

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Certican 0,25 mg tablete
Certican 0,5 mg tablete
Certican 0,75 mg tablete
Certican 1,0 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 0,25 mg odnosno 0,5 mg odnosno 0,75 mg odnosno 1,0 mg everolimusa.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 2 mg odnosno 4 mg odnosno 7 mg odnosno 9 mg laktoza hidrata i 51 mg odnosno 74 mg odnosno 112 mg odnosno 149 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Tablete su bijele do žućkaste, marmorirane, okrugle, plosnate s koso odrezanim rubom.

0,25 mg (promjera 6 mm): na jednoj strani urezano "C", a na drugoj "NVR".

0,5 mg (promjera 7 mm): na jednoj strani urezano "CH", a na drugoj "NVR".

0,75 mg (promjera 8,5 mm): na jednoj strani urezano "CL", a na drugoj "NVR".

1,0 mg (promjera 9 mm): na jednoj strani urezano "CU", a na drugoj "NVR".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Presadivanje bubrega i srca

Certican je indiciran za prevenciju odbacivanja organa u alogenom presađivanju bubrega ili srca u odraslih bolesnika s niskim do umjerenim imunološkim rizikom. Kod presađivanja bubrega i srca Certican se treba koristiti u kombinaciji s ciklosporinom u mikroemulziji i kortikosteroidima.

Presadivanje jetre

Certican je indiciran za prevenciju odbacivanja organa u odraslih primatelja jetrenog presatka. U presađivanju jetre Certican se treba koristiti u kombinaciji s takrolimusom i kortikosteroidima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Certicanom smiju započeti i provoditi samo liječnici s iskustvom u imunosupresivnoj terapiji nakon presađivanja organa te oni koji imaju mogućnost nadziranja koncentracije everolimusa u punoj krvi.

Doziranje

Odrasle osobe

Bolesnicima s bubrežnim ili srčanim presatkom uz istodobnu primjenu sa ciklosporinom, općenito se preporučuje početna doza od 0,75 mg dvaput na dan, koju treba primijeniti što je moguće prije nakon presađivanja.

Za primatelje jetrenog presatka preporučena je doza od 1,0 mg dvaput na dan uz istodobnu primjenu s takrolimusom, koju je potrebno uvesti približno 4 tjedna nakon presađivanja.

Kod bolesnika koji primaju Certican može biti potrebno prilagoditi dozu, ovisno o postignutim koncentracijama u krvi, podnošljivosti, individualnom odgovoru bolesnika, promjeni istodobno primijenjenih lijekova, te kliničkoj situaciji. Prilagođavanje doze može se provoditi u razmacima od 4 do 5 dana (vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka*).

Posebne populacije

Bolesnici crne rase

Incidencija biopsijom dokazanih epizoda akutnog odbacivanja bila je značajno veća u bolesnika crne rase primatelja bubrežnog presatka u usporedbi s bolesnicima drugih rasa. Postoje ograničeni podaci koji upućuju da bi u bolesnika crne rase mogle biti potrebne više doze Certicana kako bi se postigla djelotvornost slična onoj kod bolesnika drugih rasa (vidjeti dio 5.2). Trenutno su podaci o djelotvornosti i sigurnosti previše ograničeni da bi omogućili posebne preporuke za primjenu everolimusa u bolesnika crne rase.

Pedijatrijska populacija

Certican se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s jetrenim i bubrežnim presatkom. Sigurnost i djelotvornost Certicana u pedijatrijskih bolesnika sa srčanim presatkom nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici (≥65 godina)

Kliničko iskustvo u bolesnika >65 godina starosti je ograničeno. Iako su podaci ograničeni, ne postoje očite razlike u farmakokinetici everolimusa u bolesnika ≥65-70 godina starosti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nužno je pažljivo pratiti najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi. Kod bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), dozu treba smanjiti na približno dvije trećine uobičajene doze, kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) na približno polovicu uobičajene doze, dok kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) dozu treba smanjiti na približno jednu trećinu uobičajene doze. Dodatno titriranje doze potrebno je temeljiti na terapijskom praćenju lijeka (vidjeti dio 5.2). Sljedeća tablica sadrži prikaz smanjenih doza zaokruženih na najbližu jačinu tablete:

Tablica 1 Smanjene doze Certicana u bolesnika s oštećenjem jetre

	Normalna jetrena funkcija	Blago oštećenje jetre (Child-Pugh A)	Umjereni oštećenje jetre (Child-Pugh B)	Teško oštećenje jetre (Child-Pugh C)
Presaćivanje bubrega i srca	0,75 mg dvaput na dan	0,5 mg dvaput na dan	0,5 mg dvaput na dan	0,25 mg dvaput na dan
Presaćivanje jetre	1 mg dvaput na dan	0,75 mg dvaput na dan	0,5 mg dvaput na dan	0,5 mg dvaput na dan

Terapijsko praćenje lijeka

Preporučuje se provesti analitičke postupke s odgovarajućim karakteristikama za otkrivanje niskih koncentracija ciklosporina ili takrolimusa.

Certican ima uski terapijski indeks što može zahtijevati prilagodbu doze kako bi se održao terapijski odgovor. Preporučuje se rutinsko terapijsko praćenje koncentracije everolimusa u punoj krvi. Prema analizama izloženosti-djelotvornosti i izloženosti-sigurnosti, primijećeno je da je incidencija biopsijom dokazanog akutnog odbacivanja bubrežnog, srčanog i jetrenog presatka niža u bolesnika kod kojih je najniža koncentracija everolimusa u punoj krvi dosegla vrijednost ≥ 3 ng/ml, u usporedbi s bolesnicima

čije su najniže koncentracije ispod 3,0 ng/ml. Preporučena gornja granica terapijskog raspona iznosi 8 ng/ml. Izloženost lijeku iznad 12 ng/ml nije ispitivana. Ovi preporučeni rasponi everolimusa temelje se na kromatografskim metodama.

Posebno je važno pratiti koncentracije everolimusa u krvi u bolesnika s oštećenom jetrom, tijekom istodobne primjene jakih CYP3A4 induktora i inhibitora, pri promjeni formulacije i/ili kada se izrazito snižava doza ciklosporina (vidjeti dio 4.5). Koncentracije everolimusa mogu biti nešto niže nakon primjene tablete za oralnu suspenziju.

U idealnom slučaju, prilagođavanje doze Certicana treba se temeljiti na najnižim koncentracijama postignutim >4-5 dana nakon prethodne promjene doze. Poznata je interakcija između ciklosporina i everolimusa pa se koncentracije everolimusa stoga mogu smanjiti u slučaju izrazito snižene izloženosti ciklosporinu (tj. najniža koncentracija <50 ng/ml).

U bolesnika s oštećenjem jetre najniže koncentracije trebaju biti, ako je moguće, u gornjem dijelu raspona izloženosti od 3-8 ng/ml.

Nakon početka liječenja ili nakon prilagodbe doze kontrolu je potrebno napraviti svakih 4 do 5 dana sve dok 2 uzastopne najniže koncentracije ne pokažu stabilne koncentracije everolimusa, jer produljeni poluvijek lijeka u bolesnika s oštećenjem jetre odgađa trenutak postizanja stanja dinamičke ravnoteže (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2). Prilagodba doza mora se temeljiti na stabilnim najnižim koncentracijama everolimusa.

Preporučeno doziranje ciklosporina kod presađivanja bubrega

Certican se ne bi trebao koristiti zajedno s punim dozama ciklosporina tijekom dužeg vremena. U bolesnika s bubrežnim presatkom liječenih Certicanom, smanjena izloženost ciklosporinu poboljšava funkciju bubrega. Na temelju iskustva dobivenog u ispitivanju A2309, smanjenje izloženosti ciklosporinu treba započeti odmah nakon presađivanja sa sljedećim preporučenim rasponima najnižih koncentracija u punoj krvi:

Tablica 2 Presađivanje bubrega: preporučeni ciljni rasponi najnižih koncentracija ciklosporina u krvi

Ciljni ciklosporin C₀ (ng/ml)	1. mjesec	2.-3. mjesec	4.-5. mjesec	6.-12. Mjesec
Certican skupine	100-200	75-150	50-100	25-50

(Izmjerene koncentracije C₀ i C₂ prikazane su u dijelu 5.1).

Prije smanjenja doze ciklosporina potrebno je potvrditi da najniže koncentracije everolimusa u stanju dinamičke ravnoteže u punoj krvi iznose 3 ng/ml ili više.

Postoje ograničeni podaci o doziranju Certicana kada su, u fazi održavanja, najniže koncentracije ciklosporina ispod 50 ng/ml ili C₂ koncentracije ispod 350 ng/ml. U slučaju da bolesnik ne podnosi smanjenje izloženosti ciklosporinu, potrebno je preispitati nastavak liječenja Certicanom.

Preporučeno doziranje ciklosporina kod presađivanja srca

Kako bi se poboljšala funkcija bubrega u bolesnika sa srčanim presatkom potrebno im je u fazi održavanja smanjiti dozu ciklosporina na podnošljivu razinu. Ako je oštećenje funkcije bubrega progresivno ili ako je izračunati klirens kreatinina <60 ml/min, režim liječenja treba prilagoditi. U bolesnika sa srčanim presatkom, doza ciklosporina može se temeljiti na najnižim koncentracijama ciklosporina u krvi. Pogledajte dio 5.1 radi iskustva sa sniženim koncentracijama ciklosporina u krvi.

U bolesnika sa srčanim presatkom postoje ograničeni podaci o doziranju Certicana ako su najniže koncentracije ciklosporina od 50 – 100 ng/ml nakon 12 mjeseci.

Prije smanjenja doze ciklosporina potrebno je potvrditi da najniže koncentracije everolimusa u stanju dinamičke ravnoteže u punoj krvi iznose 3 ng/ml ili više.

Preporučena doza takrolimusa kod presađivanja jetre

U primatelja jetrenog presatka izloženost takrolimusu treba biti smanjena kako bi se u najvećoj mogućoj mjeri smanjila nefrotoksičnost povezana s kalcineurinom. Dozu takrolimusa potrebno je smanjiti počevši od približno 3 tjedna nakon početka istodobne primjene s Certicanom, na temelju ciljanih najnižih koncentracija takrolimusa u krvi (C_0) od 3-5 ng/ml. U kontroliranom kliničkom ispitivanju potpuno ukidanje takrolimusa bilo je povezano s povišenim rizikom od akutnog odbacivanja.

Certican nije procijenjen u kombinaciji s punom dozom takrolimusa u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Način primjene

Certican je namijenjen samo za peroralnu primjenu.

Dnevnu dozu Certicana treba uvijek davati peroralno u dvije podijeljene doze, dosljedno ili sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2) i u isto vrijeme s ciklosporinom u mikroemulziji ili takrolimusom (vidjeti *Terapijsko praćenje lijeka*).

Certican tablete se prije primjene ne smiju zdrobiti te ih treba progutati cijele s čašom vode. Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete također postoje Certican tablete za oralnu suspenziju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Certican tablete za oralnu suspenziju).

4.3 Kontraindikacije

Certican je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na everolimus, sirolimus ili neku od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Imunosupresija

U kliničkim ispitivanjima se Certican primjenjivao zajedno s ciklosporinom u mikroemulziji, basiliximabom ili takrolimusom, i kortikosteroidima. Primjena Certicana u kombinaciji s ostalim imunosupresivima nije odgovarajuće ispitana.

Certican nije odgovarajuće ispitan u bolesnika s visokim imunološkim rizikom.

Kombinacija s indukcijom timoglobulina

Preporučuju se stroge mjere opreza prilikom primjene induksijske terapije timoglobulinom (kunićjim antitimocitnim globulinom) i režima Certican/ciklosporin/steroid. U kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovali primatelji srčanog presatka (Ispitivanje A2310, vidjeti dio 5.1), zapažena je povećana incidencija ozbiljnih infekcija uključujući infekcije sa smrtnim ishodom u prva tri mjeseca nakon presađivanja u podskupini ispitanika koji su primali induksijsku terapiju kunićjim antitimocitnim globulinom.

Ozbiljne i oportunističke infekcije

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući Certicanom, izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih te onih uzrokovanih protozoama). Među tim stanjima su i nefropatija povezana s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom. Ove infekcije su često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem te mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koje liječnici trebaju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije ili neurološkim simptomima. U bolesnika liječenih Certicanom zabilježene su infekcije i sepsa sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima s Certicanom nakon presađivanja, osobito u bolesnika s povišenim rizikom od oportunističkih infekcija, bila je preporučena antimikrobna profilaksa protiv upale pluća izazvane s *Pneumocystis jiroveci (carinii)* i za citomegalovirus (CMV).

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2) preporučuje se pažljivo praćenje najnižih koncentracija everolimusa u punoj krvi (C_0) te prilagodba doze everolimusa.

Zbog duljeg poluvremena everolimusa u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2), nakon uvođenja terapije ili prilagodbe doze potrebno je provoditi terapijsko praćenje everolimusa sve dok se ne postignu stabilne koncentracije.

Interakcija s oralnim supstratima CYP3A4

Kad se Certican kombinira s peroralnom primjenom supstrata CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom potrebno je primijeniti mjere opreza zbog moguće interakcije lijekova. Ako se primjena Certicana kombinira s peroralnom primjenom supstrata CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (npr. pimozidom, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, kinidinom ili derivatima ergot alkaloida), bolesnika je potrebno pratiti kako bi se pravodobno uočile nuspojave opisane u informacijama o lijeku za peroralno primijenjen supstrat CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Interakcija s jakim inhibitorima ili induktorima CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (PgP)

Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje različitih lijekova, P-glikoproteina (PgP) (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir) može povećati razine everolimusa u krvi i ne preporučuje se osim ako korist nadmašuje rizik.

Istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A4 i/ili PgP-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin) nije preporučljiva, osim u slučaju da korist nadmašuje rizik.

Ako se istodobna primjena induktora ili inhibitora CYP3A4 i/ili PgP-a ne može izbjeći, praćenje najnižih koncentracija everolimusa u punoj krvi i kliničkog stanja bolesnika se preporučuje tijekom njihove istodobne primjene s everolimusom, kao i nakon prekida njihove primjene. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu everolimusa (vidjeti dio 4.5).

Limfomi i ostale zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju, uključujući Certican, izloženi su povećanom riziku za nastanak limfoma ili ostalih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je apsolutni rizik više povezan s trajanjem i intenzitetom imunosupresije, nego s primjenom specifičnog lijeka. Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi nastanka neoplazmi kože, te savjetovati minimalno izlaganje UV zračenju i sunčevoj svjetlosti, kao i upotrebu odgovarajućeg sredstva za zaštitu od sunca.

Hiperlipidemija

U bolesnika s presatkom primjena Certicana s ciklosporinom u mikroemulziji ili takrolimusom bila je povezana s povišenim kolesterolom i trigliceridima u serumu, što može zahtijevati liječenje. Bolesnike koji primaju Certican potrebno je kontrolirati zbog hiperlipidemije, i ako je potrebno, liječiti hipolipemicima te im odgovarajuće prilagoditi način prehrane (vidjeti dio 4.5). U bolesnika s utvrđenom hiperlipidemijom potrebno je prije uvođenja imunosupresivnog režima liječenja koji uključuje Certican uzeti u obzir omjer rizika i koristi. Također je potrebno ponovno procijeniti odnos rizika i koristi pri kontinuiranoj terapiji Certicanom u bolesnika s teškom refrakternom hiperlipidemijom. Bolesnike koji primaju inhibitore HMG-CoA reduktaze i/ili fibrate mora se pratiti radi mogućeg razvoja rhabdomiolize i drugih nuspojava, kao što je opisano u Sažetku opisa svojstava lijeka navedenog lijeka (lijekova) (vidjeti dio 4.5).

Angioedem

Primjena Certicana bila je povezana s razvojem angioedema. U većini prijavljenih slučajeva bolesnici su istodobno bili liječeni ACE inhibitorima.

Bubrežna disfunkcija izazvana everolimusom i inhibitorom kalcineurina

Kod presađivanja bubrega i srca primjena Certicana s punom dozom ciklosporina povećava rizik od bubrežne disfunkcije. Potrebna je primjena smanjenih doza ciklosporina u kombinaciji s Certicanom

kako bi se izbjegla pojava bubrežne disfunkcije. U bolesnika s povišenim koncentracijama serumskog kreatinina mora se razmotriti odgovarajuće prilagođavanje imunosupresivnog režima, naročito smanjenje doze ciklosporina.

U ispitivanju u kojem su sudjelovali primatelji jetrenog presatka nije utvrđeno da bi Certican u kombinaciji sa smanjenom izloženošću takrolimusu doveo do pogoršanja bubrežne funkcije u usporedbi sa standardnom izloženošću takrolimusu bez Certicana. Preporučuje se redovito praćenje funkcije bubrega u svih bolesnika. Oprez je nužan kad se istodobno primjenjuju drugi lijekovi za koje je poznato da imaju negativan učinak na funkciju bubrega.

Proteinurija

Primjena Certicana s inhibitorima kalcineurina u primatelja bubrežnog presatka bila je povezana s povećanom proteinurijom. Rizik se povećava s višim koncentracijama everolimusa u krvi. U bolesnika s bubrežnim presatkom s blagom proteinurijom za vrijeme imunosupresivne terapije održavanja koji uključuje inhibitor kalcineurina (CNI, od engl. *calcineurin inhibitor*) prijavljeni su slučajevi pogoršanja proteinurije kada se CNI zamijenio Certicanom. Prekidom liječenja Certicanom i ponovnim uvođenjem CNI uočena je reverzibilnost. Sigurnost i djelotvornost prijelaza s liječenja CNI--om na Certican u takvih bolesnika nisu ustanovljene. Potrebno je pratiti bolesnike koji primaju Certican radi proteinurije.

Tromboza bubrežnog presatka

Zabilježen je povećani rizik od arterijske i venske tromboze bubrega, koji dovodi do gubitka presatka, uglavnom unutar prvih 30 dana nakon presađivanja.

Komplikacije sa zacijeljivanjem rana

Certican, poput drugih mTOR (od engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitora, može oslabiti zacijeljivanje i time dovesti do povećane pojave komplikacija nakon presađivanja kao što su dehiscencija rane, nakupljanje tekućine te infekcije rana koje mogu zahtijevati daljnje kirurško zbrinjavanje. Najčešće prijavljeni događaj takve vrste u primatelja bubrežnog presatka je limfokela, te se obično češće pojavljuje u bolesnika s višim indeksom tjelesne mase. U primatelja srčanog presatka povećana je učestalost perikardijalnog i pleuralnog izljeva, dok je u primatelja jetrenog presatka povećana učestalost incizijske kile.

Trombotska mikroangiopatija/Trombotska trombocitopenična purpura/Hemolitičko-uremijski sindrom

Istodobna primjena Certicana s inhibitorom kalcineurina (CNI) može povećati rizik od razvoja hemolitičko-uremijskog sindroma/ trombotske trombocitopenične purpуре/ trombotske mikroangiopatije uzrokovane primjenom CNI.

Cijepljenja

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor bolesnika na cjepivo. Tijekom liječenja imunosupresivima, uključujući everolimus, cijepljenje može biti manje učinkovito. Potrebno je izbjegavati primjenu živih cjepiva.

Intersticijska plućna bolest/ne-infektivni pneumonitis

U bolesnika sa simptomima koji odgovaraju infektivnoj upali pluća, ali ne reagiraju na antibiotsku terapiju, te u kojih su infektivni, neoplastički i drugi uzroci nevezani uz lijek isključeni odgovarajućim pretragama, potrebno je razmotriti dijagnozu intersticijske plućne bolesti (IPB). S Certicanom su zabilježeni slučajevi IPB-a koji se u pravilu razriješe s prekidom primjene lijeka sa ili bez terapije glukokortikoidima. Međutim, zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Novonastala šećerna bolest

Pokazalo se da Certican povećava rizik od novonastale šećerne bolesti nakon presađivanja. Potrebno je pažljivo pratiti koncentracije glukoze u krvi u bolesnika liječenih Certicanom.

Neplodnost muškaraca

U literaturi su zabilježeni slučajevi reverzibilne azoospermije i oligospermije u bolesnika liječenih mTOR inhibitorima. Budući da su pretklinička toksikološka ispitivanja pokazala da everolimus može

smanjiti spermatogenezu, neplodnost muškaraca se mora uzeti u obzir kao mogući rizik produljene terapije Certicanom.

Rizik od nepodnošenja pomoćnih tvari

Certican tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Everolimus se uglavnom metabolizira preko CYP3A4 u jetri i u određenoj mjeri u stijenci crijeva, te je supstrat za pumpu za izbacivanje različitih lijekova, P-glikoprotein (Pgp). Stoga, na apsorpciju i posljedičnu eliminaciju sistemski apsorbiranog everolimusa mogu djelovati lijekovi koji imaju utjecaj na CYP3A4 i/ili P-glikoprotein. Istodobna primjena s jakim 3A4 inhibitorima i induktorima se ne preporučuje. Inhibitori P-glikoproteina mogu smanjiti izbacivanje everolimusa iz intestinalnih stanica i povećati koncentracije everolimusa u krvi. *In vitro*, everolimus se pokazao kao kompetitivni inhibitor CYP3A4 i miješani inhibitor CYP2D6. Sva *in vivo* ispitivanja interakcija su provedena bez istodobno primijenjenog ciklosporina.

Tablica 3 **Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus**

Djelatna tvar prema interakciji	Interakcija – Promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (uočeni raspon)	Preporuke u vezi s istodobnom primjenom
Snažni CYP3A4/Pgp inhibitori		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 puta (raspon 2,6-7,0)	Istodobna primjena sa snažnim CYP3A4/Pgp-inhibitorima ne preporučuje se osim ako korist ne premašuje rizik.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije bila ispitivana. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Umjereni CYP3A4/Pgp inhibitori		
Eritromicin	AUC ↑4,4 puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 puta (raspon 0,9-3,5)	Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi treba pratiti kadgod se istodobno primjenjuju inhibitori CYP3A4/Pgp te nakon prestanka njihove primjene.
Imatinib	AUC ↑3,7 puta	
Verapamil	AUC ↑3,5 puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 puta	Valja postupati oprezno kad se istodobna primjena umjerenih CYP3A4 inhibitora ili Pgp inhibitora ne može izbjeći. Pažljivo pratiti

Oralni ciklosporin	AUC ↑2,7 puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 puta (raspon 1,3-2,6)	nuspojave i prilagoditi dozu everolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	AUC ↑ 2,5 puta C _{max} ↑ 2,5 puta	
Flukonazol	Nije bila ispitivana. Očekuje se povećana izloženost.	
Diltiazem, nikardipin		
Dronedaron	Nije bila ispitivana. Očekuje se povećana izloženost.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nije bila ispitivana. Očekuje se povećana izloženost.	
Sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/Pgp	Nije bila ispitivana. Očekuje se povećana izloženost (učinak se uvelike razlikuje).	Valja izbjegavati kombinaciju.
Snažni i umjereni CYP3A4 induktori		
Rifampicin	AUC ↓63% (raspon 0-80%) C _{max} ↓58% (raspon 10-70%)	Istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 induktorima ne preporučuje se osim ako korist ne premašuje rizik.
Rifabutin	Nije bila ispitivana. Očekuje se smanjena izloženost.	
Karbamazepin	Nije bila ispitivana. Očekuje se smanjena izloženost.	
Fenitoin	Nije bila ispitivana. Očekuje se smanjena izloženost.	
Fenobarbital	Nije bila ispitivana. Očekuje se smanjena izloženost.	Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi treba pratiti kad god se istodobno primjenjuju induktori CYP3A4 te nakon prestanka njihove primjene.
Efavirenz, nevirapin	Nije bila ispitivana. Očekuje se smanjena izloženost.	
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije bila ispitivana. Očekuje se veliko smanjenje izloženosti.	Pripravci koji sadrže gospinu travu ne bi se trebali koristiti tijekom liječenja everolimusom

Tvari čije koncentracije u plazmi everolimus može promijeniti:

Oktreotid

Istodobna primjena everolimusa (10 mg dnevno) s depo oktreotidom povećala je C_{min} oktreotida omjerom geometrijskih sredina (everolimus/placebo) od 1,47 puta.

Ciklosporin

Certican je imao neznan klinički utjecaj na farmakokinetiku ciklosporina u bolesnika s bubrežnim i srčanim presatkom koji primaju ciklosporin u mikroemulziji.

Atorvastatin (CYP3A4 supstrat) i pravastatin (Pgp supstrat)

Primjena jednokratne doze Certicana u zdravih ispitanika, bilo s atorvastatinom ili pravastatinom, nije utjecala na farmakokinetiku atorvastatina, pravastatina i everolimusa, kao ni na ukupnu bioreaktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi u klinički značajnoj mjeri. Ovi se rezultati, međutim, ne mogu ekstrapolirati na ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze. Bolesnike se mora promatrati radi razvoja rabdomiolize i ostalih štetnih događaja opisanih u Sažetku opisa svojstava lijeka za inhibitore HMG-CoA reduktaze.

Oralni supstrati CYP3A4

Na temelju in vitro rezultata, sistemske koncentracije dobivene nakon oralnih dnevnih doza od 10 mg čine inhibiciju Pgp, CYP3A4 i CYP2D6 malo vjerojatnom. Međutim, inhibicija CYP3A4 i Pgp u crijevima ne može se isključiti. Ispitivanje interakcija kod zdravih ispitanika pokazalo je da je istodobna primjena oralne doze midazolama, osjetljive supstratne probe CYP3A4, i everolimusa dovela do 25%-tnog povećanja C_{max} -a midazolama te 30%-tnog povećanja AUC-a midazolama. Učinak je vjerojatno posljedica inhibicije intestinalnog CYP3A4, posredovane everolimusom. Stoga everolimus može utjecati na bioraspodjivu istodobno peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4. Međutim, ne očekuje se klinički značajan učinak na izloženost sistemski primjenjivanih supstrata CYP3A4. Ako se everolimus kombinira s peroralnom primjenom supstrata CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (npr. pimozidom, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, kinidinom ili derivatima ergot alkaloida), potrebna je kontrola bolesnika kako bi se pravodobno uočile nuspojave opisane u informacijama o lijeku za peroralno primijenjeni supstrat CYP3A4.

Cijepljenja

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor bolesnika na cjepivo te cijepljenje tijekom liječenja Certicanom može biti manje učinkovito. Potrebno je izbjegavati primjenu živih cjepiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci iz primjene Certicana u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala pojavu reproduktivne toksičnosti, uključujući embrio-fetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Certican se ne smije davati trudnicama, osim ukoliko moguća korist nadmašuje mogući rizik za fetus. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom primjene Certicana koriste učinkovite kontracepcijske metode, kao i do 8 tjedana nakon završetka liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se everolimus u majčino mlijeko u ljudi. U ispitivanjima na životinjama, uočeno je da everolimus i/ili njegovi metaboliti lako prelaze u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Stoga žene koje uzimaju Certican ne smiju dojit.

Plodnost

U literaturi su zabilježene reverzibilna azoospermija i oligospermija u bolesnika liječenih mTOR inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.3). Nije poznato može li everolimus uzrokovati neplodnost u bolesnika i bolesnica, međutim zabilježeni su slučajevi muške neplodnosti i sekundarne amenoreje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a) Sažetak sigurnosnog profila

Učestalosti niže navedenih nuspojava izvedene su iz analize incidencije događaja zabilježenih tijekom 12 mjeseci u multicentričnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima Certicana u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina (CNI) i kortikosteroidima u odraslih primatelja presađaka. U svim su ispitivanjima, osim u njih dva (presađivanje bubrega), postojale i skupine ispitanika koji su primali standardnu terapiju temeljenu na CNI-ju, bez Certicana. Kombinirana terapija Certicanom i ciklosporinom ispitivana je u pet ispitivanja u primatelja bubrežnog presatka s ukupno 2497 bolesnika (uključujući dva ispitivanja s kontrolnom skupinom koja nije primala Certican), te u tri ispitivanja u primatelja srčanog presatka s ukupno 1531 bolesnikom (ITT populacije, vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija Certicanom i takrolimusom ispitivana je u jednom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 719 primatelja jetrenog presatka (ITT populacija, vidjeti dio 5.1).

Najčešći su događaji bili: infekcije, anemija, hiperlipidemija, novonastala šećerna bolest, nesanica, glavobolja, hipertenzija, kašalj, konstipacija, mučnina, periferni edem, oštećeno zacjeljivanje (uključujući pleuralni i perikardijalni izljev).

Pojava štetnih događaja može ovisiti o režimu imunosupresivne terapije (odnosno stupnju i trajanju). U ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici koji su primali Certican u kombinaciji s ciklosporinom, porast serumskog kreatinina češće je zabilježen u bolesnika koji su uzimali Certican u kombinaciji s punom dozom ciklosporina u mikroemulziji nego u kontrolnim skupinama bolesnika. Ukupna incidencija štetnih događaja bila je niža kod sniženih doza ciklosporina u mikroemulziji (vidjeti dio 5.1).

Sigurnosni profil Certicana kada je primijenjen sa sniženom dozom ciklosporina bio je sličan opisanom u 3 ključna ispitivanja u kojima je primijenjena puna doza ciklosporina, osim što je porast serumskog kreatinina bio rjeđi, a srednja vrijednost i medijan serumskog kreatinina su bili niži, nego u ispitivanjima faze III.

b) Tablični sažetak nuspojava

Tablica 4 sadrži nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s Certicanom, a uočene su u kliničkim ispitivanjima faze III. Ako nije drugačije navedeno, ti su poremećaji utvrđeni povećanom incidencijom u ispitivanjima faze III u kojima su se uspoređivali bolesnici liječeni Certicanom s bolesnicima na režimu standardne terapije bez Certicana, ili jednakom incidencijom u slučaju da je događaj poznata nuspojava komparatora MPA u ispitivanjima presađivanja bubrega i srca (vidjeti dio 5.1). Osim gdje je to drugačije navedeno, profil nuspojava razmjerno je dosljedan u svim indikacijama za presađivanje. Sastavljen je prema standardnoj MedDRA klasifikaciji organa.

Nuspojave su navedene prema njihovoj učestalosti koja je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 4 Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s liječenjem Certicanom

Organski sustav	Incidencija	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcije (virusne, bakterijske, gljivične), infekcija gornjega dišnog sustava, infekcije donjega dišnog sustava i pluća (uključujući pneumoniju) ¹ , infekcije mokraćnih puteva ²
	Često	Sepsa, infekcija rane
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	Često	Zloćudni ili nespecificirani tumori, zloćudne i nespecificirane kožne novotvorine
	Manje često	Limfomi/posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaji (PTLD)

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Leukopenija, anemija/eritropenija, trombocitopenija ¹
	Često	Pancitopenija, trombotične mikroangiopatije (uključujući trombotičnu trombocitopeničnu purpuru/hemolitičko-uremijski sindrom)
Endokrini poremećaji	Manje često	Muški hipogonadizam (sniženi testosteron, povišen FSH i LH)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Hiperlipidemija (kolesterol i trigliceridi), novonastala šećerna bolest, hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Nesanica, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
Srčani poremećaji	Vrlo često	Perikardijalni izljev ³
	Često	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija, venski tromboembolijski događaji
	Često	Limfokela ⁴ , epistaksa, tromboza bubrežnog presatka
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Pleuralni izljev ¹ , kašalj ¹ , dispneja ¹
	Manje često	Intersticijska plućna bolest ⁵
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
	Često	Pankreatitis, stomatitis/ulceracije u ustima, orofaringealna bol
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Neinfektivni hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Angioedem ⁶ , akne, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mijalgija, artralgijska
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Proteinurija ² , nekroza bubrežnih tubula ⁷
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija, menstrualni poremećaj (uključujući amenoreju i menoragiju)
	Manje često	Ciste na jajnicima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Periferni edem, bol, oštećeno zacjeljivanje, pireksija
	Često	Incizijska kila
Pretrage	Često	Poremećene vrijednosti jetrenih enzima ⁸

¹ često kod presađivanja bubrega i jetre

² često kod presađivanja srca i jetre

³ često kod presađivanja srca

⁴ kod presađivanja bubrega i srca

⁵ pretraga za IPB temeljena na SMQ-u pokazala je učestalost IPB-a u kliničkim ispitivanjima. Ta opsežna pretraga uključivala je i slučajeve uzrokovane povezanim događajima, npr. infekcijama. Kategorija učestalosti navedena ovdje izvedena je iz medicinske revizije poznatih slučajeva.

⁶ pretežno kod bolesnika koji istodobno primaju ACE-inhibitore

⁷ kod presađivanja bubrega

⁸ povišeni γ -GT, AST, ALT

c) Opis odabranih nuspojava

Budući da su pretklinička toksikološka ispitivanja pokazala da everolimus može smanjiti spermatogenezu, neplodnost muškaraca mora se smatrati mogućim rizikom produljene terapije Certicanom. U literaturi su zabilježeni slučajevi reverzibilne azoospermije i oligospermije u bolesnika liječenih mTOR inhibitorima.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima je ukupno 3256 bolesnika koji su primali Certican u kombinaciji s drugim imunosupresivima bilo praćeno tijekom najmanje godinu dana, u ukupno 3,1% došlo je do razvoja zloćudnih bolesti, s time da je 1,0% razvilo zloćudne bolesti kože, a 0,60% limfom ili limfoproliferativne poremećaje.

U bolesnika koji su primali rapamicin i derivate, uključujući Certican, javili su se slučajevi intersticijske plućne bolesti, koji upućuju na intraparenhimalnu upalu pluća (pneumonitis) i/ili fibrozu neinfektivne etiologije, ponekad sa smrtnim ishodom. Stanje se uglavnom razrješuje nakon prekida primjene Certicana i/ili dodatkom glukokortikoida. No, zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

d) Nuspojave iz spontaniz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće su nuspojave izvedene iz iskustva nakon stavljanja Certicana u promet putem spontaniz izvješća o slučajevima i slučajeva iz literature. Budući da se te nuspojave prijavljuju dobrovoljno iz populacije neutvrđene veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, koja se stoga kategorizira kao nepoznata. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima iz MedDRA-e. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 5 Nuspojave iz spontaniz izvješća i literature (učestalost nepoznata)

Organski sustav	Incidencija	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Nedostatak željeza
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Leukocitoklastični vaskulitis, limfedem
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Nepoznato	Plućna alveolarna proteinoza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Eritroderma

Pedijatrijska populacija

Sigurnosne informacije u djece i adolescenata temelje se na 36-mjesečnim podacima u pedijatrijskih primatelja bubrežnog i 24-mjesečnim podacima u pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka (vidjeti dio 5.1).

Prijavlivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima na životinjama everolimus je pokazao niski potencijal za akutnu toksičnost. Nakon jednokratne oralne doze od 2000 mg/kg (granični test), nije zabilježena smrtnost ili teška toksičnost ni u miševa, ni u štakora.

Zabilježeno iskustvo s predoziranje u ljudi je vrlo ograničeno; poznat je jedan slučaj nehotečajnog uzimanja 1,5 mg everolimusa u dvogodišnjeg djeteta, pri čemu nisu opaženi nikakvi štetni događaji. Jednokratne doze do 25 mg primijenjene su bolesnicima s presatkom, uz prihvatljivu akutnu podnošljivost.

U svim slučajevima predoziranja potrebno je primijeniti opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi. ATK oznaka: L04AA18.

Mehanizam djelovanja

Everolimus, inhibitor signala proliferacije, sprječava odbacivanje alogenog presatka u glodavaca i nečovjekolikih primata, u modelima alogenog presađivanja. Everolimus iskazuje svoj imunosupresivni učinak inhibirajući proliferaciju, a time i klonalnu ekspanziju antigenom aktiviranih T limfocita, potaknutu interleukinima specifičnim za T limfocite, npr. interleukin-2 i interleukin-15. Everolimus inhibira unutarstanični signalni put koji se pokreće vezanjem ovih faktora rasta T limfocita na njihove odgovarajuće receptore, što normalno dovodi o stanične proliferacije. Blokiranje ovog signala everolimusom rezultira zastoje stanica u G1 stadiju staničnog ciklusa.

Na molekularnom nivou, everolimus stvara kompleks s citoplazmatskim proteinom FKBP-12. U prisutnosti everolimusa inhibirana je fosforilacija p70 S6 kinaze stimulirana faktorom rasta. Kako je fosforilacija p70 S6 kinaze pod kontrolom FRAP-a (naziva se i m-TOR), to upućuje da se kompleks everolimus-FKBP-12 veže na, odnosno interferira s funkcijom FRAP-a. FRAP je ključan regulacijski protein koji upravlja metabolizmom, rastom i proliferacijom stanica; onemogućavanje djelovanja FRAP-a objašnjava zastoj staničnog ciklusa koji izaziva everolimus.

Everolimus, prema tome, ima drugačiji način djelovanja od ciklosporina. U pretkliničkim modelima alogenog presađivanja, kombinacija everolimusa i ciklosporina bila je učinkovitija u usporedbi sa svakim spojem pojedinačno.

Učinak everolimusa nije ograničen samo na T limfocite. On inhibira proliferaciju hematopoetskih, kao i nehematopoetskih stanica općenito, stimuliranih faktorom rasta, kao što su glatke mišićne stanice stijenke krvnih žila. Ozljedom stanica endotela pokreće se proliferacija glatkih mišićnih stanica stijenke krvnih žila stimulirana faktorom rasta, koja dovodi do stvaranja novog sloja intime (neointime), što igra glavnu ulogu u patogenezi kroničnog odbacivanja. Pretkliničke studije s everolimusom su pokazale inhibiciju stvaranja neointime u modelu alogenog presađivanja aorte u štakora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Presađivanje bubrega

Certican je u fiksnim dozama od 1,5 mg/dan i 3 mg/dan, u kombinaciji sa standardnim dozama ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroidima, ispitivan u dvije studije faze III *s de novo* bubrežnim presatkom (B201 i B251) u odraslih. Za usporedbu je korišten mofetilmikofenolat (MMF) 1 g, podijeljen u dvije doze na dan. Primarni kompozitni ishodi ispitivanja bili su nedostatak djelotvornosti (biopsijom dokazano akutno odbacivanje, gubitak presatka, smrt ili nemogućnost praćenja bolesnika) tijekom 6 mjeseci, te gubitak presatka, smrt ili nemogućnost praćenja bolesnika tijekom 12 mjeseci. U ovim ispitivanjima, Certican je općenito bio neinferioran u odnosu na MMF. Incidencija biopsijom dokazanog akutnog odbacivanja tijekom 6 mjeseci u B201 studiji bila je 21,6% pri dozi Certicana od 1,5 mg/dan, 18,2% pri dozi Certicana od 3 mg/dan i 23,5% u skupini koja je primala MMF. U studiji B251, incidencije su bile 17,1% (Certican 1,5mg/dan), 20,1% (Certican 3 mg/dan) i 23,5% (MMF).

Smanjena funkcija alogenog presatka, uz povišen serumski kreatinin, bila je učestalija među ispitanicima koji su primali Certican u kombinaciji s punom dozom ciklosporina u mikroemulziji, u odnosu na bolesnike koji su primali MMF. Taj učinak ukazuje da Certican povećava nefrotoksičnost ciklosporina. Analiza koncentracije lijeka-farmakodinamike pokazala je da bubrežna funkcija nije bila oštećena sa smanjenom izloženošću ciklosporinu, dok se djelotvornost očuvala dokle god je najniža koncentracija everolimusa u krvi bila održana iznad 3 ng/ml. Ovaj koncept je naknadno potvrđen u dva daljnja ispitivanja faze III (A2306 i A2307, u kojima je uključeno 237 odnosno 256 bolesnika), u kojima se ispitivala djelotvornost i sigurnost Certicana u dozama od 1,5 mg i 3 mg na dan (početne doze; daljnje doziranje bilo je temeljeno na ciljnim najnižim koncentracijama ≥ 3 ng/ml), u kombinaciji sa smanjenom izloženošću ciklosporinu. U oba ispitivanja, očuvana je bubrežna funkcija bez kompromitiranja djelotvornosti. Međutim, u ovim ispitivanjima nije postojala skupina bez Certicana za usporedbu. Dovršeno je multicentrično, randomizirano, otvoreno, kontrolirano ispitivanje faze III, A2309, u kojem je 833 *de-novo* primatelja bubrežnog presatka bilo randomizirano na jedno od dvaju režima liječenja Certicanom, koja su se razlikovala po dozi, a koja su primijenjena u kombinaciji sa smanjenom dozom ciklosporina ili standardnim režimom liječenja natrijevim mikofenolatom (MPA) + ciklosporinom te su bili liječeni tijekom 12 mjeseci. Svi su bolesnici primili basiliksimab kao uvodnu terapiju prije presađivanja te na 4. dan nakon presađivanja. Steroidi su se davali po potrebi nakon presađivanja.

Početne doze u dvjema skupinama bolesnika na Certicanu bile su 1,5 mg/dan odnosno 3 mg/dan u dvije podijeljene doze, što je naknadno modificirano od 5. dana nadalje kako bi se održale ciljne najniže koncentracije everolimusa u krvi od 3-8 ng/ml odnosno 6-12 ng/ml. Doza natrijevog mikofenolata bila je 1,44 g/dan. Doze ciklosporina bile su prilagođene kako bi se održali ciljni rasponi najniže koncentracije u krvi kao što je prikazano u tablici 6. Stvarno izmjerene vrijednosti koncentracija everolimusa i ciklosporina u krvi (C_0 i C_2) su prikazane u tablici 7.

Iako je režim liječenja višom dozom Certicana bio jednako djelotvoran kao i režim s nižom dozom, sveukupna sigurnost bila je lošija pa se stoga ne preporučuje režim s višom dozom.

Preporučuje se režim liječenja nižom dozom Certicana (vidjeti dio 4.2).

Tablica 6 Ispitivanje A2309: Ciljni rasponi najniže koncentracije ciklosporina u krvi

Ciljni ciklosporin C_0 (ng/ml)	1. mjesec	2.-3. mjesec	4.-5. mjesec	6.-12. mjesec
Certican skupine	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA skupine	200-300	100-250	100-250	100-250

Tablica 7 Ispitivanje A2309: Izmjerene najniže koncentracije ciklosporina i everolimusa u krvi

Najniže koncentracije (ng/ml)	Certican skupine (niska doza ciklosporina)				MPA (standardni ciklosporin)	
	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
7. dan	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
1. mjesec	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
3. mjesec	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
6. mjesec	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
9. mjesec	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
12. mjesec	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Ciljna C_0 3-8)		(Ciljna C_0 6-12)			
7. dan	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
1 mjesec	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
3. mjesec	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
6. mjesec	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
9. mjesec	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
12. mjesec	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Brojke su srednje vrijednosti ± SD izmjerenih vrijednosti s C_0 = najniža koncentracija, C_2 = vrijednost 2 sata nakon primjene doze.

Primarni ishod djelotvornosti bio je kompozitna varijabla neuspješnih ishoda (biopsijom dokazano akutno odbacivanje, gubitak presatka, smrt ili nemogućnost praćenja bolesnika). Ishod je prikazan u tablici 8.

Tablica 8 Ispitivanje A2309: Kompozitni i pojedinačni ishod učinkovitosti nakon 6 i 12 mjeseci (incidencija u ITT populaciji)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 mj	12 mj	6 mj	12 mj	6 mj	12 mj
Kompozitni ishod (1 ^o kriterij)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Razlika % (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)	-	-
Pojedinačni ishodi (2 ^o kriteriji)						
Liječen BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Gubitak presatka	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Smrt	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Nemogućnost praćenja bolesnika	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombinirani ishodi (2 ^o kriteriji)						
Gubitak presatka / Smrt	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Gubitak presatka / Smrt / Nemogućnost praćenja bolesnika	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

mj = mjeseci, 1^o = primarno, 2^o = sekundarno, CI = interval pouzdanosti, granica neinferiornosti bila je 10%

Kompozitni ishod: biopsijom dokazano akutno odbacivanje (BPAR) koje je liječeno, gubitak presatka, smrt ili nemogućnost praćenja bolesnika

HALMED
10 - 10 - 2022
ODOBRENO

Promjene u bubrežnoj funkciji, prikazane vrijednostima brzine glomerularne filtracije (GFR, od engl. *glomerular filtration rate*) koje su izračunate MDRD formulom prikazane su u tablici 9.

Proteinurija je bila ocjenjivana prilikom redovitih kontrola, koristeći analizu proteina/kreatinina u mokraći putem test trakice (vidjeti tablicu 10). Pokazao se učinak koncentracije, koji dovodi u vezu razine proteinurije s najnižim koncentracijama everolimusa, naročito pri vrijednostima C_{min} iznad 8 ng/ml.

Štetni događaji koji su češće zabilježeni kod preporučenog režima liječenja Certicanom (s nižom dozom) nego u MPA kontrolnoj skupini uključeni su u tablicu 4. Niža učestalost virusnih infekcija zabilježena je u bolesnika liječenih Certicanom, prvenstveno zbog nižih stopa prijave slučajeva CMV infekcija (0,7% naspram 5,95%) i infekcija BK virusom (1,5% naspram 4,8%).

Tablica 9 Ispitivanje A2309: Bubrežna funkcija (GFR izračunato prema MDRD) nakon 12 mjeseci (ITT populacija)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
12-mjesečni srednji GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Razlika u srednjoj vrijednosti (everolimus - MPA) 95% CI	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	- -

Imputacija 12-mjesečnih vrijednosti GFR koje nedostaju: gubitak presatka = 0; smrt ili nemogućnost praćenja bolesnika za bubrežnu funkciju = LOCF1 (engl. *last-observation-carried-forward approach* 1: Završetak liječenja (do 12. mjeseca)).

MDRD: modifikacija prehrane kod bubrežne bolesti (od engl. *modification of diet in renal disease*)

Tablica 10 Ispitivanje A2309: Omjer proteina i kreatinina u mokraći

	Terapija	Kategorija proteinurije (mg/mmol)			
		normalna %(n) (<3,39)	blaga %(n) (3,39-<33,9)	subnephrotska %(n) (33,9-<339)	nephrotska %(n) (>339)
12. mjesec (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: ishod liječenja, od engl. *treatment endpoint* (vrijednost nakon 12. mjeseca ili "last observation carried forward")

Presadivanje srca

U studiji presađivanja srca faze III (B253) ispitivani su Certican 1,5 mg/dan i 3 mg/dan, u kombinaciji sa standardnom dozom ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroidima, u usporedbi s azatioprinom (AZA) 1-3 mg/kg/dan. Primarni kompozitni ishod ispitivanja bio je incidencija akutnog odbacivanja \geq ISHLT (od engl. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) stupnja 3A, akutno odbacivanje povezano s hemodinamskom kompromitiranošću, gubitak presatka, smrt bolesnika ili nemogućnost praćenja bolesnika tijekom 6., 12. i 24. mjeseca. Obje doze Certicana bile su superiorne u odnosu na AZA u 6., 12. i 24. mjesecu. Incidencija biopsijom dokazanog akutnog odbacivanja \geq ISHLT stupnja 3A, u 6. mjesecu bila je 27,8% u skupini s 1,5 mg/dan, 19% u skupini s 3 mg/dan, a 41,6% u AZA skupini ($p=0,003$ za 1,5 mg naspram kontrole; $<0,001$ za 3 mg naspram kontrole).

Prema podacima dobivenim intravaskularnim ultrazvukom koronarnih arterija, na podskupini ispitivane populacije, Certican se u obje doze pokazao statistički značajno učinkovitijim od AZA-e u prevenciji vaskulopatije alogenog presatka (definirano kao povećanje najveće debljine intime $\geq 0,5$ mm, u odnosu na početne vrijednosti, u barem jednom podudarnom presjeku automatizirane povratne sekvence), koja je važan faktor rizika za dugoročno odbacivanje presađenog organa.

Povišeni serumski kreatinin češće je uočen u ispitanika koji su koristili Certican u kombinaciji s punom dozom ciklosporina u mikroemulziji, nego u bolesnika liječenih AZA-om. Ovi rezultati ukazuju da Certican povećava nefrotoksičnost izazvanu ciklosporinom.

Studija A2411 bila je randomizirana otvorena studija u trajanju od 12 mjeseci koja je uspoređivala Certican u kombinaciji sa sniženim dozama ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroidima prema mofetilmikofenolatu (MMF) i standardnim dozama ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroidima u bolesnika s *de novo* srčanim presatkom. Certican je uveden s 1,5 mg/dan i doza je prilagođavana kako bi se održala ciljna najniža koncentracija everolimusa u krvi od 3-8 ng/ml. Doziranje MMF-a je započeto s 1500 mg podijeljeno u dvije doze na dan. Doze ciklosporina u mikroemulziji prilagođene su za sljedeće ciljne najniže koncentracije (ng/ml):

Tablica 11 Ciljne najniže koncentracije ciklosporina po mjesecu

Ciljna koncentracija ciklosporina C ₀	1. mjesec	2. mjesec	3.-4. mjesec	5.-6. mjesec	7.-12. mjesec
Certican skupina	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF skupina	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Stvarno izmjerene koncentracije u krvi prikazane su u tablici 12.

Tablica 12 A2411: Sažetak statističkih podataka za koncentracije* ciklosporina A (CsA) u krvi (srednja vrijednost \pm SD)

	Certican skupina (N=91)	MMF skupina (N=83)
Pregled	C₀	C₀
4. dan	154 \pm 71 n=79	155 \pm 96 n=74
1. mjesec	245 \pm 99 n=76	308 \pm 96 n=71
3. mjesec	199 \pm 96 n=70	256 \pm 73 n=70
6. mjesec	157 \pm 61 n=73	219 \pm 83 n=67
9. mjesec	133 \pm 67 n=72	187 \pm 58 n=64
12. mjesec	110 \pm 50 n=68	180 \pm 55 n=64

*: najniže koncentracije u punoj krvi (C₀)

Promjene u bubrežnoj funkciji su prikazane u tablici 13. Ishod djelotvornosti je prikazan u tablici 14.

Tablica 13 Ispitivanje A2411: Promjene u klirensu kreatinina tijekom studije (bolesnici s uparenim vrijednostima)

		Procijenjeni klirens kreatinina (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Početna srednja vrijednost	Vrijednost u vremenskoj točki	Razlika među skupinama

		(± SD)	Srednja vrijednost (± SD)	Srednja vrijednost (95% CI)
1. mjesec	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)
6. mjesec	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6, 2,9)
12. mjesec	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2, 7,5)

*uključuje bolesnike s početnim vrijednostima i vrijednostima tijekom posjete

Tablica 14 Ispitivanje A2411: Stope događaja djelotvornosti (incidencija u ITT populaciji)

Ishod djelotvornosti	Certican n=92	MMF n=84	Razlika u stopama događaja Srednja vrijednost (95% CI)
U 6. mjesecu			
Biopsijom dokazano akutno odbacivanje ≥ISHLT stupnja 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Kompozitni nedostatak djelotvornosti*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
U 12. mjesecu			
Biopsijom dokazano akutno odbacivanje ≥ISHLT stupnja 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Kompozitni nedostatak djelotvornosti*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Smrt ili gubitak presatka/ponovno presađivanje	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

*Kompozitni nedostatak djelotvornosti: bilo što od navedenog-akutno odbacivanje ≥stupnja 3A, akutno odbacivanje s hemodinamskom kompromitiranošću, gubitak presatka, smrt ili nemogućnost praćenja bolesnika.

Ispitivanje A2310 je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III kojim se dva režima Certicana/smanjene doze ciklosporina uspoređuju sa standardnim režimom mikofenolat mofetila (MMF)/ciklosporina kroz 24 mjeseca. Primjena indukcijske terapije bila je specifična za centre (bez indukcije ili basiliximab ili timoglobulin). Svi bolesnici primali su kortikosteroide.

Početne doze u skupinama koje su primale Certican bile su 1,5 mg/dan odnosno 3 mg/dan te su bile prilagođavane kako bi se postigle ciljne najniže koncentracije everolimusa u krvi od 3-8 ng/ml odnosno 6-12 ng/ml. Doza MMF-a bila je 3 g/dan. Doziranje ciklosporina ciljalo se na iste najniže koncentracije u krvi kao i u ispitivanju A2411. Koncentracije everolimusa i ciklosporina u krvi prikazane su u tablici 15.

Uključivanje u eksperimentalnu skupinu koja je primala višu dozu Certicana bilo je prijevremeno prekinuto zbog povećane stope smrtnih ishoda uslijed infekcije i srčanožilnih bolesti koji su se javili unutar prvih 90 dana nakon randomizacije.

Tablica 15 Ispitivanje A2310: Izmjerene najniže koncentracije ciklosporina (CsA) i everolimusa u krvi

Dan posjeta	Certican 1,5 mg/CsA u smanjenoj dozi N=279		MMF 3g/CsA u standardnoj dozi N=268
	everolimus (C ₀ ng/ml)	ciklosporin (C ₀ ng/ml)	
4. dan	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
1. mjesec	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)

3. mjesec	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
6. mjesec	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
9. mjesec	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
12. mjesec	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Brojevi predstavljaju srednju vrijednost (standardna devijacija) izmjerenih vrijednosti C_0 =najniža koncentracija

Ishod djelotvornosti nakon 12 mjeseci prikazan je u tablici 16.

Tablica 16 Ispitivanje A2310: Stope incidencije ishoda djelotvornosti prema skupinama ispitanika (ITT populacija – analiza nakon 12 mjeseci)

	Certican 1,5 mg N=279	MMF N=271
Ishodi djelotvornosti	n (%)	n (%)
Primarni: Kompozitni nedostatak djelotvornosti	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR povezan s HDC-om	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR ISHLT stupnja $\geq 3A$	63 (22,3)	67 (24,7)
- Smrt	22 (7,8)	13 (4,8)
- Gubitak presatka /ponovno presađivanje	4 (1,4)	5 (1,8)
- Nemogućnost praćenja ispitanika	9 (3,2)	10 (3,7)

Kompozitni nedostatak djelotvornosti: biopsijom potvrđene epizode akutnog odbacivanja (BPAR) ISHLT stupnja $\geq 3A$, akutno odbacivanje (AR) povezano s hemodinamskom kompromitiranošću (HDC), gubitak presatka/ponovno presađivanje, smrt ili nemogućnost praćenja ispitanika.

Viša stopa smrtnih slučajeva u skupini ispitanika koji su primali Certican u odnosu na skupinu koja je primala MMF bila je uglavnom posljedica povišene stope smrtnih slučajeva od infekcije u prva tri mjeseca među bolesnicima na Certicanu koji su primali indukcijsku terapiju timoglobulinom. Neravnoteža s obzirom na smrtno ishode unutar podskupine na terapiji timoglobulinom bila je osobito očita među bolesnicima hospitaliziranim prije presađivanja i s uređajima za potporu lijevom srcu (LVAD) (vidjeti dio 4.4).

Bubrežna funkcija tijekom ispitivanja A2310, procijenjena izračunatom brzinom glomerularne filtracije (GFR) uz pomoć formule MDRD, bila je nakon 12 mjeseci za 5,5 ml/min/1,73 m² (97,5% CI -10,9, -0,2) niža za skupinu koja je primala everolimus u dozi od 1,5 mg.

Takva razlika bila je uočena uglavnom u onim centrima gdje su srednje vrijednosti koncentracije ciklosporina bile slične kroz cijelo vrijeme ispitivanja u onih ispitanika koji su primali Certican i u onih ispitanika koji su randomizirani u kontrolnu skupinu. Takav nalaz naglašava važnost smanjenja koncentracija ciklosporina kad se taj lijek kombinira s everolimusom, u skladu s tablicom 17 (vidjeti također dio 4.2):

Tablica 17 Ciljne najniže koncentracije ciklosporina po mjesecu

Ciljna koncentracija ciklosporina C_0	1. mjesec	2. mjesec	3.-4. mjesec	5.-6. mjesec	7.-12. mjesec
Certican skupina	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF skupina	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Pored toga, razlika je uglavnom bila rezultat razlike nastale tijekom prvog mjeseca nakon presađivanja, kada su bolesnici još uvijek u nestabilnom hemodinamskom stanju, što je moglo utjecati na ispravnu analizu bubrežne funkcije. Nakon toga, smanjenje srednje vrijednosti GFR-a u razdoblju od 1. mjeseca do 12. mjeseca bilo je značajno manje u skupini liječenoj everolimusom nego u kontrolnoj skupini (-6,4 naspram 13,7 ml/min, p=0,002).

Proteinurija, definirana kao nalaz proteina u mokraći: koncentracije kreatinina izmjerene putem test trakice u uzorcima urina u pravilu su bile više u bolesnika koji su primali Certican. Subnephrotic vrijednosti bile su uočene u 22% bolesnika koji su primali Certican u usporedbi s 8,6% bolesnika koji su primali MMF. Bile su zabilježene i nephrotic koncentracije (0,8%), što se odnosi na po 2 bolesnika u svakoj skupini ispitanika (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave everolimusa u dozi od 1,5 mg zabilježene u ispitivanju A2310 bile su dosljedne s nuspojavama prikazanim u tablici 4. U bolesnika liječenih Certicanom bila je zabilježena niža stopa virusnih infekcija, što je u pravilu rezultat niže stope prijavljivanja infekcije CMV-a u usporedbi s MMF (7,2% naspram 19,4%).

Presadivanje jetre

U ispitivanju faze III u kojem su sudjelovali odrasli primatelji jetrenog presatka (H2304), bolesnicima je primjenjena smanjena izloženost takrolimusu i Certican u dozi od 1,0 mg dvaput na dan, s time da je početna doza Certicana uvedena 4 tjedna nakon presađivanja i uspoređivana je s izloženosti standardnoj dozi takrolimusa. Doza Certicana je bila prilagođena da bi se zadržale ciljne najniže koncentracije everolimusa u krvi od 3-8 ng/ml u skupini koja je bila na režimu Certican + smanjena izloženost takrolimusu. Doze takrolimusa bile su naknadno prilagođene da bi se postigle ciljne najniže koncentracije od 3-5 ng/ml tijekom 12 mjeseci u skupini koja je bila na režimu Certican + smanjena izloženost takrolimusu.

Samo je 2,6% sudionika ispitivanja H2304 bilo crne rase pa to ispitivanje daje samo ograničene podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Sveukupno, u analizi nakon 12 mjeseci, incidencija kompozitnog ishoda (tBPAR, gubitak presatka ili smrt) bila je niža u bolesnika koji su primali Certican + sniženi takrolimus (6,7%) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala takrolimus (9,7%) te su nakon 24 mjeseci zapaženi dosljedni rezultati (vidjeti tablicu 18).

Rezultati pojedinačnih sastavnica kompozitnog ishoda prikazani su u tablici 19.

Tablica 18 Ispitivanje H2304: Usporedba između liječenih skupina prema Kaplan-Meierovoj (KM) metodi izračuna stopa incidencije primarnih ishoda djelotvornosti (ITT populacija – analiza nakon 12 i 24 mjeseci)

Statistika	EVR+ sniženi TAC N=245		TAC kontrola N=243	
	12 mjeseci	24 mjeseca	12 mjeseci	24 mjeseca
Broj kompozitnih neuspjeha djelotvornosti (tBPAR, gubitak presatka ili smrt) od randomizacije do 24./12. mjeseca	16	24	23	29
KM procjena stope incidencije kompozitnog neuspjeha djelotvornosti (tBPAR*, gubitak presatka ili smrt) u 24./12. mjesecu	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Razlika u KM procjenama (naspram kontrole)	-3,0%	2,2%		
97,5% CI za razliku	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
P-vrijednost Z-test (EVR+sniženi TAC – kontrola = 0) (test da nema razlike)	0,230	0,452		
P-vrijednost* Z-test (EVR+sniženi TAC – kontrola $\geq 0,12$) (test neinferiornosti)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = liječena, biopsijom potvrđena epizoda akutnog odbacivanja (engl. *treated biopsy-proven acute rejection*)

Tablica 19 Ispitivanje H2304: Usporedba između liječenih skupina s obzirom na stope incidencije sekundarnih ishoda djelotvornosti (ITT populacija – analiza nakon 12 i 24 mjeseci)

Ishodi djelotvornosti	EVR/sniženi TAC N=245 n (%)	TAC kontrola N=243 n (%)	Razlika rizika (95% CI)	P- vrijednost*
Gubitak presatka				
12 mjeseci	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 mjeseci	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
Smrt				
12 mjeseci	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 mjeseci	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR¹				
12 mjeseci	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 mjeseci	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5- 0,9)	0,010
tBPAR²				
12 mjeseci	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 mjeseci	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

1. BPAR = biopsijom potvrđena epizoda akutnog odbacivanja; 2. tBPAR = liječena, biopsijom potvrđena epizoda akutnog odbacivanja

* Sve p-vrijednosti su za dvostrani test i uspoređene su s razinom značajnosti od 0,05.

Usporedba između liječenih skupina s obzirom na promjenu u eGFR-u (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] od trenutka randomizacije (30. dan) do 12. mjeseca i 24. mjeseca pokazala je superiornu bubrežnu funkciju za skupinu na režimu Certican + sniženi takrolimus (vidjeti tablicu 20).

Tablica 20 Ispitivanje H2304: Usporedba između liječenih skupina s obzirom na eGFR (MDRD 4) u 12. mjesecu (ITT populacija – analiza nakon 12 mjeseci i nakon 24 mjeseci)

Razlika naspram kontrole						
Liječenje	N	Srednja vrijednost LS (SE)	Srednja vrijednost LSM (SE)	97,5% CI	P-vrijednost (1)	P-vrijednost (2)
EVR+sniženi TAC						
12 mjeseci	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 mjeseci	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC kontrola						
12 mjeseci	243	-10,73 (1,54)				
24 mjeseci	243	-14,60 (1,54)				

Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (LSM), intervali pouzdanosti (CI) od 97,5% i p-vrijednosti su iz ANCOVA modela koji uključuje liječenje i HCV status kao čimbenike, a početnu vrijednost eGFR-a kao kovarijatu.

P-vrijednost (1): Test neinferiornosti s granicom neinferiornosti (NI) = -6 ml/min/1,73m², na jednostranoj razini od 0,0125.

P-vrijednost (2): Dvostrani test superiornosti s razinama od 0,025.

Pedijatrijska populacija

Certican se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s jetrenim i bubrežnim presatkom. Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Certican u pedijatrijskih bolesnika sa srčanim presatkom (vidjeti dio 4.2).

U pedijatrijskih primatelja alogenog bubrežnog presatka (u dobi od 1-18 godina; n=106), Certican je bio ocijenjen u 12-mjesečnom ispitivanju s dodatnim razdobljem praćenja od 24 mjeseca. Ovo multicentrično, radnomizirano, otvoreno ispitivanje s dvije paralelne skupine (1:1) ocjenjivalo je primjenu Certicana u kombinaciji sa sniženom dozom takrolimusa i prekidom primjene kortikosteroida 6 mjeseci nakon presađivanja, u usporedbi s mikofenolatmofetilom sa standardnom dozom takrolimusa. Nakon 12 mjeseci djelotvornost Certicana sa sniženom dozom takrolimusa i prekidom primjene steroida bila je usporediva s mikofenolatmofetilom sa standardnom dozom takrolimusa [9,6% (5/52) u usporedbi sa 5,6% (3/54)] za primarnu kompozitnu mjeru ishoda nedostatka djelotvornosti (engl. *composite efficacy failure* (CEF)) kao BPAR, gubitak presatka i smrt. Svi slučajevi bili su BPAR; nije bilo smrtnih slučajeva ili gubitka presatka. Nakon razdoblja praćenja od 36 mjeseci, CEF primarni ishod je bio sličan u obje skupine dok se liječeni BPAR javio u 5 bolesnika u svakoj skupini. Gubitak presatka bio je prijavljen kod jednog bolesnika (2,1%) u skupini koja je primala Certican sa sniženom dozom takrolimusa naspram dva bolesnika (3,8%) u skupini koja je primala mikofenolatmofetil sa standardnom dozom takrolimusa. Tijekom ispitivanja nisu prijavljene smrti. Ekstrapolacijom iz podataka o Certicanu u odraslih s bubrežnim presatkom na podatke iz ispitivanja Certicana u pedijatrijskih bolesnika i literature pokazalo se da je primarna kompozitna mjera ishoda djelotvornosti bila niža od one uočene u odraslih. Bubrežna funkcija izračunata procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) bila je usporediva između obje ispitivane skupine..

Ukupno je 35% (18/52) bolesnika u skupini koja je primala Certican u odnosu na 17% (9/54) u kontrolnoj skupini bilo povučeno iz ispitivane terapije zbog štetnih događaja/infekcija. Većina štetnih događaja/infekcija koje su dovele do preuranjenog prekida primjene ispitivanog lijeka su bili pojedinačni slučajevi i nisu bili prijavljeni u više od jednog bolesnika. U skupini koja je primala Certican sa sniženom dozom takrolimusa u dva bolesnika je prijavljena postransplantacijska limfoproliferativna bolest i u jednog bolesnika hepatocelularni karcinom.

U pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka (u dobi od 1 mjesec do 18 godina; n=56) koji su primili ili cjeloviti alogeni jetreni presadak ili tehnički modificirani alogeni jetreni presadak od preminulog ili živog darivatelja, Certican sa sniženom dozom takrolimusa ili ciklosporinom bio je ocijenjen u 24-mjesečnom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom. Neuspjeh u djelotvornosti bio je definiran kao mjera kompozitnog ishoda (tBPAR, gubitak presatka ili smrt tijekom 12 mjeseci). Od 56 bolesnika, u dva bolesnika je bila zadovoljena primarna kompozitna mjera ishoda neuspjeha u djelotvornosti ili neke od njenih komponenti. Nije bilo smrti ili gubitka presatka tijekom 24-mjesečnog liječenja. Poboljšanje funkcije bubrega, mjereno kroz povećanje srednje vrijednosti procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) od randomizacije do 12. mjeseca bilo je 6,3 ml/min/1,73m². Poboljšanje funkcije bubrega uočeno je također i nakon 24 mjeseca, s povećanjem srednje vrijednosti eGFR od 4,5 ml/min/1,73m² u odnosu na početnu vrijednost.

U pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka nije bilo opaženog negativnog učinka na rast ili spolno sazrijevanje. Međutim, identificirana su tri glavna sigurnosna pitanja u analizi sigurnosti u pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka u usporedbi s odraslima i objavljenom literaturom: visoke stope preuranjenog prekida primjene ispitivanog lijeka, ozbiljne infekcije koje su vodile do hospitalizacije i postransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (PTLD). Stope incidencije post-transplantacijskog limfoproliferativnog poremećaja u skupini djece od 2 - <18 godina, te osobito u EBV negativne djece mlađe od 2 godine, bile su više u usporedbi s odraslima i objavljenom literaturom. Na temelju podataka o sigurnosti, profil koristi/rizika ne ide u prilog preporukama za primjenu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršna koncentracija everolimusa javlja se 1-2 sata nakon peroralno primjenjene doze. Koncentracije everolimusa u krvi bolesnika s presatkom proporcionalne su dozama, u rasponu doza od 0,25 do 15 mg. Relativna bioraspodivnost tableta za oralnu suspenziju, u usporedbi s tabletama, iznosi 0,90 (90% CI 0,76-1,07), temeljeno na omjeru AUC-a.

Utjecaj hrane

C_{max} i AUC everolimusa smanjene su za 60% odnosno 16%, ako se tableta uzme s punomasnim obrokom. Kako bi se odstupanje minimaliziralo, Certican treba dosljedno uzimati sa ili bez obroka.

Distribucija

Omjer everolimusa u krvi i plazmi ovisan je o koncentraciji i kreće se od 17% do 73%, u rasponu od 5 do 5000 ng/ml. Vežanje na proteine plazme iznosi približno 74% u zdravih ispitanika i bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Volumen distribucije povezan s terminalnom fazom (V_z/F) u terapiji održavanja bolesnika s bubrežnim presatkom iznosi 342 ± 107 litara.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat za CYP3A4 i P-glikoprotein. Nakon peroralne primjene, on je glavni cirkulirajući spoj u ljudskoj krvi. Šest glavnih metabolita everolimusa uočeno je u ljudskoj krvi, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste konfiguracije i fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ti su metaboliti bili uočeni i u životinjskih vrsta korištenih u ispitivanjima toksičnosti i pokazala su otprilike 100 puta manje aktivnosti od samog everolimusa. Stoga se smatra da ishodišna tvar doprinosi većini cjelokupne farmakološke aktivnosti everolimusa.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze radioaktivno označenog everolimusa primijenjenog u bolesnika s presatkom koji primaju ciklosporin, većina (80%) radioaktivnosti pronađena je u stolici, dok se vrlo mala količina (5%) izlučila mokraćom. Ishodišni lijek nije otkriven ni u mokraći ni u stolici.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Farmakokinetika u bolesnika s bubrežnim i srčanim presatkom koji su primali everolimus dvaput na dan, istodobno s ciklosporinom u emulziji, je usporediva. Stanje dinamičke ravnoteže dosegnuto je do 4. dana, s 2 do 3 puta većom akumulacijom u krvnim koncentracijama, u usporedbi s izloženosti nakon prve doze. T_{max} se javlja 1 do 2 sata nakon doziranja. C_{max} prosječno iznosi $11,1 \pm 4,6$ odnosno $20,3 \pm 8,0$ ng/ml, dok AUC prosječno iznosi 75 ± 31 odnosno 131 ± 59 ng·h/ml, pri dozi od 0,75 odnosno 1,5 mg podijeljeno u dvije doze na dan. Najniže koncentracije u krvi (C_{min}) prije doziranja, prosječno iznose $4,1 \pm 2,1$ i $7,1 \pm 4,6$ ng/ml, pri dozi od 0,75 odnosno 1,5 mg podijeljeno u dvije doze na dan. Izloženost everolimusu ostaje stabilna tijekom prve godine nakon presađivanja. C_{min} značajno korelira s AUC, uz koeficijent korelacije između 0,86 i 0,94. Prema farmakokinetičkoj analizi populacije, oralni klirens (CL/F) iznosi 8,8 l/h (27% varijacije među bolesnicima), a središnji volumen distribucije (V_c/F) iznosi 110 l (36% varijacije među bolesnicima). Ostatna varijabilnost u koncentracijama u krvi iznosi 31%. Poluvrijeme eliminacije iznosi 28 ± 7 h.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

U 6 bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) AUC everolimusa bio je prosječno 1,6 puta veći nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U dvije neovisno ispitivane skupine od 8 i 9 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B), prosječni AUC everolimusa bio je 2,1 puta odnosno 3,3 puta veći, a u 6 bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) prosječni AUC everolimusa bio je 3,6 puta veći. Srednje poluvrijeme u bolesnika s blagim oštećenjem jetre bilo je 52 sata, u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre 59 sati, dok je u bolesnika s teškim oštećenjem jetre srednje poluvrijeme bilo 78 sati. Produljeno poluvrijeme odgađa trenutak postizanja stanja dinamičke ravnoteže koncentracija everolimusa u krvi.

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega nakon presađivanja (C_{Cr} raspon 11-107 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku everolimusa.

Pedijatrijska populacija

Četrnaest pedijatrijskih bolesnika s *de novo* bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 16 godina) primalo je Certican tablete za oralnu suspenziju pri početnoj dozi od 0,8 mg/m² (maksimalno 1,5 mg) dvaput na dan s ciklosporinom u mikroemulziji. Njihove su doze zatim bile individualizirane na temelju terapijskog praćenja lijeka kako bi se održale najniže koncentracije od ≥ 3 ng/ml prije doziranja. U stanju dinamičke ravnoteže najniža koncentracija everolimusa bila je $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} je bio $18,2 \pm 5,5$ ng/ml, a AUC je bio 118 ± 28 ng.h/ml, što je usporedivo s odraslim osobama koje primaju Certican ciljano prema sličnim najnižim koncentracijama prije doziranja. CL/F u stanju dinamičke ravnoteže bio je $7,1 \pm 1,7$ l/h/m², a poluvijek eliminacije bio je 30 ± 11 h u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici

U odraslih bolesnika (raspon ispitivane dobi 16-70 godina) procijenjeno je ograničeno smanjenje oralnog klirensa everolimusa za 0,33% po godini. Smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze.

Rasna pripadnost

Prema farmakokinetičkoj analizi populacije, oralni klirens (CL/F) je prosječno za 20% veći kod bolesnika crne rase s presatkom. Vidjeti dio 4.2.

Odnos između izloženosti i odgovora

Tijekom prvih 6 mjeseci nakon presađivanja, prosječna vrijednost najniže koncentracije everolimusa bila je povezana s incidencijom biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja te trombocitopenijom u bolesnika s bubrežnim i srčanim presatkom (vidjeti tablicu 21). U bolesnika s jetrenim presatkom odnos između prosječne vrijednosti najniže koncentracije everolimusa i incidencije biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja je manje jasno definiran. Nije uočena nikakva povezanost između povišene izloženosti everolimusu i štetnih događaja kao što je trombocitopenija (vidjeti tablicu 21).

Tablica 21 Odnos izloženosti i odgovora na everolimus u primatelja presatka

Presaćivanje bubrega:					
Najniža koncentracija (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 - 7,7	7,8 - 15,0
Bez odbacivanja	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocitopenija ($<100 \times 10^9/l$)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Presaćivanje srca:					
Najniža koncentracija (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 - 10,2	10,3 - 21,8
Bez odbacivanja	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocitopenija ($<75 \times 10^9/l$)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Presaćivanje jetre:					
Najniža koncentracija (ng/ml)	≤ 3	3-8		≥ 8	
Bez liječenog akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom	88%	98%		92%	
Trombocitopenija ($\leq 75 \times 10^9/l$)	35%	13%		18%	

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički profil sigurnosti everolimusa procijenjen je kod miševa, štakora, mini svinja, majmuna i kunića. Glavni ciljni organi bili su muški i ženski reproduktivni sustav (tubularna degeneracija sjemenika, smanjen sadržaj sperme u pasjemenicima te atrofija maternice) u nekoliko vrsta, dok su samo u štakora bili pluća (povećanje broja alveolarnih makrofaga) i oči (opaciteti na liniji prednjeg spoja leće). Manje promjene na bubrežima uočene su u štakora (egzacerbacija o dobi ovisnog lipofuscina u tubularnom epitelu) i miševa (egzacerbacija podležućih lezija). Nije bilo naznaka bubrežne toksičnosti u majmuna i mini svinja.

Čini se da se pri liječenju everolimusom pogoršavaju spontano javljajuće bolesti u podlozi (kronični miokarditis u štakora, infekcije Coxsackie virusom u plazmi i srcu u majmuna, infestacije kokcidijom u gastrointestinalnom traktu mini svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ovi nalazi su općenito

uočeni pri sistemskim koncentracijama izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad, uz iznimku u nalazima kod štakora, kod kojih se to javilo ispod koncentracije terapijske izloženosti, zbog visoke raspodjele u tkiva.

Ciklosporin u kombinaciji s everolimusom uzrokovao je višu sistemsku izloženost everolimusu i povećanu toksičnost. Nisu primijećeni novi ciljani organi u štakora. U majmuna su zabilježena krvarenja i arteritis u nekoliko organa.

U ispitivanju muške plodnosti u štakora, uočen je utjecaj na morfologiju sjemenika pri dozi od 0,5 mg/kg i više, a doza od 5 mg/kg, koja se nalazi unutar raspona terapijske izloženosti, dovela je do smanjene pokretljivosti i broja spermija, te nižih koncentracija testosterona u plazmi, što je uzrokovalo smanjenu plodnost u mužjaka. Postojali su dokazi da su ove promjene reverzibilne. Na plodnost ženki nije bilo utjecaja, ali everolimus je prolazio kroz placentu te bio toksičan za zametak. U štakora je everolimus pri sistemskoj izloženosti ispod terapijske izloženosti izazvao embrio-fetalnu toksičnost, što se očitovalo kao mortalitet i smanjena težina fetusa. Incidencija skeletnih odstupanja i malformacija pri dozama od 0,3 i 0,9 mg/kg (npr. rascjep prsne kosti) bila je povećana. U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom kasnih resorpcija.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su uključivala relevantne genotoksične ishode nisu ukazala na klastogenu ili mutagenu aktivnost. Primjena everolimusa u trajanju do 2 godine, do najviših doza koje su 8,6 i 0,3 puta veće od procijenjene kliničke izloženosti, nije ukazala na onkogeni potencijal u miševa, odnosno štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

butilhidroksitoluen (E321)
magnezijev stearat (E470 B)
laktoza hidrat
hipromeloza (tipa 2910)
krosповidon (tipa A)
laktoza, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/poliamid/aluminij/PVC blister.
Pakiranja sadrže 50/60/100/250 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37 b
10 000 Zagreb
Tel. +385 1 6274 220
Fax. +385 1 6274 255

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Certican 0,25 mg tablete: HR-H-809985014
Certican 0,5 mg tablete: HR-H-592546271
Certican 0,75 mg tablete: HR-H-941540378
Certican 1,0 mg tablete: HR-H-694937531

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.11.2014./ 22.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.05.2022.