

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Certican 0,1 mg dispergerbara tabletter

Certican 0,25 mg dispergerbara tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dispergerbar tablett innehåller 0,1/0,25 mg everolimus.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dispergerbar tablett innehåller 1/2 mg laktosmonohydrat och 72/179 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett.

De dispergerbara tabletterna är vita till gulaktiga, marmorerade, runda, plana med slipade kanter.

0,1 mg (7 mm i diameter): "I" på ena sidan och "NVR" på den andra.

0,25 mg (9 mm i diameter): "JO" på ena sidan och "NVR" på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Njur- och hjärttransplantation

Certican är indicerat som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna patienter med låg till måttlig immunologisk riskprofil efter allogen njur- eller hjärttransplantation. Vid njur- och hjärttransplantation ska Certican användas tillsammans med ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider.

Levertransplantation

Certican är indicerat som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna patienter efter levertransplantation. Vid levertransplantation ska Certican användas tillsammans med takrolimus och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Certican ska endast inledas och pågå under ledning av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling i samband med organtransplantation samt har möjlighet att monitorera helblodskoncentrationer av everolimus.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad initialdosering för njur- och hjärttransplanterade patienter är 0,75 mg två gånger dagligen givet så tidigt som möjligt efter transplantationen tillsammans med ciklosporin.

Rekommenderad dosering för levertransplanterade patienter är 1,0 mg två gånger dagligen med en initialdos cirka fyra veckor efter transplantationen tillsammans med takrolimus.

För patienter som erhåller Certican kan dosjusteringar krävas baserat på uppnådd blodkoncentration, tolerans, individuellt behandlingssvar, förändringar i samtidig medicinering samt den kliniska situationen. Dosjusteringar kan göras med 4-5 dagars intervall (se *Koncentrationsbestämning*).

Särskilda populationer

Svarta patienter

Frekvensen biopsibekräftade akuta avstötningsepisoder var signifikant högre hos svarta njurtransplanterade patienter jämfört med icke-svarta patienter. Det finns begränsad information som antyder att svarta patienter kan behöva en högre Certicandos för att uppnå samma effekt som icke-svarta patienter (se avsnitt 5.2). Effekt- och säkerhetsdata är för närvarande alltför begränsade för att kunna ge särskilda rekommendationer för användning av everolimus till svarta patienter.

Pediatrisk population

Certican ska inte användas hos njur- eller levertransplanterade pediatrika patienter. Säkerhet och effekt för Certican hos hjärttransplanterade pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Äldre (≥ 65 år)

Den kliniska erfarenheten hos patienter >65 år är begränsad. Även om data är begränsade finns det inga tydliga skillnader gällande farmakokinetiken för everolimus hos patienter ≥ 65 -70 år (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska följas noga för patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen ska reduceras till cirka två tredjedelar av normaldosen hos patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A), till cirka hälften av normaldosen hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) och till cirka en tredjedel av normaldosen hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C). Fortsatt dositrering ska baseras på koncentrationsbestämning (se avsnitt 5.2). I tabellen nedan anges dosreduktionen avrundad till närmast tillgängliga tablettstyrka.

Tabell 1 Dosreduktion av Certican vid nedsatt leverfunktion

	Normal leverfunktion	Lätt leverfunktion s-nedsättnin g (Child-Pugh A)	Måttlig leverfunktion s-nedsättnin g (Child-Pugh B)	Svår leverfunktion s-nedsättnin g (Child-Pugh C)
Njur- och hjärtranspla ntation	0,75 mg x 2	0,5 mg x 2	0,5 mg x 2	0,25 mg x 2
Levertranspl antation	1 mg x 2	0,75 mg x 2	0,5 mg x 2	0,5 mg x 2

Koncentrationsbestämning

Vid låga målkoncentrationer av ciklosporin eller takrolimus rekommenderas särskilt att en tillförlitlig analysmetod för koncentrationsbestämning används. Certican har ett smalt

terapeutiskt index, varför dosjusteringar kan krävas för att upprätthålla terapeutiskt svar.

Rutinmässig kontroll av everolimuskoncentrationen i helblod rekommenderas. Baserat på expositions-effekt- och exposition-säkerhetsanalys, har patienter som uppnår dalkoncentration i helblod av everolimus $\geq 3,0$ ng/ml visats ha en lägre frekvens av biopsibekräftad akut transplantatavstötning vid njur-, hjärt- och levertransplantation jämfört med patienter vilkas dalkoncentration är $< 3,0$ ng/ml. Rekommenderad övre gräns för det terapeutiska intervallet är 8 ng/ml. Exponering högre än 12 ng/ml har inte studerats. Dessa rekommenderade intervall för everolimus är baserade på kromatografiska bestämningsmetoder.

Det är speciellt viktigt att följa blodkoncentrationen av everolimus hos patienter med nedsatt leverfunktion, vid samtidig användning av läkemedel som är starka inducerare och hämmare av CYP3A4, vid byte av beredningsform och/eller om ciklosporindoseringen markant minskas (se avsnitt 4.5).

Everolimus-koncentrationerna kan vara något lägre efter administration av dispergerbara tabletter.

Helst ska dosjusteringar av Certican baseras på dalkoncentrationer som erhållits mer än 4-5 dagar efter senaste doseringsändring. Det finns en interaktion mellan ciklosporin och everolimus, vilket medför att everolimusnivåerna kan reduceras när ciklosporinexponeringen märkbart minskar (dvs. dalkoncentration < 50 ng/ml).

Patienter med nedsatt leverfunktion bör helst ha dalkoncentrationer i den övre delen av intervallet 3-8 ng/ml.

Efter påbörjad behandling eller efter dosjustering bör bestämning göras var 4:e till 5:e dag tills två på varandra följande dalkoncentrationer visar stabil everolimuskoncentration, eftersom den förlängda halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion fördröjer tiden till steady state (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dosjusteringar bör baseras på stabila dalkoncentrationer av everolimus.

Doseringsrekommendationer för ciklosporin vid njurtransplantation

Certican bör inte användas under längre tid tillsammans med standarddos av ciklosporin.

Minskad exponering för ciklosporin hos everolimusbehandlade patienter förbättrar njurfunktionen. Baserat på erfarenheter från studie A2309 ska minskningen av ciklosporinexponeringen påbörjas omedelbart efter transplantation med följande rekommenderade intervall för dalkoncentration i helblod:

Tabell 2 Njurtransplantation: rekommenderade dalvärdesintervall av ciklosporin i blodet

Målkoncentration av ciklosporin C₀ (ng/ml)	Månad 1	Månad 2-3	Månad 4-5	Månad 6-12
Certican-grupper	100-200	75-150	50-100	25-50

(Uppmätta C₀- och C₂-koncentrationer anges i avsnitt 5.1).

Innan dosen minskas av ciklosporin bör det säkerställas att steady state-koncentrationen av everolimus i helblod är lika med eller högre än 3 ng/ml.

Det finns begränsat med data gällande Certican vid dalkoncentration av ciklosporin under 50 ng/ml, eller C2 nivåer under 350 ng/ml vid underhållsbehandling.

Om patienten inte tolererar den minskade ciklosporinexponeringen, bör den fortsatta användningen av everolimus omvärderas.

Doseringsrekommendationer för ciklosporin vid hjärtransplantation

För hjärtransplanterade patienter bör ciklosporindosen vid underhållsbehandling minskas till en tolererbar nivå för att förbättra njurfunktionen. Om njursvikten är progressiv eller beräknad kreatininclearance <60 ml/min, bör den fortsatta behandlingen med Certican anpassas.

Hos hjärtransplanterade patienter kan dosen för ciklosporin baseras på dalkoncentration av ciklosporin. Se avsnitt 5.1 för erfarenhet av reducerade blodkoncentrationer av ciklosporin.

Vid hjärtransplantation finns begränsade data för dosering av Certican med dalkoncentration av ciklosporin 50-100 ng/ml efter 12 månader.

Före dosreduktion av ciklosporin ska det säkerställas att dalkoncentrationen av everolimus i helblod är ≥ 3 ng/ml vid steady state.

Doseringsrekommendationer för takrolimus vid levertransplantation

För levertransplanterade patienter bör exponeringen för takrolimus reduceras för att minimera kalcineurinrelaterad njurtoxicitet. Takrolimusdosen bör reduceras cirka tre veckor efter påbörjad samtidig behandling med Certican, med måldalvärde (C₀) för

takrolimus på 3-5 ng/ml. I en kontrollerad klinisk studie har utsättning av takrolimus associerats med en ökad risk för avstötning.

Certican tillsammans med standarddos av takrolimus har inte utvärderats i kontrollerade studier.

Administreringssätt

Certican ska endast administreras peroralt.

Dygnsdosen ska alltid ges peroralt fördelat på två doseringstillfällen och konsekvent antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2) och samtidigt som ciklosporin mikroemulsion eller takrolimus (se *Koncentrationsbestämning*).

För vidare anvisningar se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot everolimus, sirolimus eller mot någon av de övriga beståndsdelarna som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Hantering av immunsuppression

Certican har i de kliniska studierna administrerats samtidigt med ciklosporin mikroemulsion, basiliximab eller takrolimus samt kortikosteroider. Certican i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel har inte studerats i någon större omfattning.

Certican har inte undersökts tillräckligt hos patienter med hög immunologisk risk.

Kombination med thymoglobulin-induktion

Största försiktighet ska iakttas vid induktion med thymoglobulin (kanin anti-tymocytglobulin) och behandlingsregimen Certican/ciklosporin/steroid. I en klinisk studie på hjärttransplanterade patienter (studie A2310, se avsnitt 5.1), observerades en ökad incidens av allvarliga infektioner, inklusive dödliga infektioner inom de första tre månaderna efter transplantation, i den subgrupp av patienter som fått induktion med kanin anti-tymocytglobulin.

Allvarliga och opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Certican, har ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterie-, svamp-, virus- och protozoainfektioner). Till dessa hör BK-virus associerad nefropati och JC-virus-associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv börda och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkare bör beakta i differentialdiagnosen hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller hos patienter som uppvisar neurologiska symtom. Fatala infektioner och sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med Certican (se avsnitt 4.8).

I kliniska prövningar med Certican rekommenderades antibakteriell profylax mot lunginflammation av *Pneumocystis jiroveci* (carinii) och cytomegalovirus (CMV) efter transplantation, särskilt för patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann monitorering av dalkoncentrationen av everolimus i helblod (C0) och dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

På grund av den längre halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) bör blodkoncentrationen monitoreras efter påbörjad behandling och efter dosjustering till dess att stabila koncentrationer uppnås.

Interaktioner med orala CYP3A4-substrat

Vid samtidig administrering av Certican och orala CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index ska försiktighet iakttas på grund av risken för läkemedelsinteraktion. Om Certican tas tillsammans med oralt administrerat CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller ergotalkaloidderivat) ska patienten monitoreras med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för oralt administrerade CYP3A4-substrat (se avsnitt 4.5).

Interaktion med starka CYP3A4-hämmare eller -inducerare och /eller P-glykoprotein (PgP)

Samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och ritonavir) kan öka nivåerna av everolimus i blodet och rekommenderas inte såvida inte nyttan är större än risken.

Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och/eller PgP (t ex rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin) rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger risken.

Om samtidig administrering av inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller PgP inte kan undvikas rekommenderas det att dalkoncentrationerna av everolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd övervakas under samtidig administrering med everolimus och efter att de har satts ut. Everolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Lymfom och andra maligniteter

Patienter som får immunsuppressiva läkemedel, Certican inkluderat, har ökad risk för att utveckla lymfom eller andra maligniteter, särskilt i huden (se avsnitt 4.8). Den absoluta risken tycks relaterad till duration och intensitet av den immunsuppressiva behandlingen, snarare än till användningen av ett visst läkemedel. Patienterna ska kontrolleras noggrant och regelbundet med avseende på neoplastiska hudförändringar och rekommenderas att minimera UV- och solljusexponering samt använda lämpligt solskyddsmedel.

Hyperlipidemi

Användning av Certican med ciklosporin mikroemulsion eller takrolimus hos transplanterade patienter har satts i samband med förhöjda serumnivåer av kolesterol och triglycerider, vilket kan kräva behandling. Alla patienter som får Certican bör kontrolleras regelbundet med avseende på hyperlipidemi och om nödvändigt behandlas med lipidsänkande läkemedel. Dessutom bör lämpliga dietåtgärder sättas in (se avsnitt 4.5).

Risken jämfört med nyttan ska övervägas hos patienter med etablerad hyperlipidemi, innan immunsuppressiv behandling inklusive Certican påbörjas. Likaledes ska risken jämfört med nyttan av fortsatt Certican-behandling omvärderas hos patienter med allvarlig refraktär hyperlipidemi.

Patienter som behandlas med HMG-CoA-reduktashämmare och/eller fibrater ska kontrolleras med avseende på utveckling av rabdomyolys och andra biverkningar som beskrivs i respektive produktresumé för dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Angioödem

Certican har associerats med utveckling av angioödem. I majoriteten av de rapporterade fallen fick patienten samtidig behandling med en ACE-hämmare.

Everolimus och CNI-inducerad njursvikt

Certican tillsammans med standarddos av ciklosporin ökar risken för njursvikt hos njur- och hjärttransplanterade patienter. För att undvika njursvikt måste dosen av ciklosporin sänkas vid kombination med Certican.

Adekvat justering av den immunsuppressiva dosregimen bör övervägas hos patienter med förhöjda serumkreatininnivåer.

I en levetransplantationsstudie försämrades inte njurfunktionen vid användning av Certican tillsammans med reducerad dos av takrolimus, jämfört med standarddos av takrolimus utan Certican.

Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas för alla patienter.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av andra medel som är kända för att ha en negativ effekt på njurfunktionen.

Proteinuri

Användningen av Certican med kalcineurinhämmare hos njurtransplanterade patienter har associerats med ökad proteinuri. Risken ökar med högre blodkoncentrationer av everolimus. Hos njurtransplanterade patienter med mild proteinuri och underhållsbehandling med immunsupprimerande läkemedel som inkluderar en kalcineurinhämmare (CNI), har försämring av proteinurin rapporterats när CNI ersatts med Certican. När Certican avbrutits och CNI satts in på nytt har tillståndet varit reversibelt. Säkerheten och effekten vid byte från CNI till Certican har inte fastställts för denna patientgrupp. Patienter som får Certican ska kontrolleras med avseende på proteinuri.

Trombos i njurtransplantat

Det finns rapporter om en ökad risk för arteriell eller venös trombos i njuren, som har lett till transplantatförlust, vanligen inom de första 30 dagarna efter transplantationen.

Sårläkningskomplikationer

I likhet med andra mTOR-hämmare kan Certican försämra sårläkningen och därmed öka risken för komplikationer efter transplantationen (t ex att såret öppnar sig, vätska ansamlas och såret blir infekterat), vilka kan kräva ytterligare kirurgisk vård. Lymfocele är den av dessa händelser som oftast rapporterats hos njurtransplanterade patienter och tenderar att vara vanligare hos patienter med ett högt BMI. Frekvensen av perikardiell utgjutning och lungutgjutning är högre hos hjärttransplanterade patienter och frekvensen av ärrbräck är högre hos levertransplanterade patienter.

Trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom

Samtidig administrering av Certican och en kalcineurinhämmare (CNI) kan öka risken för CNI-inducerat hemolytiskt uremiskt syndrom/trombotisk trombocytopen purpura/trombotisk mikroangiopati.

Vaccination

Immunsuppressiva medel kan påverka vaccinationssvaret. Under behandling med immunsuppressiva medel, inklusive everolimus, kan vaccination vara mindre effektivt. Användande av levande vacciner ska undvikas.

Interstitiell lungsjukdom/icke-infektiös pneumonit

En diagnos av interstitiell lungsjukdom (ILD) bör övervägas för patienter som har symptom överensstämmande med infektiös pneumoni, men som inte svarar på antibiotikabehandling och för vilka infektiösa, neoplastiska och andra icke-läkemedelsrelaterade orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Fall av ILD har rapporterats med Certican, vilka i allmänhet har återgått till det normala när läkemedelsbehandlingen har avbrutits med eller utan glukokortikoidbehandling, även om dödsfall också har inträffat (se avsnitt 4.8).

Debut av diabetes mellitus

Certican har visats öka risken för debut av diabetes mellitus efter transplantation. Blodglukoskoncentrationen ska följas noga hos patienter som behandlas med Certican.

Manlig infertilitet

Det finns rapporter i litteraturen om reversibel azoospermi och oligospermi hos patienter som behandlas med mTOR-hämmare. Eftersom prekliniska toxikologiska studier har visat att everolimus kan reducera spermatogenesisen måste manlig infertilitet beaktas som en potentiell risk vid långvarig behandling med Certican.

Risk för intolerans mot hjälpämnen

Certican dispergerbara tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Everolimus metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 i levern och i viss grad i tarmväggen och är ett substrat för P-glykoprotein (PgP), transportmekanism för många läkemedel. Därför kan absorption och efterföljande elimination av systemiskt absorberat everolimus påverkas av läkemedel som inverkar på CYP3A4 och/eller P-glykoprotein.

Samtidig behandling med starka hämmare och inducerare av CYP3A4 rekommenderas inte. Hämmare av P-glykoprotein kan öka inflödet av everolimus från intestinala celler och öka blodkoncentrationen av everolimus.

Everolimus var *in vitro* en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6. Alla interaktionsstudier *in vivo* utfördes utan ciklosporin.

Tabell 3 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare		
Ketokonazol	AUC ↑ 15,3 gånger (intervall 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1 gånger (intervall 2,6-7,0)	Samtidig behandling med potenta CYP3A4/PgP-hämmare rekommenderas inte såvida inte nyttan överstiger risken.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimus koncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare		
Erytromycin	AUC ↑ 4,4 gånger (intervall 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0 gånger (intervall 0,9-3,5)	Monitorering av everolimus dalkoncentration i helblod rekommenderas vid samtidig administreri
Imatinib	AUC ↑ 3,7 gånger	

	C _{max} ↑ 2,2 gånger	ng av CYP3A4/PgP-hämmare samt efter utsättning av dessa. Försiktighet ska iakttagas när samtidig användning av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. Övervaka biverkningarna noga och justera everolimusdosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Verapamil	AUC ↑ 3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3 gånger (intervall 1,3-3,8)	
Ciklosporin, oral	AUC ↑ 2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)	
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	AUC ↑ 2,5 gånger C _{max} ↑ 2,5 gånger	
Flukonazol	Har inte studerats.	
Diltiazem, nikardipin	Ökad exposition förväntas.	
Dronedarone	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	Kombinationer ska undvikas.
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas (stor spridning av effekten).	
Starka och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %)	Samtidig behandling med potenta

	C _{max} ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	CYP3A4-inducerare rekommenderas inte såvida inte nyttan överstiger risken.
Rifabutin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Karbamazepin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Fenytoin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Fenobarbital	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	Monitorering av everolimus dalkoncentration i helblod rekommenderas vid samtidig administreri ng av CYP3A4-inducerare samt efter utsättning av dessa.
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	
Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i exposition förväntas.	Beredningar som innehåller Johannesör t ska inte användas under behandling med everolimus.

**Läkemedel vars plasmakoncentrationer kan påverkas av
everolimus**

Octreotid

Samtidig administrering av everolimus (10 mg dagligen) och långverkande oktreotid gav ett ökat $C_{\min}$ av oktreotid med ett geometriskt medelvärde (everolimus/placebo) på 1,47.

Ciklosporin

Certican hade en mindre klinisk påverkan på ciklosporins farmakokinetik hos njur- och hjärtransplanterade patienter som erhöll ciklosporin mikroemulsion.

Atorvastatin (CYP3A4-substrat) och pravastatin (PgP-substrat)

Administrering av Certican i singeldos tillsammans med antingen atorvastatin eller pravastatin till friska försökspersoner påverkade inte farmakokinetiken av atorvastatin, pravastatin eller everolimus i plasma i någon kliniskt relevant omfattning. Detta gäller även för total HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma. Dessa resultat kan inte extrapoleras till andra HMG-CoA-reduktashämmare.

Patienter ska kontrolleras med avseende på utveckling av rhabdomyolys och andra biverkningar som beskrivs i produktresuméerna för dessa produkter.

Orala CYP3A4-substrat

De systemiska koncentrationerna som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro* resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos av midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A4, och everolimus ledde till att $C_{\max}$ för midazolam ökade med 25 % och AUC med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgänglighet

en av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4). Om everolimus tas med oralt administrerat CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller ergotalkaloidderivat) ska patienten monitoreras med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för oralt administrerade CYP3A4-substrat.

Vaccination

Immunosuppressiva medel kan påverka vaccinationssvaret, och vaccination under behandling med Certican kan vara mindre effektivt. Användande av levande vacciner ska undvikas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling med Certican saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryo/foetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Certican ska endast ges till gravida kvinnor, om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. Kvinnor i fertil ålder ska tillrådas att använda effektiv antikonceptionell metod under behandling med Certican och upp till 8 veckor efter behandlingens slut.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i modersmjölk. Everolimus och/eller dess metaboliter utsöndrades snabbt i mjölk

hos digivande råtta. Därför ska kvinnor som intar Certican inte amma.

Fertilitet

Det finns rapporter i litteraturen om reversibel azoospermi och oligospermi hos patienter som behandlas med mTOR-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3). Risken för att everolimus orsakar infertilitet hos manliga och kvinnliga patienter är okänd. Infertilitet hos män samt sekundär amenorré har dock observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Certican har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av biverkningsprofilen

Nedan angivna biverkningsfrekvenser baseras på rapporterad incidens vid analys av 12-månadersdata från multicenter, randomiserade, kontrollerade studier med Certican i kombination med calcineurinhämmare (CNI) och kortikosterioder hos vuxna transplanterade patienter. Alla studier utom två (inom njurtransplantation) inkluderade grupper utan Certican och CNI-baserad standardbehandling. Certican i kombination med ciklosporin studerades i fem studier på sammanlagt 2 497 njurtransplanterade patienter (inkluderar två studier som inte hade kontrollgrupper som var utan Certican) och i tre studier på sammanlagt 1 531 hjärttransplanterade patienter (ITT-populationer, se avsnitt 5.1).

Certican i kombination med takrolimus utvärderades i en studie som inkluderade 719 levertransplanterade patienter (ITT populationer, se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna är: infektioner, anemi, hyperlipidemi, debut av diabetes mellitus, sömnlöshet, huvudvärk, högt blodtryck, hosta, förstoppning, illamående, perifert ödem, försämrad sårhäkning (inklusive pleurautgjutning och perikardiell utgjutning).

Uppkomsten av biverkningar kan bero på den immunsuppressiva behandlingen (dvs intensitet samt duration). I studier där Certican kombinerades med ciklosporin observerades oftare förhöjda serumkreatininvärden hos patienter där Certican användes i kombination med standarddos av ciklosporin mikroemulsion än hos kontrollpatienter. Den totala biverkningsfrekvensen var lägre med minskad dos av ciklosporin mikroemulsion (se avsnitt 5.1).

Certicans säkerhetsprofil vid administrering tillsammans med reducerad dos av ciklosporin var liknande den profil som har beskrivits i de tre pivotala studierna, i vilka full dos av ciklosporin hade administrerats, förutom att höjningen av serumkreatinin var mindre frekvent och medel- och medianvärdena av serumkreatinin var lägre än i fas III-studierna.

b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabell 4 omfattar biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till Certican och som rapporterats i fas III-prövningar. Om inget annat anges har biverkningarna identifierats i fas III-studier genom en ökad förekomst hos Certican-behandlade patienter jämfört med patienter på standardbehandling utan Certican eller, om det är en känd biverkning av

jämförelseläkemedlet MPA vid njur-och hjärttransplantation, så har de angivits med samma frekvens (se avsnitt 5.1). Där inget annat anges är biverkningsprofilen relativt samstämmig för samtliga transplantationsindikationer. Biverkningarna redovisas utifrån MedDRAs organsystemklasser.

Biverkningarna anges med frekvenser som definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$).

Tabell 4 Biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till Certican

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner (viral-, bakteriella, svampinfektioner), övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion (inklusive pnneumoni) ¹ , urinvägsinfektion ²
	Vanliga	Sepsis, sårinfektion
Neoplasier:benigna, maligna och ospecificerade	Vanliga	Maligna eller ospecificerade tumörer, maligna och ospecificerade hudtumörer
	Mindre vanliga	Lymfom/posttransplantation

		lymfoproliferativ sjukdom (PTLD)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni, anemi/erytropeni, trombocytopeni ¹
	Vanliga	Pancytopeni, trombotiska mikroangiopatier (inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom)
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypogonadism hos män (testosteronreduktion, FSH- och LH-ökning)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperlipidemi (kolesterol och triglycerider), debut av diabetes mellitus, hypokalemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömnlöshet, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Mycket vanliga	Perikardiell utgjutning ²
	Vanliga	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni, venös tromboembolism
	Vanliga	

		Lymphocele ⁴ , näsblod, trombos i njurtransplantatet
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Mycket vanliga	Pleural vätskeutgjutni ng ¹ , hosta ¹ , dyspné ¹
	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ⁵
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Pankreatit, stomatit/munsår, orof aryngeal smärta
Lever- och gallvägar	Mindre vanliga	Icke-infektiös hepatit, gulsot
Hud och subkutan vä vnad	Vanliga	Angioödem ⁶ , akne, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri ² , renal tub ulär nekros ⁷
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion, menstruationsrubbnin gar (inklusive amenor ré och menorragi)
	Mindre vanliga	Ovariecystor
	Mycket vanliga	

Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället		Perifert ödem, smärta, försämrad sårhäkning, feber
	Vanliga	Ärrbråck
Undersökningar	Vanliga	Onormala leverenzymvärden ⁸

¹vanliga vid njur- och levertransplantation
²vanliga vid hjärt- och levertransplantation
³vid hjärttransplantation
⁴ vid njur- och hjärttransplantation
⁵den SMQ-baserade sökningen av ILD visar frekvensen i kliniska prövningar. Denna breda sökning inkluderar även fall orsakade av relaterade händelser, t.ex. infektioner. Den frekvens som anges här kommer från en medicinsk översyn av alla kända fall.
⁶huvudsakligen hos patienter som erhållit samtidig behandling med ACE-hämmare
⁷vid njurtransplantation
⁸förhöjt gamma-GT, ASAT, ALAT

c) Beskrivning av särskilda biverkningar

Prekliniska toxikologiska studier har visat att everolimus kan minska spermatogenesisen, varför manlig infertilitet måste betraktas som en potentiell risk vid långvarig Certicanbehandling. Det finns litteraturreporter om reversibel azoospermi och oligospermi hos patienter som har behandlats med mTOR-hämmare.

I kontrollerade kliniska studier monitorerades totalt 3256 patienter som fick Certican i kombination med andra immunsuppressiva

läkemedel under minst 1 år. Av dessa utvecklade totalt 3,1 % maligniteter där 1,0 % fick hudmaligniteter och 0,60 % lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar.

Fall av interstitiell lungsjukdom indikerande intraparenkymal lunginflammation (pneumonit) och/eller fibros av icke-infektiös etiologi, några fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som erhållit rapamycin och dess derivat, inklusive Certican. I de flesta fall återgår tillståndet till det normala efter att Certicanbehandlingen avbryts och/eller efter tillägg av glukokortikoider, men dödsfall har också inträffat.

d) Biverkningar som har rapporterats efter försäljningsgodkännande

Följande biverkningar har rapporterats efter försäljningsgodkännande av Certican i form av spontan- och litteraturreporter. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att med säkerhet beräkna frekvensen. Dessa anges därför som ingen känd frekvens. Biverkningarna anges utifrån MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5 Biverkningar från spontan- och litteraturreporter (ingen känd frekvens)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Järnbrist
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Leukocytoklastisk vasculit, lymfödem

Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Ingen känd frekvens	Pulmonell alveolär proteinosis
Hud och subkutan vä vnad	Ingen känd frekvens	Erythrodermi

Pediatriisk population

Säkerhetsinformationen för barn och ungdomar baseras på 36-månadersdata vid njurtransplantation och 24-månadersdata vid levertransplantation (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

I djurstudier visade everolimus en låg akut toxisk potential. Inga dödsfall eller allvarlig toxicitet observerades efter enstaka orala doser på upp till 2000 mg/kg (övre gräns) hos vare sig mus eller råtta.

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Ett enstaka fall av oavsiktligt intag av 1,5 mg

everolimus till ett 2-årigt barn har inträffat. Inga ogynnsamma effekter observerades. Enstaka doser, upp till 25 mg, har administrerats till transplantations-patienter med acceptabel akut tolererbarhet.

Allmänt stödjande åtgärder ska initieras vid alla fall av överdosering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva läkemedel.
ATC-kod: L04AA18

Verkningsmekanism

Everolimus, en hämmare av proliferationssignaler, förhindrar transplantatavstötning i allotransplantationsmodeller hos gnagare och i icke-humana primatmodeller. Den utövar sin immunsuppressiva effekt genom att hämma proliferation och följaktligen klonal expansion av antigenaktiverade T-celler, vilken styrs av T-cellspecifika interleukiner, t ex interleukin-2 och interleukin-15. Substansen hämmar ett intracellulärt signalsteg som utlöses vid bindning av dessa tillväxtfaktorer till respektive receptor på T-cellerna och som normalt leder till cellproliferation. Blockering av denna signal av everolimus leder till ett avstannande för cellerna i cellcykelns G_1 -fas.

På molekylär nivå bildar everolimus ett komplex med cytoplasmaproteinet FKBP-12. I närvaro av everolimus hämmas den tillväxtfaktor-stimulerade fosforyleringen av p70 S6-kinas. Eftersom fosforyleringen av p70 S6-kinas står under kontroll av FRAP (också benämnt m-TOR) tyder detta resultat på att

everolimus-FKBP-12-komplexet binds till, och på så sätt interfererar med, FRAP-funktionen. FRAP är ett betydelsefullt reglerprotein som styr cellmetabolism, tillväxt och proliferation. Denna interferens med FRAP-funktionen förklarar avbrottet i cellcykeln som everolimus orsakar.

Everolimus har sålunda ett annat verkningsätt än ciklosporin. I prekliniska modeller av allogen-transplantation var kombinationen av everolimus och ciklosporin mer effektiv än läkemedlen var för sig.

Effekten av everolimus är inte begränsad till T-cellerna. Substansen hämmar tämligen generellt tillväxtfaktor-stimulerad proliferation av hematopoetiska såväl som icke-hematopoetiska celler, exempelvis vaskulära glattmuskelceller. Tillväxtfaktorstimulerad vaskulär glattmuskelcells-proliferation, utlöst genom skada på endotelcellerna och ledande till bildning av neointima, spelar en nyckelroll i patogenesen av kronisk rejektion.

Prekliniska studier har påvisat hämning av neointimabildning i aorta i en allogen transplantationsmodell hos råtta.

Klinisk effekt och säkerhet

Njurtransplantation

Certican i fasta doser på 1,5 mg/dag och 3 mg/dag tillsammans med standarddos av ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider undersöktes i två fas III-studier hos vuxna *de novo* njurtransplanterade (B201 och B251). Mykofenolatmofetil (MMF) 1g två gånger dagligen användes som jämförelseläkemedel.

Det primära sammansatta effektmåttet var behandlingssvikt (biopsi-bekräftad akut avstötning, transplantatförlust, död eller

ingen uppgift på grund av ingen uppföljning) vid 6 månader och transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av ingen uppföljning vid 12 månader.

Certican var, totalt sett, jämförbart med MMF vid non-inferiority -analys av dessa prövningar. Frekvensen av biopsibekräftad akut avstötning vid 6 månader i B201-studien var 21,6 %, 18,2 % samt 23,5 % för Certican 1,5 mg/dag, Certican 3 mg/dag respektive MMF-grupperna.

I studie B251 var frekvenserna 17,1 %, 20,1 % samt 23,5 % för Certican 1,5 mg/dag, Certican 3 mg/dag respektive MMF-grupperna.

Minskad transplantatfunktion med förhöjda serumkreatininvärden observerades mer frekvent hos patienter med Certican i kombination med standarddos av ciklosporin för mikroemulsion än hos patienter som behandlats med MMF. Denna effekt anses bero på ökad ciklosporin-nefrotoxicitet. Analyser av farmakodynamiken vid olika läkemedelskoncentrationer visade att njurfunktionen inte försämrades vid minskad exponering för ciklosporin samtidigt som effekten kvarstod så länge dalvärdet av everolimus låg över 3 ng/ml. Detta bekräftades senare i två fas III-studier (A2306 och A2307 på 237 respektive 256 patienter) där effekt och säkerhet av Certican 1,5 mg och 3 mg per dag (initial dosering, fortsatt dosering baserad på dalvärdeskoncentrationen med mål ≥ 3 ng/ml) utvärderades i kombination med minskad exponering för ciklosporin. I båda studierna bevarades njurfunktionen utan att effekten försämrades. I dessa studier ingick emellertid ingen studiegrupp utan Certican.

I en randomiserad, öppen, kontrollerad, multicenter fas III-studie, A2309, randomiserades 833 *de novo* njurtransplanterade patienter till en av två alternativa Certican-regimer med olika doser i kombination med en sänkt dos av ciklosporin eller en standardregim med natriummykofenolat (MPA) och ciklosporin. Behandlingen pågick i 12 månader. Alla patienter fick induktionsterapi med basiliximab före transplantationen och på dag 4 efter transplantationen. Efter transplantationen gavs steroider vid behov.

Initialdosering i de båda Certican-grupperna var 1,5 mg/dag respektive 3 mg/dag, uppdelade i två doser. Doseringen modifierades från dag 5 och framåt så att dalkoncentrationen av everolimus bibehölls på 3-8 ng/ml respektive 6-12 ng/ml. Dosen av natriummykofenolat var 1,44 g/dag. Ciklosporindosen anpassades så att ett dalkoncentrationsintervall enligt tabell 6 upprätthölls. De faktiskt uppmätta blodkoncentrationerna av everolimus och ciklosporin (C0 och C2) visas i tabell 7.

Även om regimen med den högre Certican-dosen var lika effektiv som den med lägre dos, var den totala säkerheten sämre och därför rekommenderas inte regimen med högre dos.

Rekommenderad regim för Certican är den med lägre dos (se avsnitt 4.2).

Tabell 6 Studie A2309: Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin

	månad 1	månad 2-3	månad 4-5	månad 6-12
--	------------	--------------	--------------	---------------

Målkoncentration för ciklosporin C ₀ (ng/ml)				
Certican-grupper	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA-grupp	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabell 7 Studie A2309: Uppmätta dalkoncentrationer av ciklosporin och everolimus

Dalkoncentration (ng/ml)	Certican-grupper (ciklosporin i låg dos)				MPA (ciklosporin i standarddos)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Ciklosporin	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂
dag 7	195±106	847±412	192±104	718±319	239±130	934±438
månad 1	173±84	770±364	177±99	762±378	250±119	992±482
månad 3	122±53	580±322	123±75	548±272	182±65	821±273
månad 6	88±55	408±226	80±40	426±225	163±103	751±269
månad 9	55±24	319±172	51±30	296±183	149±69	648±265
månad 12	55±38	291±155	49±27	281±198	137±55	587±241
Everolimus	(Mål C ₀ 3-8)		(Mål C ₀ 6-12)			
dag 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
månad 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
månad 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
månad 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	

månad 9	5,3 ± 1,9	7,7 ± 2,6	-
månad 12	5,3 ± 2,3	7,9 ± 3,5	-
Siffrorna är genomsnittet ± SD av uppmätta värden, C0 = dalkoncentration, C2 = värdet 2 timmar efter dosering.			

Det primära effektmåttet var ett sammansatt mått på behandlingssvikt (biopsibekräftad akut avstötning, transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av att uppföljning saknas). Resultatet visas i tabell 8.

Tabell 8 Studie A2309: Sammansatt och enskilda effektmått månad 6 och 12 (incidens i ITT-populationen)

	Certican 1,5 mg n=277 % (n)		Certican 3,0 mg n=279 % (n)		MPA 1,44 g n=277 % (n)	
	6 mån	12 mån	6 mån	12 mån	6 mån	12 mån
Sammansatt effektmått (1:a kriterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Skillnad % (Certican-MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-

95% CI	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	(-8,3; 4,4)	(-9,7; 4,3)	-	-
Enskilda effektmått (2:a kriterium)						
Behandl ad BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Transpla ntatförлу st	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Död	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Uppföljni ng saknas	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombine rade effektmått (2:a kriterium)						
Transpla ntatförлу st/död	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Transpla ntatförлу st/död/	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

uppföljning saknas						
--------------------	--	--	--	--	--	--

mån = månader, 1:a = primärt, 2:a = sekundärt, CI = konfidensintervall, marginal för non-inferiority var 10 %

Sammansatt effektmått: behandlad (BPAR) biopsibekräftad akut avstötning, transplantatförlust, död eller ingen uppgift på grund av att uppföljning saknas.

Förändrad njurfunktion, påvisat via beräkningar av glomerulär filtrationshastighet (GFR) med användning av MDRD, visas i tabell 9.

Proteinuri utvärderades vid planerade besök med teststicka för analys av U-protein/kreatinin (se tabell 10). Ett koncentrations-effektsamband sågs för proteinurinivå och dalkoncentration av everolimus, särskilt vid $C_{\min}$ -värden över 8 ng/ml.

De biverkningar som rapporterades oftare för rekommenderad Certican-regim (dvs den med lägre dos), jämfört med kontrollgruppen som fick MPA, inkluderas i tabell 4. En lägre frekvens av virusinfektioner rapporterades för Certican-behandlade patienter, främst beroende på lägre rapporterad frekvens av CMV-infektion (0,7 % mot 5,95 %) och BK-virusinfektion (1,5 % mot 4,8 %).

Tabell 9 Studie A2309: Njurfunktion (MDRD-beräknad GFR) vid månad 12 (ITT-population)

	Certican 1,5 mg	Certican 3,0 mg	MPA 1,44 g
--	------------------------	------------------------	-------------------

	n=277	n=279	n=277
Genomsnittlig GFR (ml/min/1,73 m ²) månad 12	54,6	51,3	52,2
Genomsnittlig skillnad (everolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7; 6,4)	(-5,0; 3,2)	-

Imputering av GFR-värden som saknades för månad 12:
transplantatförlust = 0; död eller ingen uppgift pga. att uppföljning av njurfunktionen saknas= LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: behandlingsslut (fram till månad 12)).
MDRD: modifiering av kost vid njursjukdom

Tabell 10 Studie A2309: Urinprotein/kreatinin-kvot

		Proteinurikategori (mg/mmol)			
	Behandling	normal % (n) (<3,39)	mild % (n) (3,39- <33,9)	sub-nefrotisk % (n) (33,9- <339)	nefrotisk % (n) (>339)
Månad 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 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)
1 mg/mmol = 8,84 mg/g TED: Behandlingsslut (värdet månad 12 eller LOCF)					

I en 24 månader randomiserad, öppen, kontrollerad, tvåarmad multicenterstudie (A2433) randomiserades vuxna patienter med låg immunologisk risk till att inom 24 timmar efter njurtransplantation få antingen everolimus och reducerat CNI (EVR+ rCNI) eller MPA och standard CNI (MPA+ sCNI). I EVR+ rCNI gruppen var startdosen av everolimus 3 mg/dag som 1,5 mg två gånger dagligen (givet tillsammans med takrolimus) eller 1,5 mg/dag som 0,75 mg två gånger dagligen (givet tillsammans med ciklosporin). Incidensfrekvenser för alla effektmått vid månad 12 och månad 24 sammanfattas i tabell 11. Säkerhetsfynden överensstämmer med de redan kända säkerhetsprofilerna för everolimus, MPA, ciklosporin och takrolimus. Incidensen av virusinfektioner såsom CMV- och BKV-infektioner var 28 (2,8 %) respektive 59 (5,8 %) i EVR+_rCNI-gruppen och 137 (13,5 %) respektive 104 (10,3 %) i MPA+_sCNI-gruppen.

Tabell 11 Studie A2433: Jämförelse mellan behandlingar för incidensfrekvenser av de sammansatta mätpunkterna (fullständig analysuppsättning)

Mätpu nkt för effekt	EVR+ rCNI N = 1022	MPA+s CNI N = 1015	Skillna d (95% CI)	<i>P</i> <i>värde</i>	EVR+ rCNI N = 1022	MPA+s CNI N = 1015	Skillna d (95 % CI)	<i>P</i> <i>värde</i>
	Månad 12				Månad 24			
eGFR < 50 ml/ min/1. 73 m ² eller	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (-1,4, 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (-0,3, 8,7)	0,067

tBPAR #								
tBPAR, graftförlust eller död	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 ,(-1,6, 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (-4,6, 6,1)	0,782
tBPAR	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (-1,1, 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (-4,4, 5,8)	0,794
Graftförlust	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (-1,0, 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)	0,572
Död	20 (2,0)	28 (2,8)	-0,8 (-2,2, 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	-0,5 (-2,7, 1,6)	0,634
Graftförlust eller död	51 (5)	54 (5,4)	-0,3 (-2,3,1, 6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (-2,5, 2,6)	0,970
eGFR < 50 ml/ min/1, 73 m ² #	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (-1,5, 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2, 9,2)	0,040

95 % CI och p-värde för "no difference test" ([EVR+rCNI] - [MPA+sCNI] = 0); mätpunkt markerad med # är jämförd med råa incidensfrekvenser, andra mätpunkter är jämförda med Kaplan-Meier incidensfrekvenser;
tBPAR: behandlad biopsi-bekräftad akut avstötning; CI; konfidensintervall; eGFR; uppskattad glomerulär

filtrationshastighet; EVR; everolimus; MPA: mykofenolsyra; rCNI: calcineurinhämmare med reducerad exponering; sCNI: calcineurinhämmare med standardexponering

Hjärttransplantation

I en tvåårig fas III-studie (B253) jämfördes Certican 1,5 mg/dag och 3 mg/dag, i kombination med standarddoser av ciklosporin mikroemulsion och kortikosteroider, med azatioprin (AZA) 1-3 mg/kg/dag. Den primära slutmätpunkten var ett sammansatt effektmått av frekvens av akut avstötning $\geq$ ISHLT grad 3A, akut avstötning med hemodynamisk påverkan, transplantatförlust, död eller uppföljningsförlust vid 6, 12 och 24 månader. Båda doserna av Certican var överlägsna AZA vid 6, 12 och 24 månader.

Frekvensen av biopsi-bekräftad akut avstötning ISHLT grad $\geq 3A$ vid 6 månader var 27,8 % för 1,5 mg/dag-gruppen, 19 % för 3 mg/dag-gruppen respektive 41,6 % för AZA-gruppen ($p=0,003$ för 1,5 mg jämfört med kontroll, $<0,001$ för 3 mg jämfört med kontroll).

Baserat på intravaskulära ultraljudsdata av koronarartärerna från en delpopulation i studien, var båda Certicandoserna signifikant mer effektiva än AZA för att förhindra transplantatvaskulopati (definierad som en ökning av intimans maximala tjocklek från ursprungsvärdet $\geq 0,5$ mm för åtminstone ett matchat snitt), en viktig riskfaktor för sen transplantatförlust.

Förhöjda värden av serumkreatinin observerades mer frekvent hos patienter som hade behandlats med standarddos av ciklosporin mikroemulsion än hos patienter som behandlats med AZA. Dessa resultat indikerar att Certican ökar den ciklosporininducerade njurtoxiciteten.

Studie A2411 var en randomiserad, 12- månaders, öppen studie som jämförde Certican i kombination med reducerad dos av ciklosporin mikroemulsion samt kortikosteroider med mykofenolatmofetil (MMF) och standarddoser av ciklosporin mikroemulsion samt kortikosteroider hos *de novo* hjärttransplanterade patienter. Certican påbörjades vid dosen 1,5 mg/dag och dosen anpassades sedan för att bibehålla en dalkoncentration i blodet av everolimus mellan 3-8 ng/ml. MMF doseringen påbörjades med 1500 mg två gånger dagligen. Ciklosporin mikroemulsion doser anpassades till följande dalkoncentration (ng/ml):

Tabell 12 Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin

Dalvärden ciklosporin C0	månad 1	månad 2	månad 3-4	månad 5-6	månad 7-12
Certicangruppen	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMFgruppen	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Faktiska blodkoncentrationer som uppmätts visas i tabell 13.

Tabell 13 A2411: Sammanfattande statistik för blodkoncentrationer* av ciklosporin (medelvärde $\pm$ SD)

	Certicangruppen (n=91)	MMFgruppen (n=83)
Besök	C0	C0
dag 4	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74

månad 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
månad 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
månad 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
månad 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
månad 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* dalkoncentrationer (C0) i helblod

Förändringar i njurfunktion visas i tabell 14. Effektsresultat visas i tabell 15.

Tabell 14 A2411: Förändringar i kreatininclearance under studien (patienter med parade värden)

		Beräknat kreatininclearance (Cockcroft-Gault)*ml/min		
		Startvärdet Medelvärde (±SD)	Värdet vid en tidpunkt medelvärde(±SD)	Skillnad mellan grupperna medelvärde (95 % CI)
månad 1	Certican (n=87)	73,8 (±27,8)	68,5 (±31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (±32,6)	79,4 (±36,0)	(-18,1; 3,4)
månad 6	Certican (n=83)	74,4 (±28,2)	65,4 (±24,7)	-5,0

	MMF (n=72)	76,0 ($\pm 31,8$)	72,4 ($\pm 26,4$)	(-13,6; 2,9)
månad 12	Certican (n=71)	74,8 ($\pm 28,3$)	68,7 ($\pm 27,7$)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 ($\pm 32,1$)	71,9 ($\pm 30,0$)	(-11,2; 7,5)

*inkluderar patienter med värden både vid start och vid besök

Tabell 15 A2411:Effektrelaterade händelser (incidens i ITT populationen)

Mätunkt för effekt	Certican n=92	MMF n=84	Skillnad i antalet händelser medelvärde (95% CI)
Vid 6 månader			
Akut rejektion påvisad med biopsi $\geq$ ISHLT grad 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Sammanfattad effektmått*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
Vid 12 månader			
Akut rejektion påvisad med biopsi $\geq$ ISHLT grad 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Sammanfattad effektmått*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

Död eller graft förlust/retransplantation			
---	--	--	--

*Sammansatt effektmått: något av följande: - akut rejektion $\geq$ grad 3A, akut rejektion med hemodynamisk påverkan, graftförlust, död eller att uppföljning av patienten saknas.

Studie A2310 var en fas III, multicenter, randomiserad, öppen studie där två behandlingsregimer med Certican och reducerad dos ciklosporin jämfördes mot en standardbehandling med mykofenolatmofetil (MMF) och ciklosporin under 24 månader. Användning av eventuell induktionsbehandling var center-specifik (icke-induktion, basiliximab eller thymoglobulin). Alla patienter fick kortikosteroider.

Startdosen i Certican-grupperna var 1,5 mg/dag respektive 3 mg/dag och justerades för att uppnå ett dalkoncentrationsintervall av everolimus på mellan 3-8 ng/ml respektive 6-12 ng/ml. MMF-dosen var 3 g/dag. Ciklosporindoserna anpassades till samma dalkoncentrationer som i studie A2411. Blodkoncentrationerna av everolimus och ciklosporin redovisas i tabell 16.

Studiearmen med den experimentellt högre Certican-dosen avbröts i förtid på grund av ett ökat antal dödsfall, som orsakades av infektioner och hjärt-kärlsjukdomar, vilka inträffade inom de första 90 dagarna efter randomiseringen.

Tabell 16 A2310: Uppmätta dalkoncentrationer av ciklosporin (CsA) och everolimus

--

Besök	Certican 1,5 mg/reducerad dos CsA n=279	MMF 3 g/standarddos CsA n=268	
	<i>everolimus (C0 ng/ml)</i>	<i>ciclosporin (C0 ng/ml)</i>	
dag 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
månad 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
månad 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
månad 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
månad 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
månad 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)
Siffrorna är medelvärde ± (standardavvikelse) av uppmätta värden av C0=dalkoncentration			

Effektresultat vid 12 månader visas i tabell 17.

Tabell 17 A2310: Incidens av effektmått utifrån behandlingsgrupp (ITT-population – analys vid 12 månader)

	Certican 1,5 mg n=279	MMF n=271
Effektmått	n (%)	n (%)
Primärt: sammansatt effektmått	99 (35,1)	91 (33,6)
- Akut rejektion associerat med hemodynamisk påverkan	11 (3,9)	7 (2,6)
- Akut rejektion påvisad med biopsi IS HLT ≥ grad 3A	63 (22,3)	67 (24,7)

- Död	22 (7,8)	13 (4,8)
- Graftförlust/retransplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
- Uppföljning av patienten saknas	9 (3,2)	10 (3,7)
Sammansatt effektmått: Akut rejektion påvisad med biopsi ISHLT $\geq$ grad 3A, akut rejektion med hemodynamisk påverkan, graftförlust/retransplantation, död eller att uppföljning av patienten saknas.		

Den högre dödligheten i Certican-gruppen i förhållande till MMF-gruppen var främst ett resultat av ett ökat antal dödsfall på grund av infektion under de första tre månaderna hos de Certican-patienter som fick induktion med thymoglobulin. En obalans i antalet dödsfall inom den subgrupp som fick thymoglobulin var särskilt tydlig hos patienter som var inlagda på sjukhus före transplantation och med LVAD (left ventricular assist device (se avsnitt 4.4).

Njurfunktionen under studie A2310, beräknad genom glomerulär filtrationshastighet (GFR) med användning av MDRD, var 5,5 ml/min/1,73m² (97,5 % CI -10,9; -0,2) lägre för gruppen som fick 1,5 mg everolimus vid månad 12.

Denna skillnad observerades främst vid de studiecentra där de genomsnittliga ciklosporinkoncentrationerna var liknande under hela studieperioden hos de patienter som fick Certican och de som randomiserades till kontrollgruppen. Detta fynd understryker vikten av att minska ciklosporinkoncentrationen vid kombination med everolimus enligt tabell 18 (se även avsnitt 4.2):

Tabell 18 Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin

Målkoncentration av ciklosporin C0	månad 1	månad 2	månad 3-4	månad 5-6	månad 7-12
Certican-grupp	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-grupp	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Skillnaden berodde dessutom främst på en skillnad som utvecklades under den första månaden efter transplantation när patienten fortfarande har en instabil hemodynamisk situation, vilket skulle kunna påverka analysen av njurfunktionen. Därefter var minskningen i genomsnittlig GFR från månad 1 till månad 12 betydligt mindre i everolimus-gruppen jämfört med kontrollgruppen (-6,4 jämfört med -13,7 ml/min, $p=0,002$).

Proteinuri, uttryckt som protein i urinen: kreatininnivåer som uppmätts i vissa urinprov tenderade att vara högre hos Certican-behandlade patienter. Sub-nefrotiska nivåer observerades hos 22 % av patienterna som fick Certican jämfört med de som fick MMF (8,6 %). Nefrotiska nivåer rapporterades också (0,8 %), vilket motsvarar två patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna hos de som fick 1,5 mg everolimus i studie A2310 överensstämmer med de som redovisas i tabell 4. En lägre frekvens av virusinfektioner rapporterades för patienter som behandlades med Certican, främst beroende på en lägre rapportering av CMV-infektioner jämfört med MMF (7,2 % jämfört med 19,4 %).

Levertransplantation

I en fas-III studie med vuxna levertransplanterade patienter (H2304) administrerades en reducerad dos av takrolimus med Certican 1,0 mg två gånger dagligen med påbörjad Certicanbehandling cirka fyra veckor efter transplantationen, vilket jämfördes med en standarddos av takrolimus. Certican dosjusterades för att behålla en dalkoncentration av everolimus i blodet på 3-8 ng/ml i gruppen som fick Certican med reducerad dos av takrolimus. I denna grupp justerades takrolimusedosen vartefter för att uppnå en dalkoncentration på 3-5 ng/ml under 12 månader.

Endast 2,6 % av deltagarna i studie H2304 var svarta, varför denna studie endast ger begränsad effekt- och säkerhetsdata för denna population (se avsnitt 4.2).

Sammantaget var incidensen av det sammansatta effektmåttet (tBPAR, transplantatförlust eller död) lägre i gruppen som fick Certican med reducerad dos av takrolimus (6,7 %) jämfört med takrolimus i standarddos (9,7 %) i 12-månadersanalysen och resultaten var likartade vid 24 månader (se tabell 19).

Resultaten för de enskilda komponenterna av det sammansatta effektmåttet visas i tabell 20.

Tabell 19 Studie H2304: Incidens av primärt effektmått enligt Kaplan-Meier (KM) (ITT-population- analys vid 12 och 24 månader)

	EVR+reducerad TAC n=245		TAC kontroll n=243	
	12 månader	24 månader	12 månader	24 månader

Antal fall av sammansatt effektmått (tBPAR*, transplantatförlust eller död) från randomisering till månad 12/24	16	24	23	29
KM-beräkning av incidensen av sammansatt effektmått (tBPAR*, transplantatförlust eller död) månad 12/24	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Skillnad i KM-beräkning (mot kontroll)	-3,0%	2,2%		
97,5% konfidensintervall för skillnaden	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%; 4,4%)		

P-värde vid Z-test (EVR+reducerad TAC - kontroll = 0) (no difference test)	0,230	0,452		
P-värde* vid Z-test (EVR+reducerad TAC - kontroll $\geq 0,12$) (non-inferiority test)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = behandlad biopsibekräftad akut avstötning

Tabell 20 Studie H2304: Incidens av sekundära effektmått (ITT -population- analys vid 12 och 24 månader)

Effektmått	EVR/reducerad TAC n=245 (%)	TAC kontroll n=243 (%)	Riskskillnad (95% konfidensintervall)	P-värde*
Transplantat förlust				
12 månader	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 månader	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661

Dödsfall				
12 månader	9 (3,7)	6 (2,5)	1.2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 månader	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR¹				
12 månader	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 månader	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
tBPAR²				
12 månader	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 månader	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = biopsibekräftad akut avstötning; 2. tBPAR = behandlad biopsibekräftad akut avstötning

* Alla p-värden avser två-sidiga test med en signifikansnivå om 0,05.

En jämförelse mellan behandlingsgrupperna avseende förändring av eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] från tiden för randomisering (dag 30) till månad 12 och 24, visar en bättre njurfunktion för gruppen som fick Certican med reducerad takrolimusdos (se tabell 21).

Tabell 21 Studie H2304: eGFR (MDRD4) vid 12 och 24 månader (ITT-populationer – analys vid 12 och 24 månader)

Skillnad mot kontroll

Behandling	n	LS medelvärde (SE)	LSM medelvärde (SE)	97,5% konfiden s-interval	P-värde (1)	P-värde (2)
EVR+reducerad TAC						
12 månader	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
24 månader	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC kontroll						
12 månader	243	-10,73 (1,54)				
24 månader	243	-14,60 (1,54)				

Minstakvadratmetoden (least squares), i medelvärde, med konfidensintervall på 97.5%, p-värden från en ANCOVA-modell innefattande behandling och hepatit C-status som faktorer och utgångsvärdet av eGFR som kovariat.

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

P-värde (2): Superiority test med dubbelsidig 0,025-nivå.

En 24 månader, öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie (H2307) genomfördes på vuxna mottagare av levertransplantationer från levande givare (LDLT) i kombination med reducerad takrolimus (EVR+rTAC) som jämfördes med standardexponering av takrolimus (sTAC) för att visa jämförbar

effekt mätt med sammansatt effektsvikt (tBPAR, graftförlust eller död) och åtminstone jämförbar eGFR. Den rekommenderade helblodskoncentrationen innan morgondosen (C-0h) till exponering (3 till 8 ng/ml) i EVR+rTAC armen bibehölls under studien.

Målintervall för takrolimus på 3 till 5 ng/ml i kombination med everolimus valdes för sTAC armen. Denna metod fick stöd av 12-månadersdata i studie H2304. I denna studie var majoriteten (N=223, 78,5 %) av patienterna av asiatiskt ursprung.

284 patienter randomiserades till EVR+rTAC gruppen (N=142) eller sTAC gruppen (N=142). Uppskattning av KM för incidensen av de primära sammansatta effektsviktshändelserna (tBPAR, graftförlust eller död) vid månad 12 och månad 24 var jämförbart med EVR+rTAC och sTAC kontrollarmarna. eGFR förbättrades vid månad 12 och bibehölls konsekvent upp till månad 24. Biverkningarna i EVR+rTAC gruppen i studie H2307 överensstämmer med säkerhetsresultaten från de pivotala studierna som beskrivs i avsnittet "Biverkningar".

Pediatrik population

Certican ska inte användas hos njur- och levertransplanterade pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Europeiska läkemedelsmyndigheten har givit undantag från kravet att skicka in studieresultat för hjärttransplanterade pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

Certican utvärderades hos pediatrika njurtransplanterade patienter (1-18 år, n=106) i en multicenter, randomiserad, öppen studie under 12 månader med ytterligare 24 månaders uppföljning, med två parallella grupper (1: 1); Certican i kombination med reducerad dos av takrolimus och utsättning av kortikosteroider 6 månader efter transplantation, jämfört med mykofenolatmofetil

och standarddos av takrolimus. Vid 12 månader var effekten av Certican med reducerad dos av takrolimus och steroidutsättning jämförbar med mykofenolatmofetil och standarddos av takrolimus [9,6 % (5/52) mot 5,6 % (3/54)] för det primära sammansatta effektmåttet av BPAR, transplantatförlust och död. Samtliga händelser var BPAR och inga dödsfall eller transplantatförluster rapporterades. Vid 36 månaders uppföljning var det sammansatta effektmåttet samma i båda behandlingsgrupperna, medan behandlad BPAR rapporterades hos fem patienter i varje grupp. Transplantatförlust rapporterades hos en patient (2,1%) i gruppen som fått Certican med reducerad dos av takrolimus jämfört med två patienter (3,8%) i gruppen som fått mykofenolatmofetil med standarddos av takrolimus. Inga dödsfall rapporterades under studien. Extrapolering av data för Certican hos vuxna njurtransplanterade patienter till pediatrika data och data i litteraturen, visar att det sammansatta effektmåttet var lägre jämfört med det som observerats hos vuxna. Njurfunktionen, beräknad genom uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) var jämförbart mellan båda studiegrupperna.

Sammantaget avbröt 35 % (18/52) av patienterna i Certican-gruppen behandlingen med studieläkemedlet, jämfört med 17% (9/54) i kontrollgruppen, på grund av biverkningar/infektioner. De flesta biverkningar/infektioner som ledde till att behandlingen avbröts i förtid, berodde på enskilda händelser och rapporterades inte hos fler än en patient. I gruppen som fått Certican med reducerad dos av takrolimus rapporterades posttransplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) hos två patienter och hepatocellulärt karcinom hos en patient.

Hos pediatriiska levertransplanterade patienter (1 månad-18 år, n=56), som antingen fick en fullstor lever eller en tekniskt modifierad lever från en avliden eller levande donator, utvärderades Certican i kombination med reducerad dos av takrolimus eller ciklosporin i en multicenterstudie under 24 månader. Effektmåttet utgjordes av ett sammansatt effektmått (tBPAR, transplantatförlust och död vid 12 månader). Det primära sammansatta effektmåttet eller någon av dess komponenter inträffade hos två av 56 patienter. Inga dödsfall eller transplantatförluster rapporterades under 24 månaders behandling. En förbättring av njurfunktionen, mätt som en ökning av genomsnittlig beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR), från randomisering till 12 månader var 6,3 ml/min/1,73m². En förbättring av njurfunktionen observerades även vid 24 månader, med en ökning av genomsnittlig eGFR från utgångsvärdet med 4,5 ml/min/1,73m².

Hos pediatriiska levertransplanterade patienter observerades ingen negativ påverkan på tillväxt eller pubertetsutveckling. Tre huvudsakliga säkerhetsproblem identifierades emellertid från analysen av säkerheten hos pediatriiska levertransplantationspatienter jämfört med vuxna och publicerad litteratur: en hög andel som avbröt behandlingen med studieläkemedlet i förtid, allvarliga infektioner som ledde till sjukhusvistelse och PTLD. Incidensen för PTLD i gruppen 2-<18 år var högre, särskilt hos EBV-negativa barn under 2 år, jämfört med vuxna och i publicerad litteratur. Baserat på säkerhetsdata och nytta-riskprofil rekommenderas inte användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering erhöjls maximal koncentration 1 till 2 timmar efter dosintag. Blodkoncentrationen är proportionell mot dosen i området 0,25 till 15 mg hos transplanterade patienter. Den relativa biotillgängligheten av den dispergerbara tabletten jämfört med tabletten är 0,90 (90 % CI 0,76 – 1,07) baserat på AUC-förhållandet.

Effekt av föda

$C_{\max}$ och AUC reduceras med 60 % respektive 16 % när tabletten ges i samband med en fettrik måltid. För att minimera denna variabilitet bör Certican konsekvent tas med eller utan föda.

Distribution

Blod/plasmaförhållandet av everolimus är koncentrationsberoende och varierar från 17 % till 73 % i intervallet 5 till 5000 ng/ml. Proteinbindningen i plasma är cirka 74 % hos friska försökspersoner och patienter med måttligt försämrad leverfunktion. Distributionsvolymen i slutfasen (V_z/F) hos stabila njurtransplanterade patienter är 342 ± 107 l.

Metabolism

Everolimus är ett substrat till CYP3A4 och P-glykoprotein. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Eliminering

Efter en enstaka radioaktivt märkt dos av Certican till transplanterade patienter, som fick ciklosporin, återfanns den största delen av radioaktiviteten (80 %) i faeces och endast en mindre mängd (5 %) i urinen. Oförändrat läkemedel kunde inte påvisas vare sig i urin eller faeces.

Steady-state farmakokinetik

Farmakokinetiken var jämförbar för njur- och hjärtransplanterade patienter som fick everolimus två gånger dagligen samtidigt med ciklosporin mikroemulsion. Jämviktskoncentrationen (steady-state) uppnåddes vid dag 4 med en ackumulerad blodkoncentration som var två till tre gånger högre än den nivå som erhöles efter första dosen. $T_{\max}$ uppnås 1 till 2 timmar efter dosering. Vid dosen 0,75 mg respektive 1,5 mg två gånger dagligen ligger $C_{\max}$ på i genomsnitt $11,1 \pm 4,6$ respektive $20,3 \pm 8,0$ ng/ml och AUC i genomsnitt på 75 ± 31 respektive 131 ± 59 ng·tim/ml. Lägsta blodkoncentration ($C_{\min}$) före nästa dos låg i genomsnitt på $4,1 \pm 2,1$ respektive $7,1 \pm 4,6$ ng/ml vid en dosering av 0,75 respektive 1,5 mg två gånger dagligen. Everolimusexponeringen förändras ej med tiden under det första året efter transplantationen. $C_{\min}$ är signifikant korrelerad till AUC med en korrelationskoefficient som ligger mellan 0,86 och 0,94.

Baserat på en populationfarmakokinetisk analys är oralt clearance (CL/F) 8,8 l/tim (27 % interpatientvariation) och den centrala distributionsvolymen (V_c/F) 110 l (36 % interpatientvariation). Residualvariabilitet i blodkoncentrationer är 31 %. Halveringstiden för eliminationen är 28 ± 7 timmar.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

I jämförelse med AUC för everolimus hos patienter med normal leverfunktion, var genomsnittligt AUC hos 6 patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A) 1,6 gånger högre, i två oberoende studier med grupper om 8 och 9 patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) 2,1 respektive 3,3 gånger högre och hos 6 patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) 3,6 gånger högre. Genomsnittlig halveringstid var 52, 59 och 78 timmar vid lätt, måttlig respektive svår leverfunktionsnedsättning. Den förlängda halveringstiden fördröjer tiden till steady-statekoncentration för everolimus.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionsförsämring efter transplantationen (kreatininclearance intervall 11-107 ml/min) påverkade ej farmakokinetiken av everolimus.

Pediatrisk population

Fjorton de novo njurtransplanterade patienter (2-16 år) fick en startdos på $0,8 \text{ mg/m}^2$ (maximalt 1,5 mg) Certican dispergerbara tabletter två gånger dagligen i kombination med ciklosporin mikroemulsion. Doseringen justerades därefter individuellt med koncentrationsbestämning för att upprätthålla everolimus dalkoncentration $\geq 3 \text{ ng/ml}$ före dosering. Vid steady state var everolimus dalkoncentration $6,2 \pm 2,4 \text{ ng/ml}$, $C_{\max}$ $18,2 \pm 5,5 \text{ ng/ml}$ och AUC $118 \pm 28 \text{ ng}\cdot\text{tim/ml}$, vilket är jämförbart med vuxna som fick Certican med liknande pre-dos dalvärden. Steady-state CL/F var $7,1 \pm 1,7 \text{ l/tim/m}^2$ och halveringstiden för eliminationen var $30 \pm 11 \text{ timmar}$ hos barn.

Äldre

En begränsad minskning i everolimus orala clearance med 0,33 % per år beräknades hos vuxna (studerat åldersintervall var 16-70 år). Inga dosjusteringar anses vara nödvändiga.

Etnicitet

Grundat på populationskinetisk analys är oralt clearance (CL/F) i genomsnitt 20 % högre hos svarta transplantationspatienter (se avsnitt 4.2).

Exponerings-responssamband

Medelvärde av everolimus dalvärde under de första 6 månaderna efter transplantation var relaterad till incidensen av biopsibekräftad akut avstötning och till trombocytopeni hos njur- och hjärttransplanterade patienter (se tabell 22).

Hos levertransplanterade patienter är sambandet mellan genomsnittlig dalkoncentration av everolimus och förekomsten av biopsibekräftad akut avstötning mindre väldefinierad. Någon korrelation mellan högre everolimusexponering och biverkningar som trombocytopeni har inte observerats (se tabell 22).

Tabell 22 Exponerings-responssamband för everolimus hos transplanterade patienter

Njurtransplantation					
Dalkoncentration (ng/ml)	≤ 3,4	3,5–4,5	4,6–5,7	5,8–7,7	7,8–15,0
	68%	81%	86%	81%	91%

Andel utan avstötning					
Trombocytopeni ($<100 \times 10^9/l$)	10%	9%	7%	14%	17%
<i>Hjärttransplantation</i>					
Dalkoncentration (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Andel utan avstötning	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocytopeni ($<75 \times 10^9/l$)	5%	5%	6%	8%	9%
<i>Levertransplantation</i>					
Dalkoncentration (ng/ml)	≤ 3	3-8			≥ 8
Andel utan behandlad BPAR	88%	98%			92%
Trombocytopeni ($\leq 75 \times 10^9/l$)	35%	13%			18%

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga

målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degeneration av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi) och endast hos råttor påverkades lungorna (ökat antal alveolära makrofager) och ögonen (linsgrumlingar i främre suturlinjen). Mindre njurförändringar sågs hos råtta (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Spontant förekommande bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råtta, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i mag-tarmkanalen hos smågrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycks förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringskoncentrationer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller över, utom för fynden i råtta, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

Ciklosporin i kombination med everolimus gav högre systemisk exponering för everolimus och ökad toxicitet. Inga nya målorgan noterades i råtta. Apor uppvisade hemorragi och arterit i flera organ.

I en fertilitetsstudie på råtta påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermimotoiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket är inom det terapeutiska exponeringsintervallet och orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det finns bevis för att denna effekt är reversibel.

Fertiliteten hos honråttor påverkades inte, men everolimus går över i placenta och är toxiskt för befruktade ägg. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterade sig som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Frekvensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t ex ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råttor vid de högsta doserna motsvarande 8,6 och 0,3 gånger den kliniska exponeringen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)

Magnesiumstearat (E470B)

Laktosmonohydrat

Hypromellos typ 2910

Krospovidon typ A

Vattenfri laktos

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

När ciklosporin mikroemulsion administreras via nasogastriskt rör skall det tillföras före Certican. Dessa två läkemedel får inte blandas.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Termoformad aluminium/ polyamid/aluminium/ PVC blister

Förpackningar innehållande 50/60/100/250 tabletter för alla styrkor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dispergerbar tablett

Administrering med användning av 10 ml oral spruta. Placera Certican dispergerbara tabletter i sprutan. Den största mängd Certican som kan dispergeras i en 10 ml spruta är 1,25 mg. Tillsätt vatten till 5 ml-märket. Vänta 90 sekunder under försiktig skakning. Efter dispergering administrera direkt i munnen. Skölj sprutan med 5 ml vatten och administrera i munnen. Drink sedan ytterligare 10 till 100 ml vatten eller utspädd saft.

Administrering med plastkopp. Placera Certican dispergerbara tabletterna i en plastkopp som rymmer 25 ml. Den högsta mängden Certican som kan dispergeras i 25 ml vatten är 1,5 mg. Låt koppen stå i ca 2 min. för att låta tabletterna sönderfalla och snurra försiktigt på koppen innan det dricks. Skölj omedelbart koppen med ytterligare 25 ml vatten och drick upp allt.

Administrering via nasogastriskt rör. Placera Certican dispergerbara tabletter i en liten medicinbägare innehållande 10 ml vatten. Vänta 90 sekunder under försiktig omsvängning. Överför den dispergerade lösningen till en spruta och injicera långsamt (inom 40 sekunder) i det nasogastriska röret. Skölj bägare (och spruta) 3 gånger med 5 ml kran-/mineralvatten och injicera i röret. Spola röret (och sprutan) tre gånger med 5 ml vatten och injicera i röret. Skölj slutligen röret med 10 ml vatten. Klämma ska sättas på det nasogastriska röret och vara kvar minst 30 minuter efter Certican-tillförseln.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB
Box 1218
SE-164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,1 mg: 18694
0,25 mg: 18695

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2003-07-18
Förnyat godkännande: 2008-07-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-05