



## Certican®

M R F

**Novartis**

Tablett 0,75 mg

(vita till gulaktiga, marmoreraade, runda, plana med slipade kanter, märkta "CL" på ena sidan och "NVR" på den andra)

Selektiva immunsuppressiva läkemedel

**Aktiv substans:**

Everolimus

**ATC-kod:**

L04AH02

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Certican®** tablett 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg och 1 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-05.*

## Indikationer

### Njur- och hjärтtransplantation

Certican är indicerat som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna patienter med låg till måttlig immunologisk riskprofil efter

allogen njur- eller hjärтtransplantation. Vid njur- och hjärтtransplantation 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.

## **Kontraindikationer**

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

## **Dosering**

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 hjärтtransplanterade 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 Farmakokinetik). 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 hjärtrplanterade pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt Farmakodynamik).

#### *Äldre ( $\geq 65$ 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  $\geq 65 - 70$  år (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

## *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 dostitrering ska baseras på koncentrationsbestämning (se avsnitt Farmakokinetik). I tabellen nedan anges dosreduktionen avrundad till närmast tillgängliga tablettstyrka.

**Tabell 1 Dosreduktion av Certican vid nedsatt leverfunktion**

	Normal leverfunktion	Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A)	Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B)	Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C)
Njur- och hjärтtransplantation	0,75 mg x 2	0,5 mg x 2	0,5 mg x 2	0,25 mg x 2
Levertransplantation	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 Interaktioner).

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

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). 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 Farmakodynamik).

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.

#### Doseringssrekommendationer 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 Farmakodynamik 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  $\geq 3$  ng/ml vid steady state.

#### Doseringssrekommendationer 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 Farmakokinetik) och samtidigt som ciklosporin mikroemulsion eller takrolimus (se *Koncentrationsbestämning*).

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten och ska inte krossas före intag. För patienter som inte kan svälja tabletter, finns också Certican dispergerbara tabletter tillgängliga (se produktresumén för Certican dispergerbara tabletter).

## **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 hjärtransplanterade patienter (studie A2310, se avsnitt Farmakodynamik), 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 protozoinfektioner). 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 börd 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 Biverkningar).

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 Dosing).

På grund av den längre halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik) 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 Interaktioner).

## 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, itrakonazol, 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 Interaktioner).

### 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 Biverkningar). 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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

### 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 hjärtransplanterade 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 serumkreatininivåer.

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 ärrbråck 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 uteslutsits 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 Biverkningar).

## 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 spermatogenesen måste manlig infertilitet beaktas som en potentiell risk vid långvarig behandling med Certican.

### Risk för intolerans mot hjälpmittet

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

## **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		Rekommendationer avseende samtidig administrering

	<b>Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C<sub>max</sub></b> <b>Geometriskt medelvärde (observerat intervall)</b>	
--	--	--

### **Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare**

<b>Ketokonazol</b>	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.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimus koncentrationen förväntas.	
<b>Telitromycin, klaritromycin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		

### **Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare**

<b>Erytromycin</b>	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 administrering av
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7 gånger $C_{max}$ ↑2,2 gånger	

		CYP3A4/PgP-hämmare samt efter utsättning av dessa.
<b>Verapamil</b>	AUC $\uparrow$ 3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) $C_{max}$ $\uparrow$ 2,3 gånger (intervall 1,3-3,8)	Försiktighet ska iakttas när samtidig användning av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas.
<b>Ciklosporin, oral</b>	AUC $\uparrow$ 2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) $C_{max}$ $\uparrow$ 1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)	Övervaka biverkningar noga och justera everolimusdosen efter behov (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).
<b>Cannabidiol (P-gp-hämmare)</b>	AUC $\uparrow$ 2,5 gånger $C_{max}$ $\uparrow$ 2,5 gånger	
<b>Flukonazol</b>	Har inte studerats.	
<b>Diltiazem, nikardipin</b>	Ökad exposition förväntas.	
<b>Dronedarone</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
<b>Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas (stor spridning av effekten).	Kombinationer ska undvikas.
<b>Starka och måttliga CYP3A4-inducerare</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC $\downarrow$ 63 % (intervall 0-80 %)	Samtidig behandling med potenta CYP3A4-inducerare

	$C_{max} \downarrow 58\%$ (intervall 10-70 %)	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
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exposition förväntas.	rekommenderas vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare samt efter utsättning av dessa.
Johannesört ( <i>Hypericum Perforatum</i> )	Har inte studerats. Stora minskningar i exposition förväntas.	Beredningar som innehåller Johannesört 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-reduktashämmende 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 Cmax för midazolam ökade med 25 % och AUC med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen

av everolimus. Everolimus kan följdaktligen påverka biotillgänglighet en av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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

Immunsuppressiva 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.

## **Graviditet**

Adekvata data från behandling med Certican saknas. Djurstudier har visat reproductionstoxikologiska effekter inklusive embryo/foetal toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för mänskliga 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 antikoncepcionell 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 azoospermia och oligospermia hos patienter som behandlas med mTOR-hämmare (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Prekliniska uppgifter). Risken för att everolimus orsakar infertilitet hos manliga och kvinnliga patienter är okänd. Infertilitet hos män samt sekundär amenorré har dock observerats.

## Trafik

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

## 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 kortikosteroider 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 hjärtransplanterade patienter (ITT-populationer, se avsnitt Farmakodynamik).

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

De vanligaste biverkningarna är: infektioner, anemi, hyperlipidemi, debut av diabetes mellitus, sömnlöshet, huvudvärk, högt blodtryck, hosta, förstopning, illamående, perifert ödem, försämrad sårläkning (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 serumkreatinininvärden 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 Farmakodynamik).

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 hjärtransplantation, så har de angivits med samma frekvens (se avsnitt Farmakodynamik). 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 möjligt eller sannolikt är relaterade till Certican**

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner (virala-, bakteriella, svampinfektioner), övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion (inklusive pnneumoni) <sup>1</sup> , urinvägsinfektion <sup>2</sup>
	Vanliga	Sepsis, sårinfektion
Neoplasier:benigna, maligna och ospecifiserade	Vanliga	Maligna eller ospecifiserade tumörer, maligna och ospecifiserade hudtumörer,
	Mindre vanliga	

		Lymfom/posttransplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTLD)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni, anemi/erytropeni, trombocytopeni <sup>1</sup>
	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, hypokalemia
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömnlosigkeit, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Mycket vanliga	Perikardiell utgjutning <sup>3</sup>
	Vanliga	Takykardia
Blodkärl	Mycket vanliga	

		Hypertoni, venös tromboembolism
	Vanliga	Lymphocele <sup>4</sup> , näsblod, trombos i njurtransplantatet
Andningsvägar, bröstkorg och medastinum	Mycket vanliga	Pleural vätskeutgjutning <sup>1</sup> , hosta <sup>1</sup> , dyspné <sup>1</sup>
	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom <sup>5</sup>
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Pankreatit, stomatit/munsår, orofaryngeal smärta
Lever- och gallvägar	Mindre vanliga	Icke-infektiös hepatitis, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Angioödem <sup>6</sup> , akne, hudutslag
Muskuloskeletalasystemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri <sup>2</sup> , renal tubulär nekros <sup>7</sup>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektil dysfunktion, menstruationsrubbningar (inklusive amenorré och menorrhagi)
	Mindre vanliga	Ovariecystor

Allmänna symtom och/eller fynd vid administrerings-ställe t	Mycket vanliga	Perifert ödem, smärta, försämrad sårläkning, feber
	Vanliga	Ärrbråck
Undersökningar	Vanliga	Onormala leverenzymvärden <sup>8</sup>

### c) Beskrivning av särskilda biverkningar

Prekliniska toxikologiska studier har visat att everolimus kan minska spermatogenesen, varför manlig infertilitet måste betraktas som en potentiell risk vid långvarig Certicanbehandling. Det finns litteraturrapporter 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 litteraturrapporter. 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 organ-systemklass. Inom varje organ-system anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutritions ion	Ingen känd frekvens	Järnbrist
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Leukocytoklastisk vaskulit, lymfödem
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Ingen känd frekvens	Pulmonell alveolär proteinos
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Erytrodermi

### Pediatrisk population

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

### *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

uppmansas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).  
Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdosering

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 mänskliga 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 transplantationspatienter med acceptabel akut tolererbarhet.

Allmänt stödjande åtgärder ska initieras vid alla fall av överdosering.

## Farmakodynamik

### 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 fölaktligen klonal expansion av antigenaktivierade T-celler, vilken

strys 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<sub>1</sub>-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 verkningsmönster 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 rejktion.

Prekliniska studier har påvisat hämning av neointimbildning 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 serumkreatinininvärden 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 dalvärdeskonzcentrationen med mål  $\geq 3$  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, randomiseras 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 dalkonzcentrationen 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 Dosing).

**Tabell 6 Studie A2309: Målintervall för dalkoncentration av ciklosporin**

Målkoncentration för 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
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	C0	C2	C0	C2	C0	C2
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		123 ± 75		182 ± 65	

		580 ± 322		548 ± 272		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
<b>Everolimus</b>	(Mål C0 3-8)		(Mål C0 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	Certican 3,0 mg n=279	MPA 1,44 g n=277
--	-----------------------------	-----------------------------	------------------------

	% (n)		% (n)		% (n)	
	6 mån	12 mån	6 mån	12 mån	6 mån	12 mån
<b>Samman satt effektmå tt (1:a kriterium )</b>	<b>19,1 (53)</b>	<b>25,3 (70)</b>	<b>16,8 (47)</b>	<b>21,5 (60)</b>	<b>18,8 (52)</b>	<b>24,2 (67)</b>
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)	-	-
<b>Enskilda effektmå tt (2:a kriterium )</b>						
Behandl ad BPAR	<b>10,8 (30)</b>	<b>16,2 (45)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>13,3 (37)</b>	<b>13,7 (38)</b>	<b>17,0 (47)</b>
Transpla ntatförlu st	<b>4,0 (11)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>3,9 (11)</b>	<b>4,7 (13)</b>	<b>2,9 (8)</b>	<b>3,2 (9)</b>
Död	<b>2,2 (6)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>	<b>1,1 (3)</b>	<b>2,2 (6)</b>
	<b>3,6 (10)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>

Uppföljning saknas						
<b>Kombinerade effektmått</b> (2:a kriterium)						
Transplantatförlust/död	<b>5,8 (16)</b>	<b>6,5 (18)</b>	<b>5,7 (16)</b>	<b>7,5 (21)</b>	<b>4,0 (11)</b>	<b>5,4 (15)</b>
Transplantatförlust/död/ uppföljning saknas	<b>9,4 (26)</b>	<b>10,8 (30)</b>	<b>8,2 (23)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>5,8 (16)</b>	<b>8,7 (24)</b>

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  $C_{min}$ -värdet 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)**

	<b>Certican 1,5 mg n=277</b>	<b>Certican 3,0 mg n=279</b>	<b>MPA 1,44 g n=277</b>
Genomsnittlig GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 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)
<b>Månad 12 (TED)</b>	Certican 1,5 mg	<b>0,4 (1)</b>	<b>64,2 (174)</b>	<b>32,5 (88)</b>	<b>3,0 (8)</b>
	Certican 3 mg	<b>0,7 (2)</b>	<b>59,2 (164)</b>	<b>33,9 (94)</b>	<b>5,8 (16)</b>
	MPA 1,44 g	<b>1,8 (5)</b>	<b>73,1 (198)</b>	<b>20,7 (56)</b>	<b>4,1 (11)</b>
1 mg/mmol = 8,84 mg/g					
TED: Behandlingsslut (värdet månad 12 eller LOCF)					

I en 24 månader randomiserad, öppen, kontrollerad, tvåarmad multicenterstudie (A2433) randomiseras 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+<sub>r</sub>CNI-gruppen och 137 (13,5 %) respektive 104 (10,3 %) i MPA+<sub>s</sub>CNI-gruppen.

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

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

### Hjärtransplantation

I en tvåårig fas III-studie (B253) jämfördes Certican 1,5 mg/dag och 3 mg/dag, i kombination med standarddoseringar 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  $\geq 3$ A 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 koronararterna 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* hjärtransplanterade 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)
<b>Besök</b>	<b>C0</b>	<b>C0</b>
dag 4	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
månad 1	245 $\pm$ 99 n=76	308 $\pm$ 96 n=71
månad 3	199 $\pm$ 96 n=70	256 $\pm$ 73 n=70
månad 6	157 $\pm$ 61 n=73	219 $\pm$ 83 n=67
månad 9	133 $\pm$ 67 n=72	187 $\pm$ 58 n=64
månad 12	110 $\pm$ 50	180 $\pm$ 55

	n=68	n=64
--	------	------

\* dalkoncentrationer (C0) i helblod

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

**Tabell 14 A2411: Förändringar i kreatinin clearance under studien (patienter med parade värden)**

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

Mätpunkt för effekt	Certican n=92	MMF n=84	Skillnad i antalet händelser medelvärde (95% CI)
<b>Vid 6 månader</b> Akut rejktion påvisad med bio psi $\geq$ ISHLT grad 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Sammansatt effektmått*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
<b>Vid 12 månader</b>			
Akut rejktion påvisad med bio psi $\geq$ ISHLT grad 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Sammansatt effektmått*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Död eller graft förlust/retransplantation	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

\*Sammansatt effektmått: något av följande: - akut rejktion  $\geq$ grad 3A, akut rejktion 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-dos en 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	
	everolimus (C0 ng/ml)	ciclosporin (C0 ng/ml)	
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 $\pm$ (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)**

Effektmått	Certican 1,5 mg n=279 n (%)	MMF n=271 n (%)
Primärt: sammansatt effektmått	99 (35,1)	91 (33,6)
- Akut rejktion associerat med hemodynamisk påverkan	11 (3,9)	7 (2,6)
- Akut rejktion påvisad med biopsi ISHLT $\geq$ 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 rejktion påvisad med biopsi ISHLT $\geq$ grad 3A, akut rejktion 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 Varningar och försiktighet).

Njurfunktionen under studie A2310, beräknad genom glomerulär filtrationshastighet (GFR) med användning av MDRD, var 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 randomiseras till kontrollgruppen. Detta fynd understryker vikten av att minska ciklosporinkoncentrationen vid kombination med everolimus enligt tabell 18 (se även avsnitt Dosering):

**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: kreatinininvåer 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 Varningar och försiktighet).

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 takrolimusdosen 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 Dosering).

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 ran	16	24	23	29

domisering till månad 12/24				
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+	<0,001	<0,001		

reducerad T AC – kontroll $\geq 0,12$ ) (non-inferiori- ty test)				
--	--	--	--	--

\*tBPAR = behandlad biopsibekräftad akut avstötning

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

Effektmått	EVR/reduc- erad TAC n=245 (%)	TAC kontroll n=243 (%)	Riskskillnad (95% konfidensint- ervall)	P-värde*
<b>Transplantat förlust</b>				
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
<b>Dödsfall</b>				
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
<b>BPAR<sup>1</sup></b>				
12 månader	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 månader	14 (6,1)	30 (13,3)		0,010

			-7,2% (-13,5; -0,9)	
<b>tBPAR<sup>2</sup></b>				
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 m<sup>2</sup>] 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 medelvä rde (SE)	LSM medelvä rde (SE)	97,5 % konfiden s-intervall	P-värde (1)	P-värde (2)
EVR+red ucerad TAC						
	244				<0,001	<0,001

12 månader		-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)		
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/1,73m<sup>2</sup> 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. Målintervallet 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 randomiseras till EVR+rTAC gruppen (N=142) eller sTAC gruppen (N=142). Uppskattning av KM för incidensen av de primära sammansatta effektsiktshändelserna (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. Biverkningar i EVR+rTAC gruppen i studie H2307 överensstämmer med säkerhetsresultaten från de pivotala studierna som beskrivs i avsnittet "Biverkningar".

### Pediatrisk population

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

Certican utvärderades hos pediatriska 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 pediatriska 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 pediatriska levertransplanterade patienter (1 månad-18 år, n=56), som antingen fick en fullstor lever eller en tekniskt modifierad lever från en avlidne 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/1,73m<sup>2</sup>. En förbättring av njurfunktionen observerades även vid 24 månader, med en ökning av genomsnittlig eGFR från utgångsvärdet med 4,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Hos pediatrika levertransplanterade patienter observerades ingen negativ påverkan på tillväxt eller pubertetsutveckling. Tre huvudsakliga säkerhetsproblem identifierades emellertid från analysen av säkerheten hos pediatrika 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.

## Farmakokinetik

### Absorption

Efter oral administrering erhölls 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 fetrik 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 (Vz/F) hos stabila njurtransplanterade patienter är  $342 \pm 107$  liter.

### Metabolism

Everolimus är ett substrat till CYP3A4 och P-glykoprotein. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos mänskliga. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos mänskliga, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som används 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 vara sig i urin eller feces.

## 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 erhölls 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  $75 \pm 31$  respektive  $131 \pm 59$  ng·tim/ml. Lägsta blodkoncentrationen ( $C_{min}$ ) 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 (Vc/F) 110 l (36 % interpatientvariation). Residualvariabilitet i blodkoncentrationer är 31 %. Halveringstiden för eliminationen är  $28 \pm 7$  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  $0,8 \text{ mg}/\text{m}^2$  (maximalt  $1,5 \text{ mg}$ ) Certican dispergerbara tabletter två gånger dagligen i kombination med ciklosporin mikroemulsion. Doseringen justerades därefter individuellt med koncentrationsbestämning för att upprätthålla everolimus dalkoncentration  $\geq 3 \text{ ng}/\text{ml}$  före dosering. Vid steady state var everolimus dalkoncentration  $6,2 \pm 2,4 \text{ ng}/\text{ml}$ ,  $C_{\max} 18,2 \pm 5,5 \text{ ng}/\text{ml}$  och AUC  $118 \pm 28 \text{ ng} \cdot \text{tim}/\text{ml}$ , vilket är jämförbart med vuxna som fick Certican med liknande pre-dos dalvärden. Steady-state CL/F var  $7,1 \pm 1,7 \text{ l}/\text{tim}/\text{m}^2$  och halveringstiden för eliminationen var  $30 \pm 11$  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 Dosering).

### Exponerings-respons samband

Medelvärdet av everolimus dalvärde under de första 6 månaderna efter transplantation var relaterad till incidensen av biopsibekräftad akut avstötning och till trombocytopeni hos njur- och hjärtransplanterade 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-respons samband för everolimus hos transplanterade patienter**

<b>Njurtransplantation</b>					
Dalkoncentration (ng/ml)	≤ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Andel utan avstötning	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocytopeni (<100x10 <sup>9</sup> /l)	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Hjärtransplantation</b>					
	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8

Dalkoncentration (ng/ml)					
Andel utan avstötning	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocyt openi ( $<75 \times 10^9/l$ )	5%	5%	6%	8%	9%
<b>Levertransplantation</b>					
Dalkoncentration (ng/ml)	$\leq 3$	3-8			$\geq 8$
Andel utan behandlad BPAR	88%	98%			92%
Trombocyt openi ( $\leq 7$ $5 \times 10^9/l$ )	35%	13%			18%

## Prekliniska uppgifter

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 därtill. Spermiemotiliteten, 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 råtta vid de högsta doserna motsvarande 8,6 och 0,3 gånger den kliniska exponeringen.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En tablett innehåller 0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 mg everolimus.

#### Hjälämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 2/4/7/9 mg laktosmonohydrat och 51/74/112/149 mg vattenfri laktos.

#### **Förteckning över hjälämnen**

Butylhydroxitoluen (E321)

Magnesiumstearat (E470B)

Laktosmonohydrat

Hypromellos typ 2910

Krospovidon typ A

Vattenfri laktos

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

### ***Everolimus***

Miljörisk: Användning av everolimus har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Everolimus bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Everolimus har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Detailed background information

#### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100-R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100-R)$$

$$\text{PEC} = 0.000131 \mu\text{g/L} = 0.131 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 0.9555 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

#### Ecotoxicological studies

*Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)* (OECD 201) (Harlan Laboratories Study D53915):

$EC_{10}$  72 h (growth rate) = 1.9 µg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1.5 µg/L

*Crustacean (Waterflea, Daphnia magna)*:

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 8.0 mg/L, maximum testing concentration due to the substance's water solubility limit (92/69/EC (L383) C.2) (NOTOX Study No. 246768)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (growth, body length) = 0.014 µg/L (OECD 211) (Harlan Laboratories Study C65478)

*Fish (Zebrafish, Danio rerio)*:

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 18.4 mg/L, maximum testing concentration due to the substance's water solubility limit (92/69/EEC (L383) C1) (NOTOX Study No. 306113)

Chronic toxicity

NOEC 35 days (survival of larvae and juvenile fish, body length, body wet weight) = 2.1 µg/L (OECD 210) (Harlan Laboratories Study C65467)

*Other ecotoxicity data:*

*Bacterial respiration inhibition (activated sludge microorganisms)*

$EC_{20}$  3 h > 1000.0 mg/L (87/302/EEC, Part C), (Ecotox Test No. G550 05)

*Sediment-dwelling organisms (Chironomus riparius, non-biting midge)*

NOEC 28 days (development rate of female midges) = 2.5 mg/kg (OECD 218) (Harlan Laboratories Study D45714)

PNEC =  $0.014 \mu\text{g/L} / 10 = 0.0014 \mu\text{g/L} = 1.4 \text{ ng/L}$

PNEC ( $\mu\text{g/L}$ ) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used, if chronic toxicity values for 3 trophic levels are available.

NOEC from *Daphnia magna* reproduction study (OECD 211) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC =  $0.131 \text{ ng/L} / 1.4 \text{ ng/L} = 0.0935$ , i.e. PEC/PNEC  $\leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of everolimus has been considered to result in insignificant environmental risk."

### **Degradation**

#### **Biotic degradation**

*Ready degradability:*

2.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69/EC (L383) C.4-D). (Ecotox Test No. G 550 06)

*Transformation in water-sediment systems:*

DT50 in total system = 2.0 - 3.1 days (OECD 308). (Harlan Laboratories Study C67572)

Study duration: 103 days; <15% of parent in both total systems at the end of the study

Bound residues are considered as not bioavailable (sediment extraction: 4x with acetonitrile/water 4:1, 1x Soxhlet extraction using acetonitrile/water (4:1; v/v))

*Justification of chosen degradation phrase:*

According to the classification scheme proposed for the OECD308 studies in the update of the 'Environmental classification of

pharmaceuticals at [www.fass.se](http://www.fass.se) - Guidance for pharmaceutical companies' of 2012, everolimus can be classified as 'Everolimus is degraded in the environment'.

## **Bioaccumulation**

*Bioconcentration factor (BCF):*

Steady state BCF = 23 (plateau level at 10-14 days) (OECD 305).  
(Harlan Study Number D58696)

*Partitioning coefficient:*

Log Kow = 4.0 (92/69/EC (L383) A.8). (NOTOX Study No. 255667)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since BCF < 500, everolimus has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Everolimus is extensively metabolised and elimination is essentially in the form of everolimus metabolites in the bile. Elimination half-life in cancer patients averaged 30 hours, which is similar to that in healthy subjects. After a single dose of [<sup>14</sup>C]everolimus in renal transplant patients, the majority (80%) of radioactivity was recovered in the faeces, only a minor amount (5%) was excreted in the urine over the 10-day collection period. Parent drug was not detected in urine and faeces. (Novartis Core Data Sheet for AFINITOR (everolimus), Version 2.7, 17 June 2016)

## **PBT/vPvB assessment**

Everolimus does not fulfil the criteria for persistence and bioaccumulation potential and can therefore not be regarded as a potential PBT or vPvB substance.

## **References**

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_and\\_chemical\\_safety\\_assessment\\_en.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_and_chemical_safety_assessment_en.pdf)
- Harlan Laboratories Study D53915. Everolimus BHT/DS 01. Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. Final Report: 17 August 2012.
- NOTOX Study No. 246768. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with RAD001 (static). Final report: 26. March 1999.
- Harlan Laboratories Study C65478. Effect of Everolimus BHT/DS 01 on survival, growth and reproduction of *Daphnia magna* in a semi-static test over three weeks. Final report: 18 January 2011.
- NOTOX Study No. 306113. 96-hour acute toxicity study in carp with RAD001 (static). Final report: 05. December 2000.
- Harlan Laboratories Study C65467 Everolimus BHT/DS 01: Toxic effects to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in an early-life stage toxicity test. Final report: 28 February 2011.
- Ecotox Test No. G 550 05. Bacteria toxicity of RAD N BHT (Activated sludge respiration inhibition test). Final Report: 20 October 1998.
- Harlan Laboratories Study D45714. Everolimus BHT/DS 01: Effects on the development of sediment-dwelling larvae of *Chironomus riparius* in water-sediment systems with spiked sediment. Final Report: 18 June 2012.
- Ecotox Test No. G 550 06. Ready biodegradability of RAD001 N BHT (Manometric respirometry test). Final Report: 16 October 1998.
- Harlan Laboratories Study C67572. [<sup>14</sup>C]Everolimus BHT/DS 01: route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. Final Report: 17 February 2012.

- Harlan Study Number D58696. [<sup>14</sup>C]Everolimus: Bioconcentration flow-through test in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Final Report: 07 March 2013.
- NOTOX Study No. 255667. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of RAD001. Final Report: 14 July 1999.
- Novartis Core Data Sheet for AFINITOR (everolimus), Version 2.7, 17 June 2016

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Tablett.

Tabletterna är vita till gulaktiga, marmoreraade, runda, plana med slipade kanter.

0,25 mg (6 mm i diameter): "C" på ena sidan och "NVR" på den andra.

0,5 mg (7 mm i diameter): "CH" på ena sidan och "NVR" på den andra.

0,75 mg (8,5 mm i diameter): "CL" på ena sidan och "NVR" på den andra.

1,0 mg (9 mm i diameter): "CU" på ena sidan och "NVR" på den andra.

## Förpackningsinformation

*Tablett 0,25 mg* vita till gulaktiga, marmoreraade, runda, plana med slipade kanter, märkta "C" på ena sidan och "NVR" på den andra  
60 tablett(er) blister, 1118:98, F

*Tablett 0,5 mg* vita till gulaktiga, marmoreraade, runda, plana med slipade kanter, märkta "CH" på ena sidan och "NVR" på den andra  
60 tablett(er) blister, 2189:70, F

*Tablett 0,75 mg* vita till gulaktiga, marmoreraade, runda, plana med slipade kanter, märkta "CL" på ena sidan och "NVR" på den andra  
60 tablett(er) blister, 3260:44, F

*Tablett 1 mg* Tabletterna är vita till gulaktiga, marmoreraade, runda, plana med slipade kanter. 1,0 mg (9 mm i diameter): "CU" på ena sidan och "NVR" på den andra.