

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Certican 0,25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține everolimus 0,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 2 mg și lactoză anhidră 51 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimatele sunt rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă până la gălbuie, marmorate,.

Certican 0,25 mg comprimate (diametru de 6 mm): marcate cu „C” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Transplant renal și cardiac

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

Transplant hepatic

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Adulți

Pentru populația generală de pacienți la care s-a efectuat transplant renal și cardiac se recomandă o schemă terapeutică inițială cu doza de 0,75 mg everolimus administrată de două ori pe zi concomitent cu ciclosporina, cât mai curând posibil după transplant.

La pacienții 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 inițiat la aproximativ 4 săptămâni de la transplant.

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți aparținând rasei negre

Incidența episoadelor de rejet acut, confirmată prin biopsie, a fost semnificativ mai mare la pacienții aparținând rasei negre cu transplant renal, comparativ cu ceilalți pacienți. Există date limitate care indică faptul că pacienții aparținând rasei negre pot necesita o doză de Certican mai mare pentru a atinge o eficacitate observată la ceilalți pacienți (vezi pct. 5.2). În prezent, datele privind eficacitatea și siguranța sunt destul de limitate pentru a permite recomandări specifice pentru utilizarea everolimus la pacienții aparținând rasei negre.

Copii și adolescenți

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)

Experiența clinică la pacienții cu vârsta > 65 ani este limitată. Deși datele sunt limitate, nu există diferențe aparente în farmacocinetica everolimusului la pacienții cu vârsta ≥ 65-70 de ani (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică

Înainte de utilizarea dozei următoare, la pacienții cu insuficiență hepatică, concentrațiile de everolimus din sângele total trebuie atent monitorizate. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) doza trebuie redusă la două treimi din doza normală, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B) doza trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza normală, iar la pacienții cu insuficiență 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 concentrație a comprimatelor, sunt incluse în tabelul de mai jos:

Tabelul 1 Reducerea dozei de Certican la pacienții cu insuficiență hepatică

	Funcție hepatică normală	Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A)	Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B)	Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
Transplant renal și 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 concentrației de medicament, cu caracteristici adecvate de performanță, când se au în vedere concentrații scăzute de ciclosporină sau tacrolimus.

Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor terapeutice de everolimus din sângele total. Având la bază evaluarea expunere-eficacitate și evaluarea expunere-siguranță, s-a descoperit că pacienții la care concentrațiile de everolimus înainte de administrarea dozei următoare ating valori de $\geq 3,0$ ng/ml în sângele total au o incidență mai mică a rejetului acut confirmat prin biopsie, în caz de transplant renal, cardiac și hepatic, comparativ cu pacienții ale căror concentrații 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 concentrațiile sanguine de everolimus au fost determinate prin metoda cromatografică.

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

În mod optim, ajustările dozei de Certican trebuie să aibă la bază valorile concentrațiilor sanguine înainte de administrarea dozei următoare, obținute la mai mult de 4-5 zile după modificarea anterioară a dozei. Există o interacțiune între ciclosporină și everolimus, și, în consecință, concentrațiile de everolimus pot să scadă în cazul unei expuneri marcat scăzute la ciclosporină (adică, concentrația sanguină înainte de administrarea dozei următoare < 50 ng/ml).

De preferință, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să atingă concentrații 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 înjumătățire plasmatică prelungiți 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 concentrații stabile ale everolimusului (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ajustările dozelor trebuie să se bazeze pe concentrațiile stabile de everolimus.

Doze de ciclosporină recomandate în transplantul renal

Certican nu trebuie utilizat timp îndelungat în asociere cu doze maxime de ciclosporină. La pacienții cu transplant renal tratați cu Certican, scăderea expunerii la ciclosporină ameliorează funcția renală. Pe baza experienței din studiul A2309, scăderea expunerii la ciclosporină trebuie începută imediat după transplant, avându-se în vedere următoarele intervale recomandate de concentrații sanguine totale:

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

Valoarea-țintă C₀ 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 C₀ și C₂ măsurate sunt indicate la pct. 5.1).

Trebuie asigurate concentrații 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 întreținere, în cazul în care concentrațiile 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 pacienții cu transplant cardiac aflați în tratament de întreținere trebuie să se reducă doza de ciclosporină, în funcție de toleranță, pentru a ameliora funcția renală. În cazul în care deteriorarea

funcției renale este progresivă sau dacă valoarea calculată a clearance-ului creatininei este < 60 ml/min, trebuie ajustată schema de tratament. În cazul pacienților cu transplant cardiac, doza de ciclosporina poate fi stabilită pe baza concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină. Vezi punctul 5.1 pentru experiența cu concentrații plasmatiche reduse de ciclosporină.

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

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

Recomandare privind doza de tacrolimus în transplantul hepatic

Pacienților 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 inițierea administrării schemei terapeutice în asociere cu Certican, pe baza concentrațiilor țintă 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) și în același moment cu administrarea de ciclosporină sub formă de microemulsie sau tacrolimus (vezi Monitorizarea terapeutică a medicamentului).

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

4.3 Contraindicații

Certican este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la everolimus, sirolimus sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

4.4 Atenționări și precauții 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 și corticosteroizi. Administrarea Certican în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, altele decât cele menționate mai sus, nu a fost suficient studiată.

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

Asocierea cu inducerea cu timoglobulină

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a schemelor terapeutice care implică inducerea cu timoglobulină (globulină anti timocite de iepure) și Certican/ciclosporină/corticosteroizi. Într-un studiu clinic care a inclus pacienți la care s-a efectuat transplant cardiac (studiul A2310, vezi pct. 5.1), a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor grave, inclusiv infecții letale, în decursul primelor trei luni după transplant la subgrupul de pacienți la care s-a administrat concomitent tratament de inducere cu timoglobulină anti-timocite de iepure.

Infecții grave și oportuniste

Pacienții tratați cu imunospresoare, inclusiv Certican, sunt expuși unui risc mai mare de a dezvolta infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare). Printre aceste infecții oportuniste se numără nefropatia asociată infectării cu virusul BK și leucoencefalopatia (LEP) multiplă progresivă asociată cu virusul JC. Aceste infecții 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 diferențial al pacienților care prezintă imunosupresie, cu funcție renală deteriorată sau simptome neurologice. Au fost raportate infecții letale și 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 jirovecii* (*carinii*) și pentru citomegalovirus (CMV) a fost recomandată după transplant, mai ales la pacienții cu risc crescut de infecții oportuniste.

Insuficiență hepatică

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine totale de everolimus (C_0) și ajustarea dozei de everolimus la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Din cauza timpilor de înjumătățire plasmatică a everolimus mai lungi, la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor terapeutice de everolimus după începerea tratamentului sau după ajustarea dozei până când sunt atinse concentrațiile stabile (vezi pct. 5.2).

Interacțiunea cu substraturi ale izoenzimei CYP3A4 administrate pe cale orală

Trebuie luate măsuri de precauție când Certican este administrat concomitent cu substraturi ale izoenzimei CYP3A4 administrate oral, cu un indice terapeutic îngust, din cauza potențialelor interacțiuni. 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 reacțiilor adverse descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului aferent substratului izoenzimei CYP3A4 administrat pe cale orală (vezi pct. 4.5).

Interacțiunea 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-multimedament (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 depășește riscul unei posibile interacțiuni.

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 și afecțiuni maligne

Pacienții 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 afecțiuni maligne, mai ales la nivel cutanat (vezi pct. 4.8). Riscul absolut pare să fie legat mai mult de durata și intensitatea imunosupresiei, decât de utilizarea unui anumit medicament. Pacienții trebuie monitorizați periodic în ceea ce privește depistarea neoplasmelor cutanate și avertizați să limiteze expunerea la lumina UV, soare și să folosească o cremă de protecție cu factor de protecție corespunzător.

Hiperlipidemie

La pacienții cu transplant, utilizarea Certican în asociere cu ciclosporină sub formă de microemulsie sau cu tacrolimus a fost asociată cu creșterea colesteroliei și trigliceridiei, la valori care pot necesita tratament. Pacienții tratați cu Certican trebuie monitorizați pentru detectarea unei eventuale

hiperlipidemii și, dacă este necesar, tratați cu medicamente hipolipemice și dietă (vezi pct. 4.5). Înainte de începerea unui tratament imunosupresor, inclusiv cu Certican, trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu la pacienții care prezintă deja o hiperlipidemie. În mod similar, va trebui reevaluat raportul risc-beneficiu în ceea ce privește continuarea tratamentului cu Certican la pacienții cu hiperlipidemie refractară severă. Pacienții la care se administrează un inhibitor de HMG-CoA reductază și/sau un fibrat trebuie monitorizați în ceea ce privește posibilitatea apariției rabdomiolizei și a altor reacții adverse, după cum sunt descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Angioedem

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

Disfuncție renală indusă de everolimus și inhibitori de calcineurină

În transplantul renal și cardiac, administrarea concomitentă de Certican cu doza completă de ciclosporină crește riscul apariției disfuncției renale. Trebuie administrate doze reduse de ciclosporină în asocieră cu Certican, pentru a evita disfuncțiile renale. Ajustarea adecvată a tratamentului imunosupresor, mai ales reducerea dozei de ciclosporină, trebuie avută în vedere la pacienții valori mari ale creatininei serice.

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

Proteinurie

Administrarea Certican împreună cu inhibitori de calcineurină la pacienții cu transplant a fost asociată cu creșterea proteinuriei. Riscul crește odată cu atingerea unor concentrații sanguine mai mari de everolimus.

La pacienții cu transplant renal care prezintă proteinurie ușoară în timpul tratamentului imunosupresor de întreținere, 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 și reintroducerea administrării inhibitorului de calcineurină. Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea trecerii de la inhibitorul de calcineurină la Certican la astfel de pacienți. Pacienților cărora li s-a administrat Certican trebuie să li se monitorizeze proteinuria.

Tromboză a grefei renale

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

Complicații ale vindecării plăgilor

Ca și alți inhibitori mTOR, Certican poate afecta vindecarea plăgilor, sporind apariția complicațiilor post-transplant, cum sunt dehiscenta plăgilor, acumularea de lichid și infectarea plăgilor, complicații care pot necesita intervenții chirurgicale ulterioare. Limfocelul este cel mai frecvent eveniment de acest fel raportat la pacienții cu transplant renal și tinde să fie mai frecvent la pacienții cu indice al masei corporale mai mare. Frecvența efuziunii pericardice și pleurale este crescută la pacienții cu transplant cardiac, iar frecvența herniilor la nivelul inciziei este crescută la pacienții cu transplant hepatic.

Microangiopatie trombotică/Purpura trombotică trombocitopenică/Sindrom hemolitic uremic

Administrarea concomitentă a Certican cu un inhibitor de calcineurină (ICN) poate crește riscul apariției 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 puțin eficientă. Utilizarea de vaccinuri cu virus viu trebuie evitată.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită neinfecțioasă

Trebuie avut în vedere un diagnostic de boală pulmonară interstițială (BPI) la pacienții care prezintă simptome caracteristice pneumoniei infecțioase, dar care nu răspund la tratamentul cu antibiotice și la care infecțiile, cauzele neoplazice și alte etiologii care nu sunt legate de medicamente au fost eliminate prin investigații 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 și cazuri letale (vezi pct. 4.8).

Debut de diabet zaharat

S-a demonstrat că Certican crește riscul de debut al diabetului zaharat după transplant. La pacienții tratați cu Certican trebuie monitorizată strict glicemia.

Infertilitate masculină

S-a raportat în literatura de specialitate apariția azoospermiei și oligospermiei reversibile la pacienții tratați cu inhibitori mTOR. Având în vedere studiile toxicologice preclinice, care arată că everolimus poate reduce spermatogeneza, infertilitatea la bărbați trebuie considerată un risc potențial asociat cu terapia prelungită cu Certican.

Riscul apariției intoleranței la excipienți

Certican comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Tabelul 3 Efectele altor substanțe active asupra everolimus

Substanță activă, clasificare după interacțiune	Interacțiune – 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 creștere mare a concentrației sanguine de everolimus.	
Telitromicină, claritromicină		
Nefazodonă		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibitori <i>moderați</i> 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 precauție când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderați 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 influențează CYP3A4/gp-P	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută (efectul înregistrează o variație mare).	
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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Preparatele care conțin sunătoare nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu everolimus.

Medicamente ale căror concentrații 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 pacienții cu transplant renal și cardiac la care s-a administrat în asociere ciclosporină sub formă de microemulsie, Certican a avut o influență minoră din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii ciclosporinei.

Atorvastatina (substrat-CYP3A4) și pravastatina (substrat gp-P)

Administrarea concomitentă de doze unice de Certican, fie cu atorvastatină fie cu pravastatină la voluntarii sănătoși nu a influențat farmacocinetica plasmatică a atorvastatinei, pravastatinei sau a everolimusului și nici activitatea biologică totală a HMG-CoA reductazei într-o proporție relevantă clinic. Cu toate acestea, aceste rezultate nu pot fi extrapolate la alți inhibitori de HMG-CoA reductază. Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția rabdomiolizei și altor reacții adverse, așa cum sunt descrise în Rezumatele Caracteristicilor Produsului aferente inhibitorilor de HMG-CoA.

Substraturi ale izoenzimei CYP3A4 cu administrare orală

Pe baza rezultatelor obținute *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 interacțiunile, efectuat la subiecți sănătoși, a demonstrat faptul că administrarea orală concomitentă a unei doze de midazolam, un substrat sensibil al izoenzimei CYP3A4, cu everolimus a dus la o creștere cu 25% a C_{max} și la o creștere 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 reacțiilor 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 puțin eficace. Utilizarea de vaccinuri cu virus viu trebuie evitată.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă everolimus este excretat în laptele matern. În studiile efectuate la animale, everolimus și/sau metaboliții săi au trecut în laptele șobolanilor. De aceea, femeile care utilizează Certican nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Există raportări în literatura de specialitate privind azoospermia și oligospermia reversibile la pacienți tratați cu inhibitori mTOR (vezi pct. 4.4, 4.8 și 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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

a) Rezumat al profilului de siguranță

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este derivată din analiza incidenței 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) și corticosteroizi la pacienți adulți la care s-a efectuat transplant. Toate studiile, cu excepția a două dintre ele (în indicația transplant renal), au inclus brațe 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 pacienți cu transplant renal, totalizând 2497 de pacienți (inclusiv două studii fără grup de control, pacienții din acest grup neutilizând Certican) și în cadrul a trei studii efectuate la pacienți cu transplant cardiac, totalizând 1531 pacienți (populații cu intenție de tratament, vezi pct. 5.1).

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

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: infecții, anemie, hiperlipidemie, debut de diabet zaharat de novo, insomnie, cefalee, hipertensiune arterială, tuse, constipație, greață, edem periferic, capacitate de vindecare afectată (inclusiv efuziune pleurală și pericardică).

Apariția reacțiilor adverse poate depinde de schema terapeutică cu medicamente imunosupresoare (și anume, grad și durată). În studiile în cadrul cărora s-a administrat Certican în asociere cu ciclosporină, s-a observat o concentrație plasmatică crescută a creatininei mai frecvent la pacienții cărora li s-a

administrat Certican în asociere cu doză completă de ciclosporină sub formă de microemulsie, comparativ cu pacienții din grupul de control. Incidența totală a reacțiilor adverse a fost mai mică în cazul administrării unei doze reduse de ciclosporină sub formă de microemulsie (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță 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 excepția faptului că creșterea valorilor creatininemiei a fost mai puțin frecventă, iar valorile medii și mediane ale creatininemiei au fost mai mici decât în studiile de fază III.

b) Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Tabelul 4 conține reacții adverse posibil sau probabil corelate cu administrarea Certican, observate în studiile de fază III. Dacă nu se observă altceva, aceste reacții adverse au fost identificate ca având o incidență mărită în cadrul studiilor de fază III care au comparat evoluția pacienților cu o schemă de tratament care a inclus Certican cu evoluția pacienților cărora li s-au administrat scheme de tratament standard, fără Certican sau aceeași incidență în cazul în care evenimentul este o reacție adversă cunoscută a comparatorului AMF în cadrul studiilor privind transplantul renal și cardiac (vezi pct. 5.1). Dacă nu se observă altceva, profilul reacțiilor adverse este relativ similar în toate indicațiile de transplant. El este alcătuit conform claselor standard de organe din dicționarul MedDRA.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și definite astfel: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$, foarte rare $< 1/10000$.

Tabelul 4: Reacții adverse posibil sau probabil asociate cu Certican

Aparate, sisteme și organe	Incidență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții (virale, bacteriene și fungice), infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale căilor respiratorii inferioare și infecții pulmonare (inclusiv pneumonie) ¹ , infecții ale căilor urinare ²
	Frecvente	Septicemii, infectare a plăgilor
Tumori benigne, maligne și nespecificate	Frecvente	Tumori maligne sau de etiologie nespecificată, neoplazii cutanate maligne și de etiologie nespecificată
	Mai puțin frecvente	Limfoame/tulburări limfoproliferative post-transplant (TPT)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie, anemie/eritropenie, trombocitopenie ¹
	Frecvente	Pancitopenie, microangiopatii trombotice (inclusiv purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic)
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism masculin (scădere a concentrației plasmatice a testosteronului, creștere a concentrațiilor plasmatice ale FSH și LH)
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperlipidemie (colesterol și 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 și mediastinale	Foarte frecvente	Efuziune pleurală ¹ , tuse ¹ , dispnee ¹
	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială ⁵
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală, diaree, greață, vărsături
	Frecvente	Pancreatită, stomatită/ulcerații la nivelul cavității bucale, durere orofaringiană
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită non-infecțioasă, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Angioedem ⁶ , acnee, erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Proteinurie ² , necroză tubulară renală ⁷
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânelui	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburare a menstruației (inclusiv amenoree și menoragie)
	Mai puțin frecvente	Chist ovarian
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem periferic, durere, capacitate afectată de vindecare, febră
	Frecvente	Hernie la nivelul inciziei
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori plasmatiche anormale ale enzimelor hepatice ⁸

¹ frecvent în transplantul renal și hepatic

² frecvent în transplantul cardiac și hepatic

³ în transplantul cardiac

⁴ în transplantul renal și cardiac

⁵ Investigațiile bazate pe SMQ privind BPI au evidențiat frecvența BPI în cadrul studiilor clinice. Această cercetare amplă a inclus și cazurile cauzate de evenimente asociate, de exemplu, infecții. Categoria de frecvență prezentată aici este derivată din verificarea medicală a cazurilor cunoscute

⁶ predominant la pacienții cărora li s-au administrat concomitent inhibitori ai ECA

⁷ în transplantul renal

⁸ valori serice crescute ale AST, ALT, GGT;

c) Descrierea reacțiilor adverse selectate

Având în vedere studiile toxicologice preclinice care arată că everolimus poate reduce spermatogeneza, infertilitatea la bărbați trebuie considerată un potențial risc asociat cu tratamentul prelungit cu Certican. S-a raportat în literatura de specialitate apariția azoospermiei și oligospermiei reversibile la pacienții tratați cu inhibitori mTOR.

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

La pacienții cărora li s-au administrat rapamicină și derivatele acesteia, inclusiv Certican, au apărut cazuri de boală pulmonară interstițială, implicând inflamație pulmonară intraparenchimotoasă (pneumonită) și/sau fibroză de etiologie non-infecțioasă, unele letale. În majoritatea cazurilor, situația se remediază după întreruperea tratamentului cu Certican și/sau administrarea suplimentară de corticosteroizi. Cu toate acestea, au existat și cazuri letale.

d) Reacții adverse provenite din raportări spontane de după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață a Certican, prin intermediul raportărilor spontane și al cazurilor din literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar, de o populație cu dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea precisă a frecvenței lor, care este, prin urmare, clasificată drept necunoscută. Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate pe clase de organe, sisteme și aparate conform clasificării [MeDRA](#). În cadrul fiecăreia din aceste clase, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5 Reacții adverse provenite din raportări spontane și literatura de specialitate (cu frecvență necunoscută)

Aparate, sisteme și organe	Incidență	Reacția adversă
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Vasculită leucocitoclastică, limfedem
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	Proteinoză pulmonară alveolară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Eritrodermie
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile efectuate la animale, everolimus a demonstrat un potențial 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 șoarece sau la șobolani.

Experiența 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 reacții adverse. La pacienții 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 susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Everolimus, un inhibitor al semnalului de proliferare, previne rejețul alogrefei la modelele de alotransplant la rozătoare și primat non-umanoide. Everolimus își exercită efectul imunosupresor prin inhibarea proliferării și a expansiunii clonale consecutive a celulelor T activate de un antigen, mediată de interleukinele specifice celulei T, de exemplu, interleukina-2 și interleukina-15. Everolimusul inhibă calea de semnalizare intracelulară care este declanșată prin fixarea factorilor de creștere ai celulelor T de receptorii lor și care duc, în mod normal, la proliferarea celulară. Blocarea acestui semnal de către everolimus determină oprirea celulelor în stadiul G₁ din ciclul celular.

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

Everolimus are un mod diferit de acțiune față 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 creștere, atât a celulelor hematopoetice, cât și a celulelor non-hematopoetice, de exemplu, celulele musculaturii netede vasculare. Un rol hotărâtor în patogeniza rejețului cronic îl are proliferarea celulelor musculare netede vasculare stimulate de factorul de creștere, inițiată de lezarea celulelor endoteliale și care duce la formarea de neointimă. Studiile preclinice efectuate cu everolimus au arătat inhibarea formării de neointimă la modelele de șobolani cu transplant alogen de aortă.

Eficacitate și siguranță clinică

Transplant renal

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

Reducerea funcției grefei alogene evidențiată de o creștere a creatininemiei a fost observată mai frecvent la subiecții la care s-a administrat Certican în asociere cu o doză completă de ciclosporină sub formă de microemulsie, față de pacienții la care s-a administrat MMF. Acest efect sugerează faptul că Certican crește nefrotoxicitatea ciclosporinei. Analiza farmacodinamică a concentrației medicamentului a evidențiat faptul că funcția renală nu a fost afectată în cazul utilizării în asociere cu doze de ciclosporină care determină o expunere redusă, eficacitatea fiind menținută, atât timp cât concentrația sanguină a everolimusului a fost menținută la o valoare de peste 3ng/ml. Această constatare a fost confirmată ulterior în alte două studii de fază III (A2306 și A2307), incluzând 237, respectiv 256 de pacienți), care au evaluat la pacienții cu transplant *de novo* eficacitatea și siguranța dozelor de Certican 1,5 mg pe zi și 3 mg pe zi (doza inițială; dozele ulterioare ajustate astfel încât să se obțină o concentrație sanguină țintă ≥ 3 ng/ml) utilizate în asociere cu doze de ciclosporină care determină o expunere redusă. În ambele studii, funcția renală a fost menținută, fără ca eficacitatea să fie compromisă. În cadrul acestor studii, nu a existat un braț de tratament fără administrare de Certican. A fost finalizat un studiu multicentric, randomizat, deschis, controlat, de fază III (A2309), în cadrul căruia 833 de pacienți cu transplant renal *de novo* au fost randomizați în una dintre cele două scheme de tratament cu Certican, administrat în doze diferite și în asociere cu doze reduse de ciclosporină sau în brațul de tratament cu schema de tratament standard cu micofenolat de sodiu (AMF) + ciclosporină, cu durata de 12 luni. Tuturor pacienților li s-a administrat terapie pre-transplant cu basiliximab și în Ziua 4 post-transplant. Post-transplant, au putut fi administrați corticosteroizi, dacă a fost cazul.

Dozele inițiale utilizate în cele două grupuri cărora li s-a administrat Certican au fost de 1,5 mg pe zi și 3 mg pe zi, divizate în două administrări, ulterior dozele fiind modificate începând cu Ziua 5, pentru a menține concentrațiile sanguine țintă 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 menține intervalele de concentrații sanguine indicate în Tabelul 6. Valorile reale măsurate ale concentrațiilor sanguine de everolimus și ciclosporină (Co și C2) sunt indicate în Tabelul 7.

Deși schema terapeutică cu doză mai mare de Certican a fost la fel de eficientă ca și schema terapeutică cu doză mai mică, siguranța 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 concentrații sanguine de ciclosporină

Valoarea-țintă a concentrației 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 concentrațiilor sanguine de ciclosporină și everolimus

Concentrații 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-țintă C_o 3-8)		(Valoare-țintă 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 = concentrație sanguină, C2 = valoarea la 2 ore după administrarea dozei.

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

Tabelul 8 Studiul A2309: Criterii de evaluare compuse și individuale privind eficacitatea la 6 și 12 luni (incidență la populația în intenție 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 1⁰)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Diferență % (Certican - AMF)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
Î 95%	(-6,2, 6,9)	(-6,1, 8,3)	(-8,3, 4,4)	(-9,7, 4,3)	-	-
Criterii de evaluare individuale (criterii 2⁰)						
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 2⁰)						
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, 1⁰ = principal, 2⁰ = secundar, Î = 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 funcției renale, evidențiate 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 evidențiat un efect de concentrare care a corelat valorile proteinuriei cu concentrațiile sanguine de everolimus, mai ales la valori C_{min} de peste 8 ng/ml.

Reacțiile 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 frecvență mai redusă pentru infecția virală la pacienții tratați cu Certican care a rezultat, în principal, din rate mai mici de raportare a infecției cu virusul CMV (0,7% față de 5,95%) și infecției cu virusul BK (1,5% față de 4,8%).

Tabelul 9 Studiul A2309: Funcția renală (RFG calculată pe baza formulei MDRD) la 12 luni (populație în intenție 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
Diferența de medie (everolimus - AMF)	2,37	-0,89	-
Î 95%	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
--	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------

Imputarea valorii lipsă a RFG pe 12 luni: pierderea grefei = 0; deces sau pierderea din urmărire a pacientului cu privire la funcția renală = LOCF1 (abordarea 1 pe baza ultimei observații reportate: Sfârșitul tratamentului (până în Luna 12)).

MDRD: modificarea regimului alimentar în cazul afecțiunilor 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 observație reportată)

Transplant cardiac

Într-un studiu de fază III (B253), privind transplantul cardiac, administrarea de Certican 1,5 mg pe zi și Certican 3 mg pe zi în asociere cu doze standard de ciclosporină sub formă de microemulsie și corticosteroizi a fost investigată comparativ cu utilizarea de azatioprină (AZA), în doze de 1-3 mg/kg și zi. Criteriul final principal de evaluare a fost unul combinat, cuprinzând incidența rejetului acut, \geq gradul 3A din clasificarea ISHTL, rejetul acut asociat cu tulburări hemodinamice, pierderea grefei, decesul pacientului sau pierderea din urmărire a pacientului la 6, 12 și 24 luni. Ambele doze de Certican au fost superioare celei de AZA la 6, 12 și 24 luni. Incidența rejetului acut confirmat prin biopsie, \geq 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 și 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 obținute la un subgrup de pacienți din populația aflată în studiu, ambele doze de Certican au fost statistic semnificativ mai eficiente decât AZA în prevenirea vasculopatiei grefei alogene (definită ca o creștere $\geq 0,5$ mm în grosimea maximă a intimei în cel puțin una dintre secțiunile obținute la înregistrare retrogradă automată), un factor de risc important în pierderea pe termen lung a grefei.

Creșterea creatininei plasmatice a fost observată mult mai frecvent printre pacienții la care s-a administrat Certican în asociere cu doze maxime de ciclosporină sub formă de microemulsie comparativ cu la pacienții tratați cu AZA. Aceste rezultate indică faptul că Certican crește 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 și corticosteroizi, cu tratamentul cu micofenolat mofetil (MMF) și doze standard de ciclosporină sub formă de microemulsie și corticosteroizi la pacienții cu transplant cardiac *de novo*. Tratamentul cu Certican a fost inițiat cu doze de 1,5 mg pe zi și doza a fost ajustată pentru a menține valorile țintă ale concentrațiilor plasmatice minime de everolimus între 3-8 ng/ml. Tratamentul cu MMF a fost inițiat 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 concentrații plasmatice (ng/ml):

Tabelul 11 Concentrații sanguine de ciclosporină clasificate pe luni

C₀ țintă 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 concentrațiilor 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	C₀	C₀
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

*:concentrațiile din sângele total înainte de administrarea dozei următoare (C₀)

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 (ÎÎ 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 frecvență a evenimentelor Medie (ÎI 95%)
La 6 luni			
Rejet acut confirmat prin biopsie \geq 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 \geq 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 \geq 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 și siguranța a două scheme terapeutice și 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). Toți pacienții au utilizat concomitent corticosteroizi.

Dozele inițiale în cele două grupuri de tratament cu Certican au fost 1,5mg pe zi și 3mg pe zi, doze care au fost modificate ulterior pentru a menține valorile concentrațiilor plasmatice minime propuse de everolimus de 3-8 ng/ml și respective 6-12 ng/ml. Doza de MMF a fost de 3 g pe zi. Dozele de ciclosporină au fost ajustate pentru a menține aceleași concentrații plasmatice minime obținute în studiul A2411. Concentrațiile sanguine ale everolimus și ciclosporinei sunt prezentate în Tabelul 15.

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

Tabelul 15 Studiul A2310: Valorile măsurate ale concentrațiilor plasmatice minime ale ciclosporinei (CsA) și 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 ₀ 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 C₀=înainte de administrarea dozei următoare

Rezultatele eficacității la 12 luni sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16 Studiul A2310: Rata incidenței criteriilor principale de evaluare a eficacității în grupurile de tratament (populație ITT= în intenție 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 \geq 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 eficacității: rejet acut confirmat prin biopsie (RACB) episoade de grad ISHLT \geq 3A, rejet acut (RA), episod asociat cu compromis hemodinamic (CH), pierderea grefei/re-transplant, deces sau pacient pierdut din monitorizare.

Incidența mare a cazurilor cu evoluție letală în grupul de tratament cu Certican comparativ cu grupul de tratament cu MMF a fost, în principal, rezultatul unei creșteri a incidenței cazurilor cu evoluție letală determinate de infecții în primele trei luni de tratament cu Certican la pacienții la care s-a administrat concomitent terapie de inducere cu timoglobulină. Diferența între evenimentele letale în subgrupurile la care s-a administrat timoglobulină este evidentă, în special, la pacienții spitalizați anterior transplantului și cu asistare ventriculară stângă prin dispozitiv (vezi pct. 4.4).

Funcția renală pe durata desfășurării studiului A2310 , evaluată prin calcularea ratei de filtrare glomerulară (RFG) utilizând formula MDRD, a fost de 5,5 ml/min/1,73 m² (Î 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 C₀	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, diferența a fost determinată, în principal, de o modificare care a apărut pe parcursul primei luni post-transplant, atunci când pacienții erau încă într-o situație hemodinamică instabilă, posibil confundată la analiza funcției 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 pacienții tratați cu Certican. Valori similare celor observate în sindromul sub-nefrotic au fost observate la 22% din pacienții tratați cu Certican

comparativ cu pacienții din grupul de tratament cu MMF (8,6%). Au fost raportate valori ale proteinuriei similare celor observate în sindromul nefrotic (0,8%) reprezentând 2 pacienți în fiecare grup (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse din grupul de tratament cu everolimus în doză de 1,5 mg din studiul A2310 au constat în reacții adverse prezentate în Tabelul 4. O incidență scăzută de infecții virale a fost raportată la pacienții tratați cu Certican rezultând în principal dintr-o rată mai mică de raportare pentru infecția 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 adulți, s-au administrat tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă și Certican în doză de 1,0 mg de două ori pe zi, doza inițială de Certican fiind administrată la aproximativ 4 săptămâni de la transplant rezultatele investigației fiind comparate cu utilizarea de tacrolimus în doză care a indus expunerea standard. Doza de Certican a fost ajustată pentru a menține concentrațiile sanguine de everolimus la valoarea de 3-8 ng/ml pentru brațul 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 concentrațiilor plasmatice între 3-5 ng/ml, într-o perioadă de 12 luni, în brațul de tratament Certican + tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă.

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

Per total, în cadrul analizei de 12 luni, incidența criteriului final compus (RACBt, pierderea grefei sau deces) a fost mai redusă în brațul de tratament Certican + tacrolimus în doză care a determinat o expunere redusă (6,7%) comparativ cu brațul 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 în Tabelul 19.

Tabelul 18 Studiul H2304: Comparație între grupurile de tratament pentru ratele de incidență Kaplan-Meier (KM) ale criteriilor principale de evaluare a eficacității (populație ITT (în intenție 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 incidenței 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%		
ÎI 97,5% pentru diferență	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Valoare P a Z-test pentru (EVR+ TAC expunere redusă - Control = 0) (Fără test diferență)	0,230	0,452		
Valoare P* a Z-test (EVR+TAC expunere redusă - Control \geq 0,12) (Test non-inferioritate)	<0,001	<0,001		

RACBt = rejet acut confirmat prin biopsie, tratat

Tabelul 19 Studiul H2304: Comparație între grupele de tratament pentru ratele incidenței criteriilor finale secundare de evaluare a eficacității (populație ITT (în intenție de tratament) – analiză 12 luni și la 24 luni)

Criteriul final secundare de evaluare a eficacității	EVR/ TAC expunere redușă N=245 n (%)	TAC control N=243 n (%)	Diferență risc (95% ÎI)	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 părți și au fost comparate cu nivelul de semnificație 0,05.

Comparația dintre grupele de tratament pentru modificarea RFG_e (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: Comparație între grupele de tratament RFG_e (MDRD 4) în luna 12 (populație ITT (în intenție de tratament) – analiză 12 luni și la 24 luni)

Diferență față de Control						
Tratament	N	Medie LS (SE)	Medie LSM (SE)	Î 97,5%	Valoare p(1)	Valoare p (2)
EVR+TAC expunere redușă						
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% și valorile p provin din modelul ANCOVA care conține factorii tratament și status HCV, RFGe inițială ca și covariabilă.

Valoare p (1): Test non-inferioritate cu marjă NI = -6 ml/min/1,73 m², la nivel unilateral 0,0125.

Valoare p (2): Test superioritate la niveluri 0,025 cu două părți.

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 pacienții 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 tratamentului din cauza reacțiilor adverse/infecției. 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 alogrefă completă hepatică, fie o alogrefă 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 multicentric, 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 1,73m². 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 1,73m².

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 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime de everolimus sunt atinse după 1 până la 2 ore după administrarea dozei. La pacienții cu transplant, concentrațiile sanguine de everolimus sunt proporționale 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), așa cum rezultă din raportul ASC.

Efectul alimentelor

C_{max} și ASC ale everolimusului sunt reduse cu 60% și 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.

Distribuție

Raportul distribuției sânge-plasmă al everolimusului este dependent de concentrație variind de la 17% la 73% în intervalul de la 5 la 5000 ng/ml. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 74% la subiecții sănătoși și la pacienții care prezintă insuficiență hepatică moderată. Volumul de distribuție asociat fazei terminale (V_z/F) la pacienții cu transplant renal în tratamentul de întreținere este de 342 ± 107 litri.

Metabolizare

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

Eliminare

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

Farmacocinetica la starea de echilibru

Farmacocinetica a fost comparabilă la pacienții cu transplant renal și 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 concentrațiilor 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 și respectiv 1,5 mg de două ori pe zi, C_{max} a fost în medie de $11,1 \pm 4,6$ ng/ml și $20,3 \pm 8,0$ ng/ml, iar ASC a fost în medie de 75 ± 31 și 131 ± 59 ng·h/ml. Concentrațiile sanguine înainte de administrarea dozei următoare (C_{min}) sunt în medie de $4,1 \pm 2,1$ și respectiv $7,1 \pm 4,6$ 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 și 0,94. Având la bază o analiză a farmacocineticii populației, clearance-ul oral (Cl/F) este de 8,8 l/oră (variație inter-pacient 27%) și volumul de distribuție central (Vc/F) este de 110 l (variație inter-pacient 36%). Variabilitatea reziduală a concentrațiilor sanguine este de 31%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 28 ± 7 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Cu privire la ASC a everolimusului la pacienții cu funcție hepatică normală, ASC medie la 6 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (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 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh) ASC medie a fost de 2,1 ori și, respectiv, 3,3 ori mai mare; iar la 6 pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C), ASC medie a fost de 3,6 ori mai mare. Timpii medii de înjumătățire plasmatică au fost de 52, 59 și 78 ore la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă. Timpii prelungiți de înjumătățire plasmatică întârzie momentul atingerii concentrațiilor sanguine de everolimus la starea de echilibru.

Insuficiența renală

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

Copii și adolescenți

Paisprezece pacienți copii și adolescenți cu transplant renal *de novo* (cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani) au utilizat Certican comprimate pentru dispersie orală, la o doză inițială de 0,8 mg/m² (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 menținerea concentrațiilor de everolimus înainte de administrarea dozei următoare la ≥ 3 ng/ml. La starea de echilibru, concentrația everolimus a fost de $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} a fost de $18,2 \pm 5,5$ ng/ml, iar ASC a fost 118 ± 28 ng·h/ml, valori comparabile cu cele ale adulților cărora li s-a administrat Certican în doze țintă pentru atingerea concentrațiilor similare înainte de administrarea dozei următoare. Cl/F la starea de echilibru a fost de $7,1 \pm 1,7$ l/oră/m², iar timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 30 ± 11 ore la pacienții copii și adolescenți.

Vârstnici

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

Rasa

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

Relație expunere-răspuns

Concentrația medie de everolimus înainte de administrarea dozei următoare în cursul primelor 6 luni după transplant, este corelată cu incidența rejetului acut confirmat prin biopsie și trombocitopenia la pacienții cu transplant renal și cardiac (vezi Tabelul 21). La pacienții cu transplant hepatic, relația dintre concentrațiile medii de everolimus și incidența rejetului acut confirmat prin biopsie este mai

puțin definită. Nu a fost observată o corelație între expunerile mai mari la everolimus și reacții adverse cum este trombocitopenia (vezi Tabelul 21).

Tabelul 21 Relații expunere-răspuns pentru everolimus la pacienții cu transplant

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al everolimusului a fost evaluat la șoarece, șobolan, mini porc, maimuță și iepure. Principalele organe țintă au fost aparatul reproducător la mascul și femelă (degenerescență tubulară testiculară, reducere a cantității de spermă în epididim și atrofie uterină) la mai multe specii și, numai la șobolan, plămâni (creșterea macrofagelor alveolare) și ochii (opacifieri anterioare la nivelul liniilor de sutură ale cristalinului). Modificări renale minore s-au observat la șobolan (exacerbare corelată cu vârsta a lipofuscinei la nivelul epiteliului tubular) și la șoareci (agravare a leziunilor preexistente). Nu a existat nicio dovadă privind nefrotoxicitatea la maimuță sau la mini porc.

Afecțiunile spontane concomitente preexistente (miocardita cronică la șobolan, infecția cu virusul *Coxsackie* depistat în plasmă și cord la maimuță, infestarea cu *Coccidium* a tractului gastro-intestinal la porcușori, leziuni cutanate la șoarece și maimuță), 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 excepția efectelor observate la șobolan, care au apărut la valori mai scăzute, din cauza distribuției crescute la nivel tisular.

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

Într-un studiu efectuat la șobolani, privind fertilitatea masculilor, morfologia testiculară a fost afectată la doze de 0,5 mg/kg și mai mari, și motilitatea spermatozoizilor, numărul spermatozoizilor precum și concentrațiile plasmatiche de testosteron au fost diminuate la doze de 5 mg/kg, care corespund valorilor de expunere terapeutică și care au determinat o scădere a fertilității masculilor. Au existat evidențe de reversibilitate. Fertilitatea femelelor nu a fost afectată, dar everolimusul a trecut bariera placentară și a fost toxic pentru produsul de concepție. La șobolan, everolimusul a provocat embrio/fetotoxicitate, care s-a manifestat sub forma mortalității și o reducere a greutății fetoșilor, la valori de expunere sistemică inferioare valorilor de expunere terapeutice. Incidența modificărilor și malformațiilor

scheletului la doze de 0,3 mg/kg și 0,9 mg/kg (de exemplu, fisura stenală) a fost crescută. La iepure, embriotoxicitatea s-a manifestat printr-o creștere a resorbției tardive.

Studiile de genotoxicitate care au cuprins criteriile relevante privind genotoxicitatea nu au evidențiat nicio dovadă de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea de everolimus timp de până la 2 ani nu a demonstrat potențial oncogen la șoarece și șobolan 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții 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 și umiditate.

6.5 Natura și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, D-90420 Nürnberg,
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9625/2017/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023