excipienţi
Certican comprimate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Everolimus este metabolizat în principal de către izoenzima CYP3A4 la nivel hepatic şi într-o oarecare măsură la nivelul peretelui intestinal şi este un substrat al glicoproteinei-P (PgP), pompă de transport care serveşte la excreţia a numeroase medicamente. De aceea, absorbţia şi eliminarea consecutivă a everolimusului absorbit sistemic poate fi influenţată de medicamentele care influenţează acţiunea izoenzimei CYP3A4 şi/sau a glicoproteinei-P. Nu se recomandă tratamentul concomitent cu inhibitori şi cu inductori puternici 3A4. Inhibitorii de glicoproteină-P pot scădea eliminarea everolimusului din celulele intestinale şi pot creşte concentraţiile sanguine de everolimus. *In vitro,* everolimusul este un inhibitor competitiv al izoenzimei CYP3A4 şi un inhibitor mixt al izoenzimei CYP2D6. Toate studiile de interacţiune *in vivo* au fost efectuate fără administrare concomitentă de ciclosporină.

Tabelul 3 Efectele altor substanțe active asupra everolimus

Substanţă activă, clasificare după interacţiune	**Interacţiune – Modificare a ASC/C_{max} pentru everolimus Raportul mediei geometrice (interval observat)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă**
Inhibitori *puternici* ai CYP3A4/gp-P		
Ketoconazol	ASC ↑ de 15,3 ori (interval 11,2-22,5) C_{max} ↑ de 4,1 ori (interval 2,6-7,0)	Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4/gp-P este recomandată doar dacă beneficiile depășesc riscurile.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Nu există studii. Se anticipează o creştere mare a	

Telitromicină, claritromicină	concentraţiei sanguine de everolimus.	
Nefazodonă		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibitori *moderați* ai CYP3A4/gp-P		
Eritromicină	ASC ↑de 4,4 ori (interval 2,0-12,6) C_{max} ↑ de 2,0 ori (interval 0,9-3,5)	Concentrațiile everolimusului în sângele integral trebuie monitorizate când este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4/gp - P și după întreruperea administrării acestora. Se recomandă precauţie când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderaţi ai izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori ai gp-P. Monitorizați cu atenție reacțiile adverse și ajustați doza de everolimus după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Imatinib	ASC ↑de 3,7 ori C_{max} ↑de 2,2 ori	
Verapamil	ASC ↑de 3,5 ori (interval 2,2-6,3) C_{max} ↑de 2,3 ori (interval 1,3-3,8)	
Ciclosporină administrată oral	ASC ↑de 2,7 ori (interval 1,5-4,7) C_{max} ↑de 1,8 ori (interval 1,3-2,6)	
Canabidiol (inhibitor al gp-P)	ASC ↑ 2,5-ori C_{max} ↑ 2,5-ori	
Fluconazol	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
Diltiazem nicardipină		
Dronedaronă	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
Suc de grapefruit sau alte alimente care influenţează CYP3A4/gp-P	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută (efectul înregistrează o variaţie mare).	Trebuie evitată utilizarea concomitentă
Inductori puternici și moderați ai CYP3A4		
Rifampicină	ASC ↓63% (interval 0-80%) C_{max} ↓58% (interval 10-70%)	Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 este recomandată doar dacă beneficiile depășesc riscurile.
Rifabutină	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
Carbamazepină	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	

Fenitoină	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
Fenobarbital	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Concentrațiile everolimusului în sângele integral trebuie monitorizate când este administrat concomitent cu inductori ai izoenzimei CYP3A4 și după întreruperea administrării acestora.
Efavirenz, nevirapină	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
Sunătoare (*Hypericum perforatum*)	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Preparatele care conţin sunătoare nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu everolimus.

Medicamente ale căror concentraţii plasmatice pot fi modificate de către everolimus

Octreotidă
Administrarea concomitentă de everolimus (10 mg pe zi) cu octreotidă sub forma farmaceutică cu eliberare prelungită a crescut C_{min} al octreotidei cu un raport medie geometrică (everolimus/placebo) de 1,47 ori.

Ciclosporina
La pacienţii cu transplant renal şi cardiac la care s-a administrat în asociere ciclosporină sub formă de microemulsie, Certican a avut o influenţă minoră din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii ciclosporinei.

Atorvastatina (substrat-CYP3A4) şi pravastatina (substrat gp-P)
Administrarea concomitentă de doze unice de Certican, fie cu atorvastatină fie cu pravastatină la voluntarii sănătoşi nu a influenţat farmacocinetica plasmatică a atorvastatinei, pravastatinei sau a everolimusului şi nici activitatea biologică totală a HMG-CoA reductazei într-o proporţie relevantă clinic. Cu toate acestea, aceste rezultate nu pot fi extrapolate la alţi inhibitori de HMG-CoA reductază. Pacienţii trebuie monitorizaţi în ceea ce priveşte apariţia rabdomiolizei şi altor reacţii adverse, aşa cum sunt descrise în Rezumatele Caracteristicilor Produsului aferente inhibitorilor de HMG-CoA.

Substraturi ale izoenzimei CYP3A4A cu administrare orală
Pe baza rezultatelor obţinute *in vitro*, concentrațiile sistemice obținute după utilizarea orală de doze zilnice de 10 mg fac ca inhibarea gp-P, CYP2A4 și CYP2D6 să fie improbabilă. Cu toate acestea, inhibarea izoenzimei CYP3A4 și a gp-P la nivel intestinal nu poate fi exclusă. Un studiu privind interacţiunile, efectuat la subiecţi sănătoşi, a demonstrat faptul că administrarea orală concomitentă a unei doze de midazolam, un substrat sensibil al izoenzimei CYP3A4, cu everolimus a dus la o creştere cu 25% a C_{max} şi la o creştere cu 30% a ASC a midazolamului. Există probabilitatea ca efectul să fie cauzat de inhibarea izoenzimei CYP3A4 de către everolimus, la nivel intestinal. Prin urmare, everolimus poate modifica biodisponibilitatea substraturilor izoenzimei CYP3A4 administrate concomitent pe cale orală. Cu toate acestea, nu se anticipează niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la substraturile izoenzimei CYP3A4 administrate sistemic. Dacă everolimus este utilizat concomitent cu substraturi izoenzimei CYP3A4 administrate oral, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, pimozidă, terfenadină, astemizol, cisapridă, quinidină sau derivați alcaloizi din cornul secarei), pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea reacţiilor adverse descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului aferent substratului izoenzimei CYP3A4 administrat pe cale orală.

Vaccinarea
Medicamentele imunosupresoare pot modifica răspunsul la vaccinare și vaccinarea în timpul tratamentului cu Certican poate fi mai puţin eficace. Utilizarea de vaccinuri cu virus viu trebuie evitată.

Copii şi adolescenţi
Studiile privind interacţiunile au fost efectuate numai la adulţi.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu există date adecvate privind utilizarea Certican la gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, inclusiv embrio/fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut. Certican nu va fi administrat la gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte posibilul risc pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie avertizate să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Certican şi timp de până la 8 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă everolimus este excretat în laptele matern. În studiile efectuate la animale, everolimus şi/sau metaboliţii săi au trecut în laptele şobolanilor. De aceea, femeile care utilizează Certican nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea
Există raportări în literatura de specialitate privind azoospermia şi oligospermia reversibile la pacienţi trataţi cu inhibitori mTOR (vezi pct. 4.4, 4.8 şi 5.3). Potențialul everolimusului de a determina infertilitate la pacienți de sex masculin și feminin este necunoscut, totuși, au fost observate infertilitate masculină și amenoree secundară.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

a) Rezumat al profilului de siguranţă
Frecvenţa reacţiilor adverse enumerate mai jos este derivată din analiza incidenţei pe o perioadă de 12 luni a evenimentelor raportate în cadrul studiilor clinice multicentrice, randomizate, controlate, care au investigat administrarea de Certican în asociere cu inhibitori de calcineurină (ICN) şi corticosteroizi la pacienţi adulţi la care s-a efectuat transplant. Toate studiile, cu excepţia a două dintre ele (în indicaţia transplant renal), au inclus braţe de tratament cărora nu li s-a administrat Certican în asociere cu terapia standard pe bază de ICN. Administrarea de Certican în asociere cu ciclosporină a fost studiată în cadrul a cinci studii efectuate la pacienţi cu transplant renal, totalizând 2497 de pacienţi (inclusiv două studii fără grup de control, pacienţii din acest grup neutilizând Certican) şi în cadrul a trei studii efectuate la pacienţi cu transplant cardiac, totalizând 1531 pacienţi (populaţii cu intenţie de tratament, vezi pct. 5.1).

Administrarea de Certican în asociere cu tacrolimus a fost studiată în cadrul unui studiu care a inclus 719 pacienţi cu transplant hepatic (populaţie cu intenţie de tratament, vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacţii adverse sunt: infecţii, anemie, hiperlipidemie, debut de diabet zaharat de novo, insomnie, cefalee, hipertensiune arterială, tuse, constipaţie, greaţă, edem periferic, capacitate de vindecare afectată (inclusiv efuziune pleurală şi pericardică).

Apariţia reacţiilor adverse poate depinde de schema terapeutică cu medicamente imunosupresoare (şi anume, grad şi durată). În studiile în cadrul cărora s-a administrat Certican în asociere cu ciclosporină, s-a observat o concentraţie plasmatică crescută a creatininei mai frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat Certican în asociere cu doză completă de ciclosporină sub formă de microemulsie, comparativ cu pacienţii din grupul de control. Incidenţa totală a reacţiilor adverse a fost mai mică în cazul administrării unei doze reduse de ciclosporină sub formă de microemulsie (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranţă al Certican administrat în asociere cu o doză redusă de ciclosporină a fost similar celui descris în cele 3 studii pivot în cadrul cărora s-a administrat doza completă de ciclosporină, cu excepţia faptului că creşterea valorilor creatininemiei a fost mai puţin frecventă, iar valorile medii şi

mediane ale creatininemiei au fost mai mici decât în studiile de fază III.

b) Rezumat sub formă de tabel al reacţiilor adverse

Tabelul 4 conţine reacţii adverse posibil sau probabil corelate cu administrarea Certican, observate în studiile de fază III. Dacă nu se observă altceva, aceste reacţii adverse au fost identificate ca având o incidenţă mărită în cadrul studiilor de fază III care au comparat evoluţia pacienţilor cu o schemă de tratament care a inclus Certican cu evoluţia pacienţilor cărora li s-au administrat scheme de tratament standard, fără Certican sau aceeaşi incidenţă în cazul în care evenimentul este o reacţie adversă cunoscută a comparatorului AMF în cadrul studiilor privind transplantul renal şi cardiac (vezi pct. 5.1). Dacă nu se observă altceva, profilul reacţiilor adverse este relativ similar în toate indicaţiile de transplant. El este alcătuit conform claselor standard de organe din dicţionarul MedDRA.

Reacţiile adverse sunt clasificate în funcţie de frecvenţă şi definite astfel: foarte frecvente ≥ 1/10, frecvente ≥ 1/100 şi < 1/10, mai puţin frecvente ≥ 1/1000 şi < 1/100, rare ≥ 1/10000 şi < 1/1000, foarte rare < 1/10000.

Tabelul 4: Reacţii adverse posibil sau probabil asociate cu Certican

Aparate, sisteme și organe	**Incidență**	**Reacție adversă**
Infecţii şi infestări	Foarte frecvente	Infecţii (virale, bacteriene şi fungice), infecţii ale căilor respiratorii superioare, infecţii ale căilor respiratorii inferioare şi infecţii pulmonare (inclusiv pneumonie)[1], infecţii ale căilor urinare[2]
	Frecvente	Septicemii, infectare a plăgilor
Tumori benigne, maligne şi nespecificate	Frecvente	Tumori maligne sau de etiologie nespecificată, neoplazii cutanate maligne şi de etiologie nespecificată
	Mai puţin frecvente	Limfoame/tulburări limfoproliferative post-transplant (TPT)
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie, anemie/eritropenie, trombocitopenie[1]
	Frecvente	Pancitopenie, microangiopatii trombotice (inclusiv purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic)
Tulburări endocrine	Mai puţin frecvente	Hipogonadism masculin (scădere a concentraţiei plasmatice a testosteronului, creştere a concentraţiilor plasmatice ale FSH şi LH)
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Hiperlipidemie (colesterol şi trigliceride), diabet zaharat nou instalat, hipokaliemie
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Efuziune pericardică[3]
	Frecvente	Tahicardie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială, tromboembolism venos
	Frecvente	Limfocel[4], epistaxis, tromboză a grefei renale
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Foarte frecvente	Efuziune pleurală[1], tuse[1], dispnee[1]
	Mai puţin frecvente	Boală pulmonară interstițială[5]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală, diaree, greaţă, vărsături
	Frecvente	Pancreatită, stomatită/ulceraţii la nivelul cavităţii bucale, durere orofaringiană

Tulburări hepatobiliare	Mai puţin frecvente	Hepatită non-infecţioasă, icter
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Angioedem[6], acnee, erupţie cutanată
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, artralgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Proteinurie[2], necroză tubulară renală[7]
Tulburări ale sistemului reproducător şi ale sânului	Frecvente Mai puţin frecvente	Disfuncţie erectilă, tulburare a menstruaţiei (inclusiv amenoree și menoragie) Chist ovarian
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem periferic, durere, capacitate afectată de vindecare, febră
	Frecvente	Hernie la nivelul inciziei
Investigaţii diagnostice	Frecvente	Valori plasmatice anormale ale enzimelor hepatice[8]

[1] frecvent în transplantul renal şi hepatic
[2] frecvent în transplantul cardiac şi hepatic
[3] în transplantul cardiac
[4] în transplantul renal şi cardiac
[5] Investigaţiile bazate pe SMQ privind BPI au evidenţiat frecvenţa BPI în cadrul studiilor clinice. Această cercetare amplă a inclus și cazurile cauzate de evenimente asociate, de exemplu, infecţii. Categoria de frecvenţă prezentată aici este derivată din verificarea medicală a cazurilor cunoscute
[6] predominant la pacienţii cărora li s-au administrat concomitent inhibitori ai ECA
[7] în transplantul renal
[8] valori serice crescute ale AST, ALT, GGT;

c) Descrierea reacţiilor adverse selectate
Având în vedere studiile toxicologice preclinice care arată că everolimus poate reduce spermatogeneza, infertilitatea la bărbaţi trebuie considerată un potenţial risc asociat cu tratamentul prelungit cu Certican. S-a raportat în literatura de specialitate apariţia azoospermiei şi oligospermiei reversibile la pacienţii trataţi cu inhibitori mTOR.

În studiile controlate în cadrul cărora a fost monitorizat un total de 3256 pacienţi cărora li s-a administrat Certican în asociere cu alte imunosupresoare, pe o durată de cel puţin 1 an, un total de 3,1% au dezvoltat neoplazii, 1,0% au dezvoltat neoplazii cutanate, iar 0,60% au dezvoltat limfom şi boală limfoproliferativă.

La pacienţii cărora li s-au administrat rapamicină şi derivatele acesteia, inclusiv Certican, au apărut cazuri de boală pulmonară interstiţială, implicând inflamaţie pulmonară intraparenchimatoasă (pneumonită) şi/sau fibroză de etiologie non-infecţioasă, unele letale. În majoritatea cazurilor, situaţia se remediază după întreruperea tratamentului cu Certican şi/sau administrarea suplimentară de corticosteroizi. Cu toate acestea, au existat şi cazuri letale.

d) Reacţii adverse provenite din raportări spontane de după punerea pe piaţă
Următoarele reacţii adverse au fost derivate din experienţa de după punerea pe piaţă a Certican, prin intermediul raportărilor spontane şi al cazurilor din literatura de specialitate. Deoarece aceste reacţii sunt raportate în mod voluntar, de o populaţie cu dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea precisă a frecvenţei lor, care este, prin urmare, clasificată drept necunoscută. Reacţiile adverse la medicament sunt enumerate pe clase de organe, sisteme şi aparate conform clasificării MeDRA. În cadrul fiecăreia din aceste clase, reacţiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 5 Reacţii adverse provenite din raportări spontane şi literatura de specialitate (cu frecvenţă necunoscută)

Aparate, sisteme și organe	Incidență	Reacția adversă
Tulburări vasculare	Cu frecvenţă necunoscută	Vasculită leucocitoclastică, limfedem
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Cu frecvenţă necunoscută	Proteinoză pulmonară alveolară
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Cu frecvenţă necunoscută	Eritrodermie
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvenţă necunoscută	Deficiență de fier

Copii și adolescenți
Informațiile de siguranță la copii și adolescenți se bazează pe date provenite după 36 de luni la pacienți copii și adolescenți în transplantul renal și 24 de luni la pacienți copii și adolescenți în transplant hepatic (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.
Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.
Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile efectuate la animale, everolimus a demonstrat un potenţial scăzut de toxicitate după administrarea unei doze unice. Nu s-a observat mortalitate sau toxicitate severă după administrarea orală de doze unice de 2000 mg/kg (limita testată) la şoarece sau la şobolani.

Experienţa raportată privind supradozajul la om este foarte limitată, existând un singur caz de ingestie accidentală de 1,5 mg everolimus, la un copil în vârstă de 2 ani la care nu au fost observate reacţii adverse. La pacienţii la care s-a efectuat transplant au fost administrate doze unice de până la 25 mg, cu o tolerabilitate acută acceptabilă.

În toate cazurile de supradozaj trebuie instituite măsuri generale de susţinere a funcţiilor vitale.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament imunosupresor selectiv, codul ATC: L04AA18.

Mecanism de acțiune
Everolimus, un inhibitor al semnalului de proliferare, previne rejetul alogrefei la modelele de alotransplant la rozătoare şi primate non-umanoide. Everolimus îşi exercită efectul imunosupresor prin inhibarea proliferării şi a expansiunii clonale consecutive a celulelor T activate de un antigen, mediată de interleukinele specifice celulei T, de exemplu, interleukina-2 şi interleukina-15. Everolimusul inhibă calea de semnalizare intracelulară care este declanşată prin fixarea factorilor de creştere ai celulelor T de receptorii lor şi care duc, în mod normal, la proliferarea celulară. Blocarea acestui semnal de către everolimus determină oprirea celulelor în stadiul G_1 din ciclul celular.

La nivel molecular, everolimus formează un complex cu proteina citoplasmatică FKBP-12. În prezenţa everolimusului este inhibată fosforilarea p70 S6 kinazei stimulată de factorul de creştere. Deoarece fosforilarea p70 S6 kinazei este controlată de FRAP (de asemenea numit şi mTOR), aceste date experimentale sugerează legarea complexului everolimus-FKBP-12 de FRAP, interferând cu funcţia acesteia. FRAP este o proteină reglatoare esenţială care controlează metabolismul, creşterea şi proliferarea celulară; inhibarea funcţiei FRAP explică astfel oprirea ciclului celular, determinată de everolimus.

Everolimus are un mod diferit de acţiune faţă de ciclosporină. La modelele preclinice de alotransplant, asocierea everolimusului cu ciclosporină a fost mai eficace decât fiecare medicament utilizat singur.

Efectul everolimusului nu este limitat la celulele T. Everolimus inhibă, în general, proliferarea stimulată de factorul de creştere, atât a celulelor hematopoetice, cât şi a celulelor non-hematopoetice, de exemplu, celulele musculaturii netede vasculare. Un rol hotărâtor în patogeneza rejetului cronic îl are proliferarea celulelor musculare netede vasculare stimulate de factorul de creştere, iniţiată de lezarea celulelor endoteliale şi care duce la formarea de neointimă. Studiile preclinice efectuate cu everolimus au arătat inhibarea formării de neointimă la modelele de şobolani cu transplant alogen de aortă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Transplant renal

A fost studiată utilizarea de Certican în doze fixe de 1,5 mg pe zi şi 3 mg pe zi, în asociere cu doze standard de ciclosporină sub formă de microemulsie şi corticosteroizi în două studii de fază III (B201 şi B251) realizate la pacienţii adulţi cu transplant renal *de novo*. Micofenolatul mofetil (MMF) în doză de 1 g de două ori pe zi a fost utilizat ca şi comparator. Criteriile de evaluare principale combinate au fost lipsa eficacităţii tratamentului la 6 luni (rejetul acut confirmat prin biopsie, pierderea grefei, deces sau pierderea din urmărire a pacienţilor) şi pierderea grefei, decesul sau pierderea din urmărire a pacienţilor la 12 luni. În aceste studii, Certican a demonstrat în general o eficacitate echivalentă celei a MMF. Incidenţa rejetului acut confirmat prin biopsie la 6 luni în studiul B201 a fost de 21,6% în grupul la care s-a administrat Certican 1,5 mg pe zi, de 18,2% în grupul la care s-a administrat Certican 3 mg pe zi şi de 23,5% în grupul la care s-a administrat MMF. În studiul B251, incidenţa a fost de 17,1% în grupul la care s-a administrat Certican 1,5 mg pe zi, de 20,1% în grupul la care s-a administrat Certican 3 mg pe zi şi de 23,5% în grupul la care s-a administrat MMF.

Reducerea funcţiei grefei alogene evidenţiată de o creştere a creatininemiei a fost observată mai frecvent la subiecţii la care s-a administrat Certican în asociere cu o doză completă de ciclosporină sub formă de microemulsie, faţă de pacienţii la care s-a administrat MMF. Acest efect sugerează faptul că Certican creşte nefrotoxicitatea ciclosporinei. Analiza farmacodinamică a concentraţiei medicamentului a evidenţiat faptul că funcţia renală nu a fost afectată în cazul utilizării în asociere cu doze de ciclosporină care determină o expunere redusă, eficacitatea fiind menţinută, atât timp cât concentraţia sanguină a everolimusului a fost menţinută la o valoare de peste 3ng/ml. Această constatare a fost confirmată ulterior în alte două studii de fază III (A2306 şi A2307), incluzând 237, respectiv 256 de pacienţi), care au evaluat la pacienţii cu transplant *de novo* eficacitatea şi siguranţa dozelor de Certican 1,5 mg pe zi şi 3 mg pe zi (doza iniţială; dozele ulterioare ajustate astfel încât să se obţină o concentraţie sanguină ţintă $\geq$ 3 ng/ml) utilizate în asociere cu doze de ciclosporină care determină o expunere redusă. În ambele studii, funcţia renală a fost menţinută, fără ca eficacitatea să fie compromisă. În cadrul acestor studii, nu a existat un braţ de tratament fără administrare de Certican. A fost finalizat un studiu multicentric, randomizat, deschis, controlat, de fază III (A2309), în cadrul căruia 833 de pacienţi cu transplant renal *de novo* au fost randomizaţi în una dintre cele două scheme de tratament cu Certican, administrat în doze diferite şi în asociere cu doze reduse de ciclosporină sau în braţul de tratament cu schema de tratament standard cu micofenolat de sodiu (AMF) + ciclosporină, cu durata de 12 luni. Tuturor pacienţilor li s-a administrat terapie pre-transplant cu basiliximab şi în Ziua 4 post-transplant. Post-transplant, au putut fi administraţi corticosteroizi, dacă a fost cazul.

Dozele iniţiale utilizate în cele două grupuri cărora li s-a administrat Certican au fost de 1,5 mg pe zi şi 3 mg pe zi, divizate în două administrări, ulterior dozele fiind modificate începând cu Ziua 5, pentru a menţine concentațiile sanguine ţintă de everolimus de 3-8 ng/ml, respectiv 6-12 ng/ml. Doza de micofenolat de sodiu a fost de 1,44 g pe zi. Dozele de ciclosporină au fost ajustate pentru a menţine intervalele de concentraţii sanguine indicate în Tabelul 6. Valorile reale măsurate ale concentraţiilor sanguine de everolimus şi ciclosporină (Co şi C2) sunt indicate în Tabelul 7.

Deşi schema terapeutică cu doză mai mare de Certican a fost la fel de eficientă ca și schema terapeutică cu doză mai mică, siguranţa generală a fost inferioară, ca urmare, schema terapeutică cu doză mai mare nu este recomandată.

Schema terapeutică cu doză mai mică de Certican este cea recomandată (vezi pct. 4.2).

Tabelul 6 Studiul A2309: Intervale țintă de concentraţii sanguine de ciclosporină

Valoarea-ţintă a concentraţiei sanguine de ciclosporină C_0 (ng/ml)	**Luna 1**	**Lunile 2-3**	**Lunile 4-5**	**Lunile 6-12**
Grupuri cărora li s-a administrat Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupul căruia i s-a administrat AMF	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabelul 7 Studiul A2309: Valori măsurate ale concentraţiilor sanguine de ciclosporină şi everolimus

Concentraţii sanguine (ng/ml)	**Grupuri cărora li s-a administrat Certican** (doză redusă de ciclosporină)				**AMF** (ciclosporină în doză standard)	
	Certican 1,5 mg		**Certican 3,0 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Ciclosporină	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*
Ziua 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Luna 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Luna 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Luna 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Luna 9	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Luna 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(Valoare-ţintă C_o 3-8)		(Valoare-ţintă C_o 6-12)			
Ziua 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Luna 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Luna 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Luna 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Luna 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Luna 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Cifrele reprezintă media ± DS a valorilor măsurate unde C_o = concentraţie sanguină, C2 = valoarea la 2 ore după administrarea dozei.

Criteriul de evaluare principal privind eficacitatea a fost o variabilă compusă a eşecului terapeutic (rejetul acut confirmat prin biopsie, pierderea grefei, decesul pacientului sau pierderea din urmărire a pacientului). Rezultatul este evidenţiat în Tabelul 8.

Tabelul 8 Studiul A2309: Criterii de evaluare compuse şi individuale privind eficacitatea la 6 şi 12 luni (incidenţă la populaţia în intenţie de tratament)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 luni	**12 luni**	**6 luni**	**12 luni**	**6 luni**	**12 luni**
Criteriul de evaluare compus (criteriul 1^0)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
Diferenţă % *(Certican - AMF)* IÎ 95%	0,4% (-6,2, 6,9)	1,1% (-6,1, 8,3)	-1,9% (-8,3, 4,4)	-2,7% (-9,7, 4,3)	- -	- -
Criterii de evaluare individuale (criterii 2^0)						
Rejet acut confirmat prin biopsie tratat	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10,0** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17,0** (47)
Pierderea grefei	**4,0** (11)	**4,3** (12)	**3,9** (11)	**4,7** (13)	**2,9** (8)	**3,2** (9)
Decesul pacientului	**2,2** (6)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)	**1,1** (3)	**2,2** (6)
Pierderea din urmărire a pacientului	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Criterii de evaluare combinate (criterii 2^0)						
Pierderea grefei / Deces	**5,8** (16)	**6,5** (18)	**5,7** (16)	**7,5** (21)	**4,0** (11)	**5,4** (15)
Pierderea grefei / Deces / Pierderea din urmărire a pacientului	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10,0** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

luni = luni, 1^0 = principal, 2^0 = secundar, IÎ = interval de încredere, marja de non-inferioritate a fost de 10%
Criteriu de evaluare compus: rejet acut confirmat prin biopsie tratat (RACB), pierderea grefei, deces sau pierderea din urmărire a pacientului

Modificările funcţiei renale, evidenţiate de rata de filtrare glomerulară calculată (RFG) folosind formula MDRD sunt indicate în Tabelul 9.

Proteinuria a fost evaluată la vizitele programate prin analiza proteinelor din urină/creatininei (vezi Tabelul 10). A fost evidenţiat un efect de concentrare care a corelat valorile proteinuriei cu concentraţiile sanguine de everolimus, mai ales la valori C_{min} de peste 8 ng/ml.

Reacţiile adverse raportate mai frecvent în schema recomandată de tratament cu Certican (doza mai mică) comparativ cu grupul de control căruia i s-a administrat AMF au fost incluse în Tabelul 4. S-a raportat o frecvenţă mai redusă pentru infecţia virală la pacienţii trataţi cu Certican care a rezultat, în principal, din rate mai mici de raportare a infecţiei cu virusul CMV (0,7% faţă de 5,95%) şi infecţiei cu virusul BK (1,5% faţă de 4,8%).

Tabelul 9 Studiul A2309: Funcţia renală (RFG calculată pe baza formulei MDRD) la 12 luni (populaţie în intenţie de tratament)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
RFG medie pe 12 luni (ml/min/1,73 m^2)	54,6	51,3	52,2
Diferenţa de medie (everolimus - AMF) IÎ 95%	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	- -

Imputarea valorii lipsă a RFG pe 12 luni: pierderea grefei = 0; deces sau pierderea din urmărire a pacientului cu privire la funcţia renală = LOCF1 (abordarea 1 pe baza ultimei observaţii reportate: Sfârşitul tratamentului (până în Luna 12)).
MDRD: modificarea regimului alimentar în cazul afecţiunilor renale

Tabelul 10 Studiul A2309: Raportul proteine în urină-creatinină

		Categoria de proteinurie (mg/mmol)			
	Tratament	**normal %**(n) (<3,39)	**moderat %**(n) (3,39-<33,9)	**Valori similare cu cele din sindromul sub-nefrotic %**(n) (33,9-<339)	**Valori similare cu cele din sindromul nefrotic %**(n) (>339)
Luna 12 (TED)	Certican 1,5 mg	**0,4** (1)	**64,2** (174)	**32,5** (88)	**3,0** (8)
	Certican 3 mg	**0,7** (2)	**59,2** (164)	**33,9** (94)	**5,8** (16)
	MPA, 44 g	**1,8** (5)	**73,1** (198)	**20,7** (56)	**4,1** (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g
TED: Obiectiv tratament (Valoare Luna 12 sau ultima observaţie reportată)

Transplant cardiac
Într-un studiu de fază III (B253), privind transplantul cardiac, administrarea de Certican 1,5 mg pe zi şi Certican 3 mg pe zi în asociere cu doze standard de ciclosporină sub formă de microemulsie şi corticosteroizi a fost investigată comparativ cu utilizarea de azatioprină (AZA), în doze de 1-3 mg/kg şi zi. Criteriul final principal de evaluare a fost unul combinat, cuprinzând incidenţa rejetului acut, ≥gradul 3A din clasificarea ISHTL, rejetul acut asociat cu tulburări hemodinamice, pierderea grefei, decesul pacientului sau pierderea din urmărire a pacientului la 6, 12 şi 24 luni. Ambele doze de Certican au fost superioare celei de AZA la 6, 12 şi 24 luni. Incidenţa rejetului acut confirmat prin biopsie, ≥gradul 3A din clasificarea ISHTL, în luna a 6-a a fost de 27,8% pentru grupul la care s-a administrat doza de 1,5 mg pe zi, de 19% pentru grupul la care s-a administrat doza de 3 mg pe zi şi respectiv de 41,6% pentru grupul la care s-a administrat AZA (p=0,003 pentru doza de 1,5 mg, comparativ cu grupul de control, < 0,001 pentru doza de 3 mg comparativ cu grupul de control).

Având la bază datele ecografiei endovasculare arteriale coronariene obţinute la un subgrup de pacienţi din populaţia aflată în studiu, ambele doze de Certican au fost statistic semnificativ mai eficace decât AZA în prevenirea vasculopatiei grefei alogene (definită ca o creştere ≥ 0,5 mm în grosimea maximă a intimei în cel puţin una dintre secţiunile obţinute la înregistrare retrogradă automată), un factor de risc important în pierderea pe termen lung a grefei.

Creşterea creatininei plasmatice a fost observată mult mai frecvent printre pacienţii la care s-a administrat Certican în asociere cu doze maxime de ciclosporină sub formă de microemulsie comparativ cu la pacienţii tratați cu AZA. Aceste rezultate indică faptul că Certican creşte nefrotoxicitatea indusă de ciclosporină.

Studiul A2411 a fost un studiu randomizat, cu durată de 12 luni, deschis, pentru compararea tratamentului cu Certican în asociere cu doze reduse de ciclosporină sub formă de microemulsie şi corticosteroizi, cu tratamentul cu micofenolat mofetil (MMF) şi doze standard de ciclosporină sub formă de microemulsie şi corticosteroizi la pacienţii cu transplant cardiac *de novo*. Tratamentul cu Certican a fost iniţiat cu doze de 1,5 mg pe zi şi doza a fost ajustată pentru a menţine valorile ţintă ale concentraţiilor plasmatice minime de everolimus între 3-8 ng/ml. Tratamentul cu MMF a fost iniţiat cu o doză de 1500 mg administrată de două ori pe zi. Dozele de ciclosporină sub formă de microemulsie au fost ajustate pentru a atinge următoarele concentraţii plasmatice (ng/ml):

Tabelul 11 Concentraţii sanguine de ciclosporină clasificate pe luni

C_0 ţintă a ciclosporinei	Luna 1	Luna 2	Lunile 3- 4	Lunile 5-6	Lunile 7-12
Grupul de tratament cu Certican	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75 - 150**	**50 - 100**
Grupul de tratament cu MMF	200-350	200-350	200- 300	150 - 250	100 - 250

Valorile reale măsurate ale concentraţiilor sanguine sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12 Studiul A2411: Rezumatul statisticilor pentru concentrațiile sanguine de CsA* (media ± DS)

	Grupul de tratament cu Certican (N=91)	**Grupul de tratament cu MMF (N=83)**
Vizita	**C_0**	**C_0**
Ziua 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Luna 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Luna 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Luna 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Luna 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Luna 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*:concentraţiile din sângele total înainte de administrarea dozei următoare (C_0)

Modificările funcției renale sunt prezentate în Tabelul 13. Eficacitatea este prezentată în Tabelul 14.

Tabelul 13 Studiul A2411: Modificări ale clearance-ului creatininei pe durata studiului (pacienți cu perechi de valori)

		Clearance-ul creatininei estimat (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Valoare inițială Medie (± DS)	**Valoare ulterioară Medie (± DS)**	**Diferența între grupuri Medie (IÎ 95%)**
Luna 1	Certican (n=87)	73.8 (± 27.8)	68.5 (± 31.5)	-7.3 (-18.1, 3.4)
	MMF (n=78)	77.4 (± 32.6)	79.4 (± 36.0)	
Luna 6	Certican (n=83)	74.4 (± 28.2)	65.4 (± 24.7)	-5.0 (-13.6, 2.9)
	MMF (n=72)	76.0 (± 31.8)	72.4 (± 26.4)	
Luna 12	Certican (n=71)	74.8 (± 28.3)	68.7 (± 27.7)	1.8- (-11.2, 7.5)
	MMF (n=71)	76.2 (± 32.1)	71.9 (± 30.0)	

* include pacienți cu valori determinate inițial și la momentul vizitei

Tabelul 14 Studiul A2411: Rata evenimentelor cu privire la eficacitate (incidența la populația în intenție de tratament)

Criteriul de evaluare privind eficacitatea	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Diferența de frecventă a evenimentelor Medie (IÎ 95%)**
La 6 luni			
Rejet acut confirmat prin biopsie ≥ grad 3A ISHLT	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Lipsa eficacității *	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
La 12 luni			
Rejet acut confirmat prin biopsie ≥ grad 3A ISHLT	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Lipsa eficacității *	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)

Deces sau pierderea grefei/re-transplant	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

* Lipsa eficacității compozite- oricare dintre următoarele – rejet acut ≥ gradul 3A, rejet acut cu tulburări hemodinamice, pierderea grefei, deces sau pierderea din urmărire a pacientului.

Studiul A2310 este un studiu de faza III, multicentric, randomizat, deschis care a comparat eficacitatea şi siguranţa a două scheme terapeutice şi anume schema terapeutică Certican/doze reduse de ciclosporină versus schema terapeutică standard cu micofenolat mofetil (MMF)/ciclosporină, timp de peste 24 luni. Administrarea terapiei de inducere a fost specifică centrului respectiv (non-inducere sau utilizare de basiliximab respectiv timoglobulină). Toţi pacienţii au utilizat concomitent corticosteroizi.

Dozele iniţiale în cele două grupuri de tratament cu Certican au fost 1,5mg pe zi şi 3mg pe zi, doze care au fost modificate ulterior pentru a menţine valorile concentraţiilor plasmatice minime propuse de everolimus de 3-8 ng/ml şi respective 6-12 ng/ml. Doza de MMF a fost de 3 g pe zi. Dozele de ciclosporină au fost ajustate pentru a menţine aceleaşi concentrații plasmatice minime obţinute în studiul A2411. Concentraţiile sanguine ale everolimus şi ciclosporinei sunt prezentate în Tabelul 15.

Recrutarea pentru grupul experimental pentru tratament cu doze mari de Certican a fost prematur întreruptă din cauza creşterii incidenței evenimentelor letale în acest grup, aceste evenimente fiind determinate de infecţii şi tulburări cardiovasculare care au apărut în primele 90 de zile post-randomizare.

Tabelul 15 Studiul A2310: Valorile măsurate ale concentraţiilor plasmatice minime ale ciclosporinei (CsA) şi everolimusului

Intervalul de vizită	**Certican 1,5 mg/doză redusă de CSA N= 279**		**MMF 3g/doză standard CsA N= 268**
	everolimus(ng/ml)	ciclosporină(C_o ng/ml)	
Ziua 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Luna 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Luna 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Luna 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Luna 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Luna 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Numerele reprezintă media (deviație standard) valorilor măsurate ale C_0=înainte de administrarea dozei următoare

Rezultatele eficacității la 12 luni sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16 Studiul A2310: Rata incidenţei criteriilor principale de evaluare a eficacităţii în grupurile de tratament (populaţie ITT= în intenţie de tratament- analiză la 12 luni)

	Certican 1,5 mg N=279 n (%)	**MMF N=271 n (%)**
Criterii finale principale de evaluare a eficacității	n(%)	n(%)
Criteriu final principal compus cu privire la lipsa eficacității	99 (35,1)	91 (33,6)
-Rejet acut (RA) asociat cu tulburare hemodinamică (CH)	11 (3.9)	7 (2.6)
-Rejet acut confirmat prin biopsie de grad ISHLT≥3A	63 (22,3)	67 (24,7)
-Deces	22 (7,8)	13 (4,8)
-Pierderea grefei/re-transplant	4 (1,4)	5 (1,8)
- Pierdere a pacientului din monitorizare	9 (3,2)	10 (3,7)

Criteriu final principal compus cu privire la lipsa eficacităţii: rejet acut confirmat prin biopsie (RACB) episoade de grad ISHLT ≥ 3A, rejet acut (RA), episod asociat cu compromis hemodinamic (CH), pierderea grefei/re-transplant, deces sau pacient pierdut din monitorizare.

Incidenţa mare a cazurilor cu evoluţie letală în grupul de tratament cu Certican comparativ cu grupul de tratament cu MMF a fost, în principal, rezultatul unei creşteri a incidenţei cazurilor cu evoluţie letală determinate de infecţii în primele trei luni de tratament cu Certican la pacienţii la care s-a administrat concomitent terapie de inducere cu timoglobulină. Diferenţa între evenimentele letale în subgrupurile la care s-a administrat timoglobulină este evidentă, în special, la pacienţii spitalizaţi anterior transplantului şi cu asistare ventriculară stângă prin dispozitiv (vezi pct. 4.4).

Funcţia renală pe durata desfăşurării studiului A2310, evaluată prin calcularea ratei de filtrare glomerulară (RFG) utilizând formula MDRD, a fost de 5,5 ml/min/1,73 m^2 (IÎ 97,5 % - 10,9, - 0,2) mai scăzută pentru grupul de tratament cu everolimus 1,5 mg la 12 luni.

Această diferență a fost observată mai ales în centrele în care la pacienții tratați cu Certican și la pacienții randomizați în brațul de control concentrațiile medii de ciclosporină au fost similare pe toată durata studiului. Această observație subliniază importanța reducerii concentrațiilor de ciclosporină atunci când se administrează în asociere cu everolimus, așa cum este indicat în Tabelul 17 (de asemenea, vezi pct. 4.2).

Tabelul 17 Concentrațiile țintă de ciclosporină clasificate pe luni

Concentrații țintă de ciclosporină C_0	Luna 1	Luna 2	Luna 3-4	Luna 5-6	Luna 7-12
Grup de tratament cu Certican	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
Grup de tratament cu MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

În plus, diferenţa a fost determinată, în principal, de o modificare care a apărut pe parcursul primei luni post-transplant, atunci când pacienţii erau încă intr-o situaţie hemodinamică instabilă, posibil confundată la analiza funcţiei renale. Ulterior, scăderea în medie a RFG de la 1 lună la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul de tratament cu everolimus decât în grupul control (-6,4 față de -13,7ml/min, p= 0,002).

Proteinuria exprimată ca proteine în urină: concentrațiile de creatinină urinară măsurată în probe de urină sub formă de pată a tins să fie mult mai crescută la pacienţii trataţi cu Certican. Valori similare celor observate în sindromul sub-nefrotic au fost observate la 22% din pacienţii trataţi cu Certican comparativ cu pacienţii din grupul de tratament cu MMF (8,6%). Au fost raportate valori ale proteinuriei similare celor observate în sindromul nefrotic (0,8%) reprezentând 2 pacienţi în fiecare grup (vezi pct. 4.4).

Reacţiile adverse din grupul de tratament cu everolimus în doză de 1,5 mg din studiul A2310 au constat în reacţii adverse prezentate în Tabelul 4. O incidenţă scăzută de infecţii virale a fost raportată la pacienţii trataţi cu Certican rezultând în principal dintr-o rată mai mică de raportare pentru infecţia CMV (citomegalovirus) comparativ cu grupul de tratament cu MMF (7,2% față de 19,4%).

Transplant hepatic
În cadrul studiului de fază III (H2304) privind transplantul hepatic la adulţi, s-au administrat tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă şi Certican în doză de 1,0 mg de două ori pe zi, doza iniţială de Certican fiind administrată la aproximativ 4 săptămâni de la transplant rezultatele investigaţiei fiind comparate cu utilizarea de tacrolimus în doză care a indus expunerea standard. Doza de Certican a fost ajustată pentru a menţine concentraţiile sanguine de everolimus la valoarea de 3-8 ng/ml pentru braţul de tratament la care s-a administrat Certican + tacrolimus în doză care a determinat

o expunere redusă. Dozele de tacrolimus au fost ulterior ajustate pentru a atinge valori ale concentraţiilor plasmatice între 3-5 ng/ml, într-o perioadă de 12 luni, în braţul de tratament Certican + tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă.

Numai 2,6% din participanţii la studiu în H2304 au fost persoane de rasă neagră, prin urmare, acest studiu furnizează date limitate privind eficacitatea şi siguranţa la această categorie de populaţie (vezi pct. 4.2).

Per total, în cadrul analizei de 12 luni, incidenţa criteriului final compus (RACBt, pierderea grefei sau deces) a fost mai redusă în braţul de tratament Certican + tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă (6,7%) comparativ cu braţul de control cu tratament cu tacrolimus (9,7%), iar la 24 luni s-au observat rezultate constante (vezi Tabelul 18).

Rezultatele componentelor individuale ale criteriului final compus sunt prezentate in Tabelul 19.

Tabelul 18 Studiul H2304: Comparaţie între grupurile de tratament pentru ratele de incidenţă Kaplan-Meier (KM) ale criteriilor principale de evaluare a eficacităţii (populaţie ITT (în intenţie de tratament) – analiză la 12 luni și 24 luni)

Date statistice	**EVR+TAC expunere redusă n=245**		**TAC control N=243**	
	12-luni	**24-luni**	**12-luni**	**24-luni**
Numărul cazurilor de lipsă a eficacității compuse (RACBt, pierderea grefei sau deces) de la randomizare până în luna 24/12	16	24	23	29
Estimare KM a ratei incidenţei criteriului principal compus al variabilei de lipsă a eficacității (RACBt, pierderea grefei sau deces) în luna 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Diferența între ratele de incidență KM estimate (față de control)	-3,0%	2,2%		
IÎ 97,5% pentru diferenţă	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Valoare P a Z-test pentru (EVR+ TAC expunere redusă - Control = 0) (Fără test diferenţă)	0,230	0,452		
Valoare P* a Z-test (EVR+TAC expunere redusă - Control ≥ 0,12) (Test non-inferioritate)	<0,001	<0,001		

RACBt = rejet acut confirmat prin biopsie, tratat

Tabelul 19 Studiul H2304: Comparaţie între grupele de tratament pentru ratele incidenţei criteriilor finale secundare de evaluare a eficacității (populaţie ITT (în intenţie de tratament) – analiză 12 luni și la 24 luni)

Criteriil finale secundare de evaluare a eficacităţii	EVR/ TAC expunere redusă N=245 n (%)	TAC control N=243 n (%)	Diferenţă risc (95% IÎ)	Valoare p*
Pierderea grefei				
12-luni	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24-luni	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
Deces				
12-luni	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24-luni	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5.2)	0,701
RACB[1]				
12-luni	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24-luni	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
RACBt[2]				
12-luni	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24-luni	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

1. RACB = rejet acut confirmat prin biopsie; 2. RACBt = rejet acut confirmat prin biopsie, tratat
*. Toate valorile p sunt pentru testul în două părţi şi au fost comparate cu nivelul de semnificaţie 0,05.

Comparaţia dintre grupele de tratament pentru modificarea RFGe (MDRD4) [ml/min/1,73 m2] de la data randomizării (ziua 30) la Luna 12 și Luna 24 a demonstrat funcția renală superioară pentru brațul de tratament Certican+ tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă (vezi Tabelul 20)

Tabelul 20 Studiul H2304: Comparaţie între grupele de tratament RFGe (MDRD 4) în luna 12 (populaţie ITT (în intenţie de tratament) – analiză 12 luni şi la 24 luni)

Diferenţă faţă de Control						
Tratament	N	Medie LS (SE)	Medie LSM (SE)	IÎ 97,5%	Valoare p(1)	Valoare p (2)
EVR+TAC expunere redusă						
12-luni	244	-2.23 (1.54)	8.50 (2.12)	(3.74, 13.27)	<0.001	<0.001
24-luni	245	-7.94 (1.53)	6.66 (2.12)	(1.9, 11.42)	<0.0001	0.0018
TAC control						
12-luni	243	-10.73 (1.54)				
24-luni	243	-14.60 (1.54)				

Media celor mai mici pătrate, intervalele de încredere 97,5% şi valorile p provin din modelul ANCOVA care conţine factorii tratament şi status HCV, RFGe iniţială ca și covariabilă.
Valoare p (1): Test non-inferioritate cu marjă NI = -6 ml/min/1,73 m^2, la nivel unilateral 0,0125.
Valoare p (2): Test superioritate la niveluri 0,025 cu două părţi.

Copii și adolescenți
La pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic și renal, Certican nu trebuie utilizat. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor la pacienți copii și adolescenți cu transplant cardiac (vezi pct. 4.2).

La pacienții copii și adolescenți cu alogrefă renală (cu vârste între 1 -18 ani; n=106), Certican a fost evaluat în cadrul unui studiu cu urmărire suplimentară, cu durata de 24 luni. Acest studiu multicentric, randomizat, deschis, cu durata de 12 luni, cuprinzând două grupe paralele (1:1) a evaluat utilizarea Certican în combinație cu o doză redusă de tacrolimus, cu întreruperea administrării de corticosteroizi, la 6 luni de la transplant, în comparație cu administrarea de micofenolat mofetil în asociere cu schema standard de tratament cu tacrolimus. La 12 luni, eficacitatea Certican administrat în combinație cu o doză redusă de tacrolimus, cu întreruperea administrării de corticosteroizi, a fost comparabilă cu cea a micofenolatului mofetil în asociere cu schema standard de tratament cu tacrolimus [9,6% (5/52) comparativ cu 5,6% (3/54) pentru obiectivul principal compus privind eșecul eficacității (CEE), și

anume RACB (rejet acut confirmat prin biopsie), pierderea grefei și decesul pacientului. Toate evenimentele au fost RACB; nu au existat cazuri de pierdere a grefei și decese. La urmărirea cu durata de 36 luni, obiectivul CEE a fost similar în ambele grupuri de tratament, în timp ce RACB a apărut la cinci pacienți din fiecare grup. Pierderea grefei a fost raportată la un pacient (2,1%) din grupul de tratament în care s-a administrat Certican în combinație cu o doză redusă de tacrolimus față de doi pacienți (3,8%) din grupul de tratament în care s-a administrat micofenolat mofetil în asociere cu schema standard de tratament cu tacrolimus. Nu au fost raportate decese pe durata studiului. Extrapolarea datelor privind administrarea Certican la adulți cu transplant renal la datele din studiile și literatura privind administrarea Certican la copii și adolescenți au evidențiat faptul că obiectivul principal compus privind eficacitatea a fost inferior celui observat la pacienții adulți. Funcția renală calculată pe baza ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR) a fost comparabilă în ambele grupe de tratament.

Per total, 35% (18/52) dintre pacienții din grupul de tratament în care s-a administrat Certican comparativ cu 17% (9/54) dintre pacienții din grupul de control au întrerupt administrarea tratamentuluidin cauza reacțiilor adverse/infecții. Cele mai multe dintre reacțiile adverse/infecții care au determinat întreruperea definitivă prematură a administrării medicamentului studiat au fost evenimente singulare și nu au fost raportate la mai mult de un pacient. În grupul de tratament în care s-a administrat Certican în combinație cu o doză redusă de tacrolimus, au fost raportați doi pacienți cu boală limfoproliferativă post-transplant și un pacient cu carcinom hepatocelular.

La pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic (cu vârsta între 1 lună și 18 ani; n=56), care au primit fie o alografă completă hepatică, fie o alografă hepatică modificată de la un donator decedat sau în viață, Certican, administrat împreună cu o doză redusă de tacrolimus sau ciclosporină, a fost evaluat într-un studiu multicentic, cu braț unic de tratament, cu durata de 24 luni. Eșecul prin prisma eficacității a fost definit drept criteriu final compus (tRACB, pierderea grefei sau deces la 12 luni). Dintre cei 56 pacienți, doi pacienți au îndeplinit criteriul final compus, și anume eșecul eficacității, sau oricare dintre componentele acestuia. Acest pacient, cu vârsta sub 2 ani, a raportat RACB incert/borderline, tratat, după 2 luni. Un alt pacient, cu vârsta de 6,5 ani, a prezentat un eveniment de eșec al eficacității (tRACB moderat) în intervalul dintre 12 și 24 luni de la începerea administrării everolimus. Nu au existat decese sau cazuri de pierderea grefei în decursul a 24 luni de tratament. O îmbunătățire a funcției renale, măsurată în funcție de creșterea ratei medii estimate de filtrare glomerulară (eGFR) de la randomizare la 12 luni, a fost 6,3 ml/min și 1,73m^2. O îmbunătățire a funcției renale a fost, de asemenea, observată la 24 luni, cu o creștere a valorii medii a eGFR față de valoarea inițială de 4,5 ml/min și 1,73m^2.
La pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic, nu a fost observat niciun impact negativ asupra dezvoltării sau maturizării sexuale. Cu toate acestea, au fost identificate trei probleme principale privind siguranța, provenind din analiza siguranței la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic comparativ cu pacienții adulți și literatura publicată: rate crescute ale întreruperii definitive premature a medicației studiate, infecții severe care au dus la spitalizare și boală limfoproliferativă post-transplant (BLPT). Ratele incidenței BLPT la grupul de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani, și, mai ales, la copiii fără EBV, cu vârsta sub 2 ani, a fost mai mare comparativ cu datele privind adulții și cele din literatura publicată. Pe baza datelor de siguranță, datele privind profilul beneficii/riscuri nu susțin recomandări privind utilizarea.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrarea orală, concentraţiile plasmatice maxime de everolimus sunt atinse după 1 până la 2 ore după administrarea dozei. La pacienţii cu transplant, concentraţiile sanguine de everolimus sunt proporţionale cu doza în intervalul de 0,25 mg până la 15 mg. Biodisponibilitatea relativă a comprimatului pentru dispersie orală comparativ cu cea a comprimatului standard este de 0,90 (IC 90% 0,76-1,07), aşa cum rezultă din raportul ASC.

Efectul alimentelor

C_{max} şi ASC ale everolimusului sunt reduse cu 60% şi respectiv 16% atunci când comprimatul este administrat cu o masă bogată în grăsimi. Pentru a minimaliza variabilitatea, Certican trebuie administrat în mod constant, fie cu alimente, fie fără.

Distribuţie
Raportul distribuţiei sânge-plasmă al everolimusului este dependent de concentraţie variind de la 17% la 73% în intervalul de la 5 la 5000 ng/ml. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 74% la subiecţii sănătoşi şi la pacienţii care prezintă insuficienţă hepatică moderată. Volumul de distribuţie asociat fazei terminale (Vz/F) la pacienţii cu transplant renal în tratamentul de întreţinere este de 342 ± 107 litri.

Metabolizare
Everolimus este un substrat al izoenzimei CYP3A4 şi glicoproteinei-P. După administrarea orală, la om, substanţa nemodificată este principala componentă circulantă din sânge. La om au fost identificaţi în sânge şase metaboliţi principali ai everolimusului, incluzând trei metaboliţi monohidroxilaţi, doi metaboliți formați prin hidroliza lactonei ciclice şi un conjugat fosfatidilcolină al everolimusului. Aceşti metaboliţi au fost identificaţi, și la speciile de animale incluse în studiile privind toxicitatea şi au avut o activitate de aproximativ 100 de ori mai mică decât ce a a everolimusului nemodificat. Prin urmare, se consideră că substanţa nemodificată contribuie la cea mai mare parte din activitatea farmacologică a everolimusului.

Eliminare
După administrarea unei doze unice de everolimus marcat radioactiv la pacienţii cu transplant la care s-a administrat ciclosporină, cea mai mare parte (80%) din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale şi numai o cantitate mică (5%) a fost excretată în urină. Nu a fost detectat medicament nemetabolizat în urină şi materii fecale.

Farmacocinetica la starea de echilibru
Farmacocinetica a fost comparabilă la pacienţii cu transplant renal şi cardiac care au utilizat everolimus de două ori pe zi în asociere cu ciclosporină sub formă de microemulsie. Starea de echilibru este atinsă în ziua a 4-a, cu un factor de acumulare al concentraţiilor sanguine de 2 până la de 3 ori, comparativ cu expunerea după prima doză. T_{max} este atins la 1 până la 2 ore după administrare. Pentru dozele de 0,75 mg şi respectiv 1,5 mg de două ori pe zi, C_{max} a fost în medie de 11,1 ± 4,6 ng/ml şi 20,3 ± 8,0 ng/ml, iar ASC a fost în medie de 75 ± 31 şi 131 ± 59 ng·h/ml. Concentraţiile sanguine înainte de administrarea dozei următoare (C_{min}) sunt în medie de 4,1 ± 2,1 şi respectiv 7,1 ± 4,6 ng/ml pentru dozele de 0,75 mg respectiv 1,5 mg de două ori pe zi. Expunerea la everolimus rămâne stabilă de-a lungul primului an după transplant. C_{min} este corelată semnificativ cu ASC, cu un coeficient de corelare cuprins între 0,86 şi 0,94. Având la bază o analiză a farmacocineticii populaţiei, clearance-ul oral (Cl/F) este de 8,8 l/oră (variaţie inter-pacient 27%) şi volumul de distribuţie central (Vc/F) este de 110 l (variaţie inter-pacient 36%). Variabilitatea reziduală a concentraţiilor sanguine este de 31%. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 28 ± 7 ore.

Grupe speciale de pacienţi
Insuficienţa hepatică
Cu privire la ASC a everolimusului la pacienţii cu funcţie hepatică normală, ASC medie la 6 pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (Clasa A Child-Pugh) a fost de 1,6 ori mai mare; în cadrul a două grupuri studiate independent, care au inclus 8 și 9 pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh) ASC medie a fost de 2,1 ori şi, respectiv, 3,3 ori mai mare; iar la 6 pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh Clasa C), ASC medie a fost de 3,6 ori mai mare. Timpii medii de înjumătăţire plasmatică au fost de 52, 59 şi 78 ore la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată şi severă. Timpii prelungiţi de înjumătăţire plasmatică întârzie momentul atingerii concentraţiilor sanguine de everolimus la starea de echilibru.

Insuficienţa renală
Insuficienţa renală post-transplant (valoarea clearance-ului creatininei 11-107 ml/min) nu a influenţat farmacocinetica everolimusului.

Copii și adolescenți
Paisprezece pacienţi copii şi adolescenţi cu transplant renal *de novo* (cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani) au utilizat Certican comprimate pentru dispersie orală, la o doză iniţială de 0,8 mg/m^2 (maximum 1,5 mg), de două ori pe zi, în asociere cu ciclosporină sub formă de microemulsie. Ulterior, dozele au fost individualizate pe baza monitorizării terapeutice pentru menţinerea concentraţiilor de everolimus înainte de administrarea dozei următoare la ≥3 ng/ml. La starea de echilibru, concentraţia everolimus a fost de 6,2 ± 2,4 ng/ml, C_{max} a fost de 18,2 ± 5,5 ng/ml, iar ASC a fost 118 ± 28 ng.h/ml, valori comparabile cu cele ale adulţilor cărora li s-a administrat Certican în doze ţintă pentru atingerea concentraţiilor similare înainte de administrarea dozei următoare. Cl/F la starea de echilibru a fost de 7,1 ± 1,7 l/oră/m^2, iar timpul de înjumătăţire prin eliminare a fost de 30 ± 11 ore la pacienţii copii şi adolescenţi.

Vârstnici
A fost estimată o scădere limitată cu 0,33% pe an a clearance-ului oral al everolimus la adulţi (intervalul vârstei studiate a fost 16-70 ani). Nu sunt considerate necesare ajustări ale dozei.

Rasa
Având la bază analiza farmacocinetică a populaţiei, clearance-ul oral (Cl/F) este, în medie, cu 20% mai mare la pacienţii aparţinând rasei negre la care s-a efectuat transplant. Vezi pct. 4.2.

Relaţie expunere-răspuns
Concentraţia medie de everolimus înainte de administrarea dozei următoare în cursul primelor 6 luni după transplant, este corelată cu incidenţa rejetului acut confirmat prin biopsie şi trombocitopenia la pacienţii cu transplant renal şi cardiac (vezi Tabelul 21). La pacienţii cu transplant hepatic, relaţia dintre concentraţiile medii de everolimus și incidența rejetului acut confirmat prin biopsie este mai puţin definită. Nu a fost observată o corelație între expunerile mai mari la everolimus și reacţii adverse cum este trombocitopenia (vezi Tabelul 21).

Tabelul 21 Relaţii expunere-răspuns pentru everolimus la pacienţii cu transplant

Transplant renal:					
Concentraţia înainte de administrarea dozei (ng/ml)	≤ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Absenţa rejetului	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenie (< 100 x 10^9 /l)	10%	9%	7%	14%	17%
Transplant cardiac:					
Concentraţia înainte de administrarea dozei (ng/ml)	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Absenţa rejetului	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenie (< 75 x 10^9 /l)	5%	5%	6%	8%	9%
Transplant hepatic:					
Concentraţia înainte de administrarea dozei (ng/ml)	≤ 3	3-8			≥ 8
Absenţa RACB tratat	88%	98%			92%
Trombocitopenie (≤75×10^9/l)	35%	13%			18%

5.3 Date preclinice de siguranţă

Profilul preclinic de siguranţă al everolimusului a fost evaluat la şoarece, şobolan, mini porc, maimuţă şi iepure. Principalele organe ţintă au fost aparatul reproducător la mascul şi femelă (degenerescenţă tubulară testiculară, reducere a cantităţii de spermă în epididim şi atrofie uterină) la mai multe specii

şi, numai la şobolan, plămânii (creşterea macrofagelor alveolare) şi ochii (opacifieri anterioare la nivelul liniilor de sutură ale cristalinului). Modificări renale minore s-au observat la şobolan (exacerbare corelată cu vârsta a lipofuscinei la nivelul epiteliului tubular) şi la şoareci (agravare a leziunilor preexistente). Nu a existat nicio dovadă privind nefrotoxicitatea la maimuţă sau la mini porc.

Afecţiunile spontane concomitente preexistente (miocardita cronică la şobolan, infecţia cu virusul *Coxsackie* depistat în plasmă şi cord la maimuţă, infestarea cu *Coccidium* a tractului gastro-intestinal la porcuşori, leziuni cutanate la şoarece şi maimuţă), au apărut a fi exacerbate de tratamentul cu everolimus. Aceste efecte au fost în general observate la valori de expunere sistemică echivalente sau superioare valorilor de expunere terapeutică, cu excepţia efectelor observate la şobolan, care au apărut la valori mai scăzute, din cauza distribuţiei crescute la nivel tisular.

Asocierea ciclosporinei cu everolimus a determinat o expunere sistemică la everolimus mai mare şi o toxicitate crescută. La şobolan nu au apărut afectări ale altor organe ţintă, noi. La maimuţe s-au observat hemoragie şi arterită în diferite organe.

Într-un studiu efectuat la şobolani, privind fertilitatea masculilor, morfologia testiculară a fost afectată la doze de 0,5 mg/kg şi mai mari, și motilitatea spermatozoizilor, numărul spermatozoizilor precum şi concentraţiile plasmatice de testosteron au fost diminuate la doze de 5 mg/kg, care corespund valorilor de expunere terapeutică şi care au determinat o scădere a fertilităţii masculilor. Au existat evidenţe de reversibilitate. Fertilitatea femelelor nu a fost afectată, dar everolimusul a trecut bariera placentară şi a fost toxic pentru produsul de concepţie. La şobolan, everolimusul a provocat embrio/fetotoxicitate, care s-a manifestat sub forma mortalităţii şi o reducere a greutăţii fetuşilor, la valori de expunere sistemică inferioare valorilor de expunere terapeutice. Incidenţa modificărilor şi malformaţiilor scheletului la doze de 0,3 mg/kg şi 0,9 mg/kg (de exemplu, fisura stenală) a fost crescută. La iepure, embriotoxicitatea s-a manifestat printr-o creştere a resorbţiei tardive.

Studiile de genotoxicitate care au cuprins criterii relevante privind genotoxicitatea nu au evidenţiat nicio dovadă de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea de everolimus timp de până la 2 ani nu a demonstrat potenţial oncogen la şoarece şi şobolan utilizându-se doze până la dozele cele mai mari, care au determinat expuneri de 8,6, respectiv de 0,3 ori mai mari decât expunerea clinică estimată.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor:

Butilhidroxitoluen (E 321)
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat
Hipromeloză tip 2910
Crospovidonă tip A
Lactoză anhidră

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere din aluminiu/poliamidă/aluminiu/PVC.
Cutii conținând 50/60/100/250 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9625/2017/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei – Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024