

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Certican 0,1 mg dispergoituva tabletti  
Certican 0,25 mg dispergoituva tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 0,1 / 0,25 mg everolimuusia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1 / 2 mg laktoosimonohydraattia ja 72 / 179 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti

Dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai kellertäviä, marmorikuvioisia, pyöreitä, litteitä ja viistoreunaisia.

0,1 mg (halkaisija 7 mm): toisella puolella merkintä "1" ja toisella "NVR"

0,25 mg (halkaisija 9 mm): toisella puolella merkintä "JO" ja toisella "NVR"

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Munuaisen- ja sydämensiirto

Certican on tarkoitettu hylkimisen ehkäisyyn allogeenisen munuais- tai sydänsiirteiden saaneilla aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen Certicania tulee käyttää yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa.

##### Maksansiirto

Certican on tarkoitettu hylkimisen ehkäisemiseen maksasiirteiden saaneilla aikuisilla potilailla. Maksansiirron jälkeen Certicania tulee käyttää yhdessä takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Certican-hoito tulee aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta elinsiirron jälkeisestä immunosuppressiivisesta hoidosta ja joka voi seurata everolimuusin pitoisuuksia kokoveressä.

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Tavallisille munuais- ja sydänsiirtopotilaille suositettu aloitusannos on 0,75 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä siklosporiiniin annettuna mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen.

Maksansiirtopotilaille suositettu annos on 1,0 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä takrolimuusiin ja lääkitys aloitetaan noin 4 viikon kuluttua elinsiirrosta.

Certican-hoitoa saavien potilaiden annosta voidaan joutua muuttamaan veren lääkeainepitoisuuksien, siedettävyyden, yksilöllisen vasteen, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden muuttumisen ja kliinisen tilanteen perusteella. Annosta voidaan muuttaa 4–5 päivän välein (ks. *Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta*).

#### *Erityispotilasryhmät*

##### *Mustaihoiset potilaat*

Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys oli mustaihoisilla munuaisensiirtopotilailla merkittävästi suurempi kuin ei-mustaihoisilla potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Certican-annoksen tulee olla mustaihoisilla potilailla suurempi, jotta teho olisi sama kuin ei-mustaihoisilla potilailla (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä tehokkuus- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta mustaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia everolimuusin käytöstä.

##### *Pediatriset potilaat*

Riittämättömien tietojen vuoksi Certicania ei voida suositella munuaissirteen saaneille lapsille eikä nuorille (ks. kohta 5.1 ja 5.2), eikä annostuksesta voida antaa suositusta. Certicania ei pidä käyttää maksasiirteiden saaneille pediatrisille potilaille (ks. kohta 5.1).

##### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Yli 65-vuotiaista potilaista on rajallisesti kliinistä kokemusta. Tietojen rajallisuudesta huolimatta everolimuusin farmakokinetiikassa ei ole ilmeisiä eroja ≥ 65 - 70-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Everolimuusin jäännöspitoisuuksia (trough concentrations) veressä tulee seurata tarkasti potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annos tulee pienentää suunnilleen kahteen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A), suunnilleen puoleen normaaliannoksesta potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B), ja suunnilleen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh luokka C). Seuraavien annosmuutosten tulee perustua terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan (ks. kohta 5.2). Lähimpään tablettivahuuteen pyörätetyt pienennetyt annokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

**Taulukko 1 Certican-annoksen pienentäminen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta**

	Normaali maksan toiminta	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A)	Kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C)
Munuaisen- ja sydämensiirto	0,75 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,25 mg kahdesti vuorokaudessa
Maksansiirto	1 mg kahdesti vuorokaudessa	0,75 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa

##### Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta

Riittävän suorituskyvyn omaavia lääkkeen määritysmenetelmiä suositellaan käytettäväksi, kun tähdätään alhaisiin siklosporiiniin ja takrolimuusiin pitoisuuksiin. Certicanilla on kapea terapeuttinen indeksi, jonka takia annostusta voidaan joutua muuttamaan hoitovasteen säilyttämiseksi. Everolimuusin terapeuttisen pitoisuuden rutiiniseurantaa suositetaan. Altistus-tehokkuus- ja altistus-turvallisuusanalyysissä on havaittu,

että munuais-, sydän- ja maksasiirrepotilailla, joilla everolimuusin jäännöspitoisuus veressä on  $\geq 3,0$  ng/ml, koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyyden on pienempi kuin potilailla, joilla everolimuusin jäännöspitoisuus veressä on alle 3,0 ng/ml. Suositeltu terapeuttiläyksen yläraja on 8 ng/ml. Yli 12 ng/ml:n altistusta ei ole tutkittu. Nämä everolimuusin suositellut vaihteluvälit perustuvat kromatografiseen menetelmään.

Everolimuusin pitoisuuksien seuranta veressä on erityisen tärkeää maksan vajaatoimintapotilailla, kun samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP3A4-indusoria tai -estäjää, jos lääkemuotoa muutetaan, ja/tai jos siklosporiiniannosta pienennetään huomattavasti (ks. kohta 4.5). Everolimuusipitoisuudet saattavat olla hieman pienemmät dispergoituvan tabletin annon jälkeen.

Ihannetilanteessa Certican-annoksen muuttamisen tulee perustua jäännöspitoisuuksiin, jotka on mitattu  $>4-5$  vuorokautta edellisen annosmuutoksen jälkeen. Siklosporiinin ja everolimuusin välillä on yhteisvaikutus, jonka takia everolimuusipitoisuudet saattavat pienentyä jos siklosporiinialtistus pienenee huomattavasti (eli jäännöspitoisuus  $<50$  ng/ml).

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, jäännöspitoisuuksien pitää mielellään olla altistusvälillä 3-8 ng/ml, lähempänä välin ylärajaa.

Hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen tilannetta on seurattava 4-5 päivän välein kunnes kaksi jäännöspitoisuusmittausta ovat osoittaneet vakaat everolimuusipitoisuudet, sillä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisajat ovat pidentyneet, mikä puolestaan pidentää aikaa, joka kuluu vakaan tilan saavuttamiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosmuutosten pitää perustua everolimuusin vakaisiin minimipitoisuuksiin.

#### Siklosporiinin annossuositus munuaisensiirron yhteydessä

Certicania ei tule käyttää pitkäaikaisesti yhdessä täysien siklosporiiniannosten kanssa.

Siklosporiinialtistuksen pieneminen parantaa munuaisten toimintaa munuaissiirteiden saaneilla potilailla, joita hoidetaan Certicanilla. Tutkimuksen A2309 perusteella siklosporiiniannosta tulee pienentää välittömästi elinsiirron jälkeen seuraavien suositusten mukaisten kokoveren jäännöspitoisuusikkunoiden mukaan:

#### **Taulukko 2. Munuaisensiirto: siklosporiinin suositellut veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoite tasot**

<b>Siklosporiinin tavoitetaso C<sub>0</sub> (ng/ml)</b>	<b>Kuukausi 1</b>	<b>Kuukausi 2-3</b>	<b>Kuukausi 4-5</b>	<b>Kuukausi 6-12</b>
Certican-ryhmät	100-200	75-150	50-100	25-50

(Mitatut C<sub>0</sub>- ja C<sub>2</sub>-arvot löytyvät kohdasta 5.1).

Ennen kuin siklosporiinin annosta pienennetään tulee varmistua siitä, että everolimuusin jäännöspitoisuudet kokoveressä vakaassa tilassa ovat vähintään 3 ng/ml.

Tiedot Certicanin käytöstä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, kun siklosporiinin jäännöspitoisuudet ovat olleet alle 50 ng/ml tai kun ylläpitovaiheessa C<sub>2</sub> tasot ovat olleet alle 350 ng/ml, ovat rajalliset. Jos potilas ei siedä siklosporiiniannoksen pienentämistä, everolimuusin käytön jatkamista tulee harkita uudelleen.

#### Siklosporiinin annossuositus sydämensiirron yhteydessä

Ylläpitovaiheessa sydänsiirtopotilaiden siklosporiiniannosta tulee pienentää sietokyvyn mukaan munuaisten toiminnan parantamiseksi. Jos munuaisten toiminnan heikkeneminen on progressiivinen tai jos laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on  $< 60$  ml/min, hoitolinjoja tulisi arvioida uudelleen. Sydänsiirteiden saaneilla potilailla siklosporiinin annos voi perustua siklosporiinin jäännöspitoisuuksiin (trough levels) veressä. Ks. kohta 5.1 kokemukset alemmista veren siklosporiinipitoisuuksista.

Tiedot everolimuusin annostelusta sydänsirteen saaneilla potilailla silloin, kun siklosporiinin pitoisuudet ovat 50-100 ng/ml 12 kuukauden jälkeen, ovat kuitenkin rajalliset.

Ennen siklosporiiniannoksen pienentämistä on syytä varmistaa, että everolimuusin vakaan tilan jäännöspitoisuus veressä on vähintään 3 ng/ml.

#### Suosittelun takrolimuusiannos maksansiirron yhteydessä

Maksansiirtopotilaiden takrolimuusiannostusta on pienennettävä kalsineuriiniin liittyvän munuaistoksisuuden minimoimiseksi. Takrolimuusiannoksen pienentäminen on aloitettava noin 3 viikon kuluttua sen jälkeen, kun Certican on lisätty potilaan hoitoon. Pienentämisen tulee perustua tavoitteena oleviin takrolimuusin jäännöspitoisuuksiin ( $C_0$ ) veressä, joiden tulisi olla välillä 3-5 ng/ml. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa takrolimuusihoitoon täydelliseen lopettamiseen on liittynyt akuuttien hylkimisreaktioiden suurentunut riski.

Certicania ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa suurimmalla takrolimuusiannoksella.

#### Antotapa

Certican on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan suun kautta.

Certicanin vuorokausiannos tulee antaa suun kautta aina kahtena osa-annoksena ja johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2) samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion tai takrolimuusin kanssa (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta*).

Lisäohjeet, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Certican on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä everolimuusille, sirolimuusille tai jollekin valmisteen apuaineista.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Immunosuppression hoito

Kliinisissä tutkimuksissa Certicania on annettu samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion, basiliksimabin tai takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa. Certicanin käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu riittävästi.

Certicania ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on suuri immunologinen riski.

#### Yhdistelmä tymoglobuliini-induktion kanssa

Erityisen suureen varovaisuuteen on syytä, jos tymoglobuliini-induktiota (kanista peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia) käytetään yhdessä Certican-/siklosporiini-/steroidihoidon kanssa. Sydämensiirtopotilailla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus A2310, ks. kohta 5.1) vakavien infektioiden, mukaan lukien kuolemaan johtaneet infektiot, ilmaantuvuus oli suurempi elinsiirtoa seuraavien kolmen kuukauden aikana sellaisten potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet kanista peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia induktiohoitonaan.

#### Vakavat ja opportunistiset infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla, Certican mukaan lukien, on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläimen aiheuttama infektio). Näitä tiloja ovat muun muassa BK-viruksen yhteydessä esiintyvä nefropatia ja JC-viruksen yhteydessä esiintyvä progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Nämä infektiot liittyvät usein suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormaan ja ne voivat johtaa vakaviin tai henkeä uhkaaviin tiloihin, jotka lääkärin tulee huomioida

immunosuppressiivisten potilaiden erotusdiagnostiikassa, kun heidän munuaistoimintansa heikkenee tai heillä on neurologisia oireita. Kuolemaan johtaneita infektioita ja sepsistä on raportoitu Certican-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Certicanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, *Pneumocystis jiroveci (carinii)* keuhkokuumetta ja sytomegalovirusta (CMV) vastaan suositeltiin mikrobilääkeprofylaksia siirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla oli suurentunut riski saada opportunistisia infektioita.

#### Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin jäännöspitoisuuksien (C<sub>0</sub>) huolellista seuranta kokoveressä ja everolimuusin annoksen muuttamista suositetaan potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Koska everolimuusin puoliintumisaajat ovat pidemmät potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2), vaaditaan hoitoseuranta hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen, kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet.

#### Yhteisvaikutus suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa

Lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Certicania otetaan yhdistelmänä suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Jos Certicania otetaan suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, kinidiinin tai ergotalkaloidijohdannaisien kanssa), potilasta on seurattava suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin tuotetiedoissa kuvattujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

#### Yhteisvaikutus voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai -induktoreiden kanssa

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) ja -induktoreiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, karbamatsepiini, fenytoiini) kanssa ei suositeta, ellei hoidosta saatava hyöty ole sen aiheuttamaa riskiä suurempi.

Everolimuusin jäännöspitoisuuksien seuranta verestä suositetaan aina käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4-indusoreja tai -estäjiä ja kun niiden käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.5).

#### Lymfoomat ja muut maligniteetit

Potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien Certican, on suurentunut lymfoomien ja muiden (erityisesti ihon) maligniteettien riski (ks. kohta 4.8). Absoluuttinen riski näyttää liittyvän immunosuppression keston ja voimakkuuteen eikä minkään tietyn lääkevalmisteen käyttöön. Potilaita tulee seurata säännöllisesti ihokasvainten varalta ja neuvoa minimoimaan altistus UV-säteille ja auringonvalolle sekä käyttämään asianmukaista aurinkosuojaa.

#### Hyperlipidemia

Elinsiirtopotilailla Certicanin ja siklosporiinimikroemulsion tai takrolimuusin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Certican-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hyperlipidemian varalta ja tarvittaessa hoitaa lipidiarvoja alentavilla lääkkevalmisteilla ja asianmukaisilla ruokavalion muutoksilla (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on todettu hyperlipidemia, tulee riski-hyötysuhde arvioida ennen immunosuppressiivisen lääkityksen (mukaan lukien Certican) aloittamista. Vastaavasti jatkuvan Certican-hoidon riski-hyötysuhde tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia.

Potilaita, joille annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjää ja/tai fibraattia tulee seurata mahdollisen rابدomyolyyysin ja muiden haittavaikutusten kehittymisen varalta kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoissa kuvatulla tavalla (ks. kohta 4.5.)

#### Angioedeema

Certicanin käyttöön on liittynyt angioedeemaa. Useimpien ilmoitettujen tapausten kohdalla potilaat saivat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

### Everolimuusin ja kalsineuriinin estäjän aiheuttama munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintahäiriön riski kasvaa, kun Certicania käytetään samanaikaisesti suurimman siklosporiiniannoksen kanssa munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen. Siklosporiinin annosta on pienennettävä, kun sitä käytetään samanaikaisesti Certicanin kanssa, jotta vältetään munuaisten toimintahäiriöitä.

Asianmukaisia muutoksia immunosuppressiiviseen hoitoon, erityisesti siklosporiiniannoksen pienentämistä, tulee harkita potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla.

Maksansiirtotutkimuksen perusteella pienennetty takrolimuusialtistus yhdistettynä Certicanin käyttöön ei heikennä munuaisten toimintaa tavanomaiseen takrolimuusialtistukseen ilman Certicania verrattuna.

Munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta suositellaan kaikille potilaille. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan negatiivisesti munuaistoimintaan.

### Proteinuria

Certicanin ja kalsineuriinin estäjien samanaikaiseen käyttöön –siirteen saaneilla potilailla on liittynyt lisääntynyttä proteinuriaa. Riski kasvaa suuremmilla veren everolimuusipitoisuuksilla.

Munuaisensiirtopotilailla, joilla kalsineuriinin estäjä (CNI) sisältävän, immunosuppressanteilla toteutettavan ylläpitohoidon yhteydessä on esiintynyt lievää proteinuriaa, on todettu proteinurian pahenemista, kun kalsineuriinin estäjä on korvattu Certicanilla. Tilanteen on todettu korjaantuvan, kun Certican-hoito on lopetettu ja kalsineuriinin estäjän anto aloitettu uudelleen. Kalsineuriinin estäjästä Certicanin käyttöön siirtymisen turvallisuutta ja tehoa tällaisilla potilailla ei ole osoitettu. Certicania saavia potilaita on tarkkailtava proteinurian varalta.

### Munuaissirteiden tromboosit

Lisääntynyttä munuaisvaltimo - ja laskimotromboosien riskiä, joka voi johtaa munuaissirteiden menettämiseen, on raportoitu useimmiten 30 vuorokauden kuluessa munuaisensiirron jälkeen.

### Haavan paranemisen komplikaatiot

Kuten muutkin mTOR-estäjät, Certican voi heikentää paranemista ja siten lisätä siirtoleikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, kuten haavan avautumista, nesteiden kertymistä ja haavatulehduksia, jotka voivat vaatia kirurgisia lisätoimenpiteitä. Lymfoseele on yleisimmin raportoitu tällainen tapahtuma munuaissirteiden saajilla ja se vaikuttaa olevan yleisempi potilailla, joiden painoindeksi on suurempi. Sydän- ja keuhkopussin nestekertymän esiintyvyys on lisääntynyt sydänsiirtopotilailla ja arpiyrien esiintyvyys on lisääntynyt maksansiirtopotilailla.

### Tromboottinen mikroangiopatia / tromboottinen trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Certicanin ja kalsineuriinin estäjän samanaikainen anto voi lisätä kalsineuriinin estäjän aiheuttaman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän /tromboottisen trombosytopeenisen purppuran /tromboottisen mikroangiopatian riskiä.

### Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen. Immunosuppressanttihoitoon, everolimuusihoidon mukaan lukien, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

### Interstitiaalinen keuhkosairaus / ei-infektioperäinen keuhkokuume

Interstitiaalisen keuhkosairauden (interstitial lung disease, ILD) mahdollisuus tulee arvioida potilailla, joilla on tulehduksellisen keuhkokuumeen oireet, mutta joille ei saada vastetta antibiooteilla ja joiden kohdalta tulehdukselliset, neoplastiset ja ei-lääkkeestä johtuvat syyt on suljettu pois asianmukaisin tutkimuksin. Certicanin käytön yhteydessä on raportoitu interstitiaalisia keuhkosairaustapauksia, jotka yleensä paranevat

lääkityksen lopettamisen jälkeen kortikosteroidihoidolla tai ilman. Myös kuolemantapauksia on kuitenkin esiintynyt (ks. kohta 4.8).

#### Uuden diabetes mellituksen puhkeaminen

Certicanin on todettu lisäävän uuden diabetes mellituksen puhkeamisen riskiä elinsiirron jälkeen. Certican-hoitoa saavien potilaiden veren sokeriarvoja on seurattava huolellisesti.

#### Miehen hedelmättömyys

Kirjallisuudessa on raportoitu korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä. Koska prekliiniset toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että everolimuusi voi heikentää spermatogeneesiä, miehen hedelmättömyys on otettava huomioon pohdittaessa pitkäkestoisen Certican-hoidon mahdollisia riskejä.

#### Mahdollinen apuaineintoleranssi

Certican-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta maksassa ja jonkin verran suoliston limakalvoilla. Se on useita eri lääkeaineita elimistöstä poistavana pumppuna toimivan P-glykoproteiinin (PgP:n) substraatti. Siksi CYP3A4:ään ja/tai P-glykoproteiiniin vaikuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa imeytymiseen ja systeemisesti imeytyneen everolimuusin eliminaatioon. Voimakkaiden 3A4-estäjien ja –indusorien samanaikaista käyttöä ei suositeta. P-glykoproteiinin estäjät saattavat vähentää everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja suurentaa everolimuusin pitoisuutta veressä. *In vitro* everolimuusi oli CYP3A4:n kilpaileva estäjä sekä CYP2D6:n sekamuotoinen estäjä. Kaikki *in vivo*-yhteisvaikutustutkimukset tehtiin ilman siklosporiinin samanaikaista antoa.

**Taulukko 3 Muiden vaikuttavien aineiden vaikutukset everolimuusiin**

Vaikuttavat aineet yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC- /C <sub>max</sub> -arvojen muutos Geometrisen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksukset yhteiskäytölle
<b>Voimakkaat CYP3A4:n/PgP:n estäjät</b>		
<b>Ketokonatsoli</b>	AUC ↑15,3-kertaisesti (vaihteluväli: 11,2 - 22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1-kertaisesti (vaihteluväli: 2,6 - 7,0)	Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n/PgP:n estäjien kanssa ei suositella, elleivät yhteiskäytöstä saatavissa olevat edut ylitä siihen liittyviä riskejä.
<b>Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli</b>	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
<b>Telitromysiini, klaritromysiini</b>		
<b>Nefatsodoni</b>		
<b>Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri</b>		
<b>Kohtalaiset CYP3A4:n/PgP:n estäjät</b>		
<b>Erytromysiini</b>	AUC ↑4,4-kertaisesti (vaihteluväli: 2,0 - 12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-kertaisesti (vaihteluväli: 0,9 - 3,5)	Everolimuusin jäännöspitoisuuksia verestä on seurattava aina kun CYP3A4:n tai PgP:n estäjiä käytetään

<b>Imatinibi</b>	AUC ↑3,7-kertaisesti C <sub>max</sub> ↑2,2-kertaisesti	samanaikaisesti everolimuusin kanssa, sekä tällaisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen.  Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, jos kohtalaisten CYP3A4:n tai PgP:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää.
<b>Verapamiili</b>	AUC ↑3,5-kertaisesti (vaihteluväli: 2,2 - 6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-kertaisesti (vaihteluväli: 1,3 - 3,8)	
<b>Suun kautta otettava siklosporiini</b>	AUC ↑2,7-kertaisesti (vaihteluväli: 1,5 - 4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-kertaisesti (vaihteluväli: 1,3 - 2,6)	
<b>Flukonatsoli</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Diltiats e emi, nikardipiini</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Drone daroni</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Amprenaviiri, fosamprenaviiri</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	Kyseistä yhdistelmää olisi vältettävä.
<b>Greippimehu tai muut ruoka-aineet, jotka vaikuttavat CYP3A4:ään/PgP:hen</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).	
<b>Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4:n induktorit</b>		
<b>Rifampisiini</b>	AUC ↓63 % (vaihteluväli: 0 - 80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (vaihteluväli: 10 - 70 %)	Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa ei suositella, elleivät yhteiskäytöstä saatavissa olevat edut ylitä siihen liittyviä riskejä.
<b>Rifabutiini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Karbamats e piini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Fenytioini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Fenobarbitaali</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	Everolimuusin jäännöspitoisuuksia verestä on seurattava aina kun CYP3A4:n induktoreita käytetään samanaikaisesti everolimuusin kanssa, sekä tällaisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen.
<b>Efavirentsi, nevirapiini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei saa käyttää everolimuusihoidon aikana.

### Lääkeaineet, joiden pitoisuudet plasmassa saattavat muuttua everolimuusin vaikutuksesta

#### Oktreotidi

Everolimuusin (10 mg/vrk) samanaikainen käyttö pitkävaikutteisen oktreotidin kanssa suurensi oktreotidin C<sub>min</sub>-arvoa 1,47-kertaiseksi (geometrinen keskiarvo; everolimuusi/lumelääke).

#### Siklosporiini

Certicanilla oli vähäinen kliininen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan munuais- ja sydänsiirtopotilailla, jotka saivat siklosporiinimikroemulsiota.

#### Atorvastatiini (CYP3A4-substraatti) ja pravastatiini (PgP-substraatti)



Kerta-annos Certicania annettuna samanaikaisesti joko atorvastatiinin tai pravastatiinin kanssa ei terveillä vapaaehtoisilla vaikuttanut kliinisesti merkittävästi atorvastatiinin, pravastatiinin tai everolimuusin farmakokinetiikkaan eikä HMG-CoA-reduktaasin kokonaisbioreaktiivisuuteen plasmassa. Näitä tuloksia ei kuitenkaan voida yleistää muihin HMG-CoA-reduktaasin estäjiin.

Potilaita tulee seurata raskauden ja muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien valmisteyhteenvedoissa kuvattujen haittavaikutusten kehittymisen varalta.

#### Suun kautta otettavat CYP3A4-substraatit

*In vitro* -tulosten perusteella päivittäin suun kautta otettavin 10 mg:n annoksin saavutettavat systeemiset pitoisuudet eivät todennäköisesti estä P-gP:tä, CYP3A4:ää tai CYP2D6:tta. CYP3A4:n ja P-gP:n toiminnan estymistä suolistossa ei kuitenkaan voida pois sulkea. Terveillä vapaaehtoisilla tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että kun everolimuusin kanssa annettiin samanaikaisesti suun kautta annos midatsolaamia, herkkää CYP3A4-substraatin tunnistinta, midatsolaamin  $C_{max}$  suureni 25 % ja midatsolaamin AUC suureni 30 %. Vaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että everolimuusi estää suoliston CYP3A4:ä. Näin ollen everolimuusi voi vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti annettujen CYP3A4-substraattien biologiseen hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettujen CYP3A4-substraattien altistukseen ei kuitenkaan ole todennäköinen. Jos everolimuusia otetaan suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, kinidiinin tai ergotalkaloidijohdannain kanssa), potilasta on seurattava suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin tuotetiedoissa kuvattujen haittavaikutusten varalta.

#### Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen, ja Certican-hoidon aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Certicanin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien alkio/sikiötoksisuus (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Certicania ei tule antaa raskaana oleville naisille, ellei odotettavissa oleva hyöty ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi. Synnytysikäisiä naisia tulee neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää Certican-hoidon aikana ja 8 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö everolimuusi rintamaitoon ihmisellä. Eläintutkimuksissa everolimuusi ja/tai sen metaboliitit erittyivät suuressa määrin maitoon imettävillä rotilla. Siksi Certicania käyttävien naisten ei tule imettää.

#### Hedelmällisyys

Kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa on ilmennyt potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3). Ei tiedetä, missä määrin everolimuusi voi aiheuttaa hedelmättömyyttä mies- ja naispotilailla, mutta miesten hedelmättömyyttä ja sekundaarista amenorreaa on kuitenkin havaittu.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

### a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seuraavassa luettelossa esitettyjen haittavaikutusten esiintymistiheydet on saatu analyysistä, johon sisältyivät 12 kuukauden ajanjaksolta esiintyvyydet tapahtumille, jotka oli ilmoitettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa, joissa tutkittiin Certicania yhdistelmänä kalsineuriinin estäjien (CNI) ja kortikosteroidien kanssa siirteen saaneilla aikuisilla potilailla. Kahta tutkimusta lukuun ottamatta (munuaisensiirteen jälkeen) kaikissa tutkimuksissa oli mukana tavanomaisia kalsineuriinin estäjiin perustuvia hoitoaaroja, joissa ei käytetty Certicania. Certicania tutkittiin yhdessä siklosporiinin kanssa munuaisensiirtepotilailla viidessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 2 497 potilasta (mukaan lukien kaksi tutkimusta, joissa ei ollut kontrolliryhmää, jonka potilaat eivät saaneet Certicania), ja sydämensiirtepotilailla kolmessa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 531 potilasta (ITT-ryhmät; ks. kohta 5.1).

Certicanin ja takrolimuusin yhdistelmää tutkittiin yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui 719 maksansiirtepotilasta (ITT-ryhmä, ks. kohta 5.1).

Kaikista yleisimmät haittatapahtumat ovat olleet: infektiot, anemia, hyperlipidemia, diabetes mellituksen puhkeaminen, unettomuus, päänsärky, hypertensio, yskä, ummetus, pahoinvointi, perifeerinen ödeema, heikentynyt paraneminen (mukaan lukien nestekertymät keuhkoissa ja sydänpussissa).

Haittavaikutusten esiintyminen saattaa riippua immunosuppressiivisesta hoidosta (sen asteesta ja kestosta). Tutkimuksissa, joissa Certican oli annosteltu yhdessä siklosporiinin kanssa, seerumin kreatiniiniarvon kohoamista havaittiin verrokkeja useammin potilailla, jotka saivat Certicania yhdessä maksimaalisten siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli pienempi, kun siklosporiinimikroemulsion annosta pienennettiin (ks. kohta 5.1).

Pienennetyt siklosporiiniannokset kanssa annetun Certicanin turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin kolmessa avaintutkimuksessa (pivotal study), jossa siklosporiinia annettiin täysi annos, lukuun ottamatta että seerumin kreatiniinitason kohoaminen oli harvinaisempaa ja seerumin kreatiniinin keskiarvo ja mediaani olivat pienemmät kuin vaiheen III tutkimuksissa.

### b) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on esitetty vaiheen III Certican-tutkimuksissa lääkkeeseen mahdollisesti tai todennäköisesti liittyviksi raportoidut haittavaikutukset. Ellei muuta mainita, taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat sellaisia, joita vaiheen III tutkimuksissa ilmeni enemmän Certican-hoitoa saaneilla potilailla kuin ei-Certicania sisältävää standardihoitoa saaneilla potilailla, tai sellaisia, joita ilmeni saman verran Certicanilla kuin vertailuvalmisteella niissä tapauksissa, joissa kyseinen haittavaikutus oli munuais- ja sydänsiirtoa koskeneissa tutkimuksissa käytetyn vertailuvalmisteen tunnettu haittavaikutus (ks. kohta 5.1). Ellei muuta mainita, kyseisen haittavaikutuksen profiili on suunnilleen samanlainen kaikissa elinsiirtoindikaatioissa. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmän mukaan ryhmiteltyinä.

*Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).*

#### **Taulukko 4. Certicaniin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Hyvin yleiset	Infektiot (virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot), ylähengitystieinfektio, alempien hengitysteiden infektiot ja keuhkoinfektiot (mukaan lukien keuhkokuume) <sup>1</sup> , virtsatieinfektiot <sup>2</sup>
	Yleiset	Sepsis, haavainfektio

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleiset	Pahanlaatuiset tai luokittelemattomat kasvaimet, pahanlaatuiset ja luokittelemattomat ihokasvaimet
	Melko harvinaiset	Lymfoomat/lymfoproliferatiiviset häiriöt elinsiirron jälkeen (PTDL)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Leukopenia, anemia/erytropenia, trombositopenia <sup>1</sup>
	Yleiset	Pansytopenia, tromboottiset mikroangiopatiat (mukaan lukien tromboottinen trombositopeeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hypogonadismi miehillä (testosteronitason pieneneminen, FSH- ja LH-tason suureneminen)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Hyperlipidemia (kolesteroli ja triglyseridit), uuden diabeteksen puhkeaminen, hypokalemia
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unettomuus, ahdistuneisuus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
Sydän	Hyvin yleiset	Nesteen kertyminen sydänpussiin <sup>3</sup>
	Yleiset	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Kohonnut verenpaine, laskimotromboemboliset tapahtumat
	Yleiset	Lymfosele <sup>4</sup> , nenäverenvuoto, munuaissiirteen tromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Keuhkopussin nestekertymä <sup>1</sup> , yskä <sup>1</sup> , hengenahdistus <sup>1</sup>
	Melko harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) <sup>5</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Yleiset	Haimatulehdus, stomatiitti/suun haavauma, suunielukipu
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Hepatiitti, joka ei johdu infektiosta; keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Angio <sup>o</sup> deema <sup>6</sup> , akne, ihottumat
Luusto, lihakset ja ihonalainen kudos	Yleiset	Lihaskivut, nivelkivut
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	Proteinuria <sup>2</sup> , munuaistiehyiden nekroosi <sup>7</sup>
Sukuelimet ja rinnat	Yleiset	Erektiohäiriö, kuukautishäiriöt (mukaan luettuina amenorrea ja menorragia)
	Melko harvinaiset	Munasarjakysta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Raajojen turvotus, kipu, heikentynyt paraneminen, kuume
	Yleiset	Arpityrä
Tutkimukset	Yleiset	Poikkeavat maksaentsyymiarvot <sup>8</sup>

<sup>1</sup> Yleisiä maksan ja munuaisen siirron yhteydessä

<sup>2</sup> yleisiä sydämen- ja maksansiirtojen yhteydessä

<sup>3</sup> sydämensiirtojen yhteydessä <sup>4</sup> munuaisten ja sydämensiirtojen yhteydessä

<sup>5</sup> ILD:tä koskeva SMQ-haku (eli Standardised MedDRA Queries) osoitti ILD:n esiintyvyyden kliinisissä tutkimuksissa. Tämän laajan haun tuloksiin kuului myös ILD:hen läheisesti liittyvät tapaukset (esim. infektiota). Taulukossa annettu yleisyysluku perustuu tunnettujen tapauksien lääketieteelliseen arviointiin.

<sup>6</sup> Lähinnä ACE:n estäjiä samanaikaisesti saaneilla potilailla

<sup>7</sup> munuaisensiirron yhteydessä

<sup>8</sup>  $\gamma$ -GT-, ASAT- ja ALAT-arvojen kohoaminen

#### c) Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Koska prekliiniset toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että everolimuusi voi heikentää spermatogeneesiä, miehen hedelmättömyys on otettava huomioon pohdittaessa pitkäkestoisen Certican-hoidon mahdollisia riskejä. Kirjallisuudessa on raportoitu korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä.

Maligniteetteja kehittyi 3,1 %:lle potilaista, jotka saivat Certicania yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 3 256 potilaista ja joissa seuranta jatkui vähintään vuoden ajan. Ihon maligniteetteja kehittyi 1,0 %:lle ja lymfooma tai lymfoproliferatiivinen tauti 0,60 %:lle potilaista.

Keuhkojen intraparenkymaaliseen tulehdukseen (keuhkotulehdus) ja/tai etiologialtaan ei-tulehdukselliseen fibroosiin viittaavia interstitiaalisia keuhkosairautstapauksia on ilmennyt rapamysiiniä ja sen johdannaisia, mukaan lukien Certican, saaneilla potilailla. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Useimmiten tila palautui ennalleen Certican-lääkityksen lopettamisen jälkeen ja/tai kortikosteroidien lisäämisellä. Myös kuolemantapauksia on kuitenkin esiintynyt.

#### d) Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen spontaanisti raportoidut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutustiedot on koottu Certicanin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä tehdyistä spontaaniraporteista sekä kirjallisuudessa raportoiduista tapauksista. Koska nämä reaktiot on raportoitu vapaaehtoisesti ja tuntemattoman suuruudesta populaatiosta, näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida. Haittavaikutusten yleisyys on siksi luokiteltu tuntemattomaksi. Taulukossa luetellut haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien mukaan ja jokaisen luokan sisällä haittavaikutukset esitetään vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 5. Spontaaniraporteissa ja kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Verisuonisto	Tuntematon	Leukosytoklastinen vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Alveolaarinen proteinoosi
Iho ja ihonalainen kudus	Tuntematon	Erythroderma

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Eläintutkimuksissa everolimuusin akuutti toksisuus oli vähäistä. Letaliteettia ja vaikeaa toksisuutta ei havaittu suun kautta annettujen 2000 mg/kg:n kerta-annosten (rajakoe) jälkeen hiirillä ja rotilla.

Kokemukset yliannostuksesta ihmisellä ovat erittäin rajallisia. Yhdessä tapauksessa 2-vuotias lapsi otti vahingossa 1,5 mg everolimuusia, eikä haittavaikutuksia havaittu. Elinsiirtopotilaille on annettu jopa 25 mg:n kerta-annoksia, ja akuutti siedettävyys on pysynyt hyväksyttävällä tasolla.

Yleiset tukihoitotoimenpiteet tulee aloittaa kaikissa yliannostustapauksissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet. ATC-koodi: LO4A A 18.

#### Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on proliferaatiosignaalin estäjä, joka estää hylkimisreaktioita jrsijöiden ja kädellisten (ei ihmisen) allotransplantaatiomalleissa. Everolimuusin immunosuppressiivinen vaikutus perustuu siihen, että se estää antigeenien aktivoimien T-solujen jakautumista ja sen kautta kloonautumista, jota T-soluspesifiset interleukiinit (esim. interleukiini-2 ja interleukiini-15) stimuloivat. Everolimuusi estää solunsisäistä viestintäreittiä, joka käynnistyy, kun näiden T-solujen kasvutekijät kiinnittyvät reseptoreihinsa, ja joka normaalisti aiheuttaa solunjakautumisen. Everolimuusi salpaa tämän signaalin ja pysäyttää solukierron G<sub>1</sub>-vaiheessa.

Molekyylitasolla everolimuusi muodostaa kompleksin sytoplasman proteiinin FKBP-12:n kanssa. Everolimuusin läsnäollessa kasvutekijöiden stimuloima p70 S6-kinaasin fosforylaatio estyy. Koska FRAP (m-TOR) säätelee p70 S6 kinaasin fosforylaatiota, tämä havainto viittaa siihen, että everolimuusi-FKBP-12-kompleksi sitoutuu FRAP:iin ja siten häiritsee sen toimintaa. FRAP on avainproteiini, solun metabolian, kasvun ja monistumisen säätelyssä. Siten FRAP:n toiminnan esto selittää everolimuusin aiheuttaman solukierron pysähtymisen.

Everolimuusin vaikutustapa on siis erilainen kuin siklosporiinin. Prekliinisissä allotransplantaatiomalleissa everolimuusin ja siklosporiinin yhdistelmä oli tehokkaampi kuin kumpikaan lääke yksinään.

Everolimuusin vaikutus ei rajoitu T-soluihin. Se estää yleisesti kasvutekijöiden stimuloimaa hematopoeettisten ja ei-hematopoeettisten solujen (esim. verisuonten sileälihassolujen) monistumista. Endoteelisolujen vaurioituminen laukaisee kasvutekijöiden stimuloiman verisuonten sileälihassolujen proliferaation ja johtaa neointiman muodostumiseen. Tällä on keskeinen merkitys kroonisen hylkimisen patogeneesissä. Everolimuusilla tehdyt prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet neointiman muodostumisen eston rottien aortan allotransplantaatiomallissa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Munuaisensiirto*

Certicania tutkittiin kahdessa vaiheen III *de novo* munuaissiirteen saaneita aikuisia koskevassa tutkimuksessa (B201 ja B251), joissa sitä annettiin kiinteinä 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk annoksina yhdessä siklosporiinimikroemulsion standardiannosten ja kortikosteroidien kanssa. Vertailuvalmisteena käytettiin mykofenolaattimofetiilia (MMF) 1 g kahdesti vuorokaudessa. Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat olivat tehon menetys (koepalasta todettu akuutti hylkiminen, siirännäisen menetys, kuolema tai seurannan epäonnistuminen) 6 kuukauden kohdalla ja siirännäisen menetys, kuolema tai seurannan epäonnistuminen 12 kuukauden kohdalla. Näissä tutkimuksissa Certican ei ollut teholtaan heikompia kuin MMF. Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys oli B201-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla 21,6 % Certican-annoksella 1,5 mg/vrk, 18,2 % Certican-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä. B251-

tutkimuksessa esiintyvyys oli 17,1 % Certican-annoksella 1,5 mg/vrk, 20,1 % Certican-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä.

Siirteen toiminnan heikentymistä, johon liittyy seerumin kreatiniinin kohoamista havaittiin useammin potilailla, jotka käyttivät Certicania yhdessä maksimaalisten siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa, kuin MMF-potilailla. Tämän vaikutuksen uskotaan johtuvan siklosporiinin nefrotoksisuuden lisääntymisestä. Lääkeaineen pitoisuuden farmakodynaaminen analyysi osoitti, että munuaisen toiminta ei heikentynyt, kun siklosporiinialtistus pieneni samalla kun teho säilyi, kunhan everolimuusin jäännöspitoisuus veressä pysyi suurempana kuin 3 ng/ml. Tämä käsitys vahvistettiin myöhemmin kahdessa myöhemmässä vaiheen III tutkimuksessa (A2306, 237 potilasta ja A2307, 256 potilasta), joissa arvioitiin Certicanin tehoa ja turvallisuutta annostasolla 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk (aloitusannos, jatkoannostus halutun alimman pitoisuuden  $\geq 3$  ng/ml perusteella) yhdessä pienennetyn siklosporiinialtistuksen kanssa. Molemmissa tutkimuksissa munuaistoiminta säilytettiin tehoa heikentämättä. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut ei Certicanilla hoidettujen verrokkiryhmää.

Vaiheen III satunnaistettu, avoin, kontrolloitu monikeskustutkimus A2309 on päättynyt. Tutkimuksessa 833 *de novo* –munuaisensiirtopotilasta satunnaistettiin jompiaan kumpaan Certican-hoito-ohjelmaan, jotka erosivat toisistaan annostuksen suhteen ja joissa lääkkeeseen yhdistettiin pienennetty siklosporiiniannos tai tavanomaiseen hoitoon natrium mykofenolaatin(MPA) ja siklosporiinin yhdistelmällä ja potilaita hoidettiin 12 kuukauden ajan. Kaikki potilaat saivat alkohoitoa basiliksimabia ennen siirtoleikkausta ja päivänä 4 siirtoleikkauksen jälkeen. Steroideja annettiin leikkauksen jälkeen tarvittaessa.

Certican-ryhmien aloitusannokset olivat 1,5 mg/vrk tai 3,0 mg/vrk annettuna kahdesti vuorokaudessa. Annostusta muutettiin myöhemmin päivästä 5 alkaen siten, että everolimuusin veren jäännöspitoisuuden tavoitetasot 3-8 ng/ml tai 6-12 ng/ml säilyivät. Natrium mykofenolaatin annos oli 1,44 g/vrk. Siklosporiinin annostusta säädettiin siten, että veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot säilytettiin taulukon 6 mukaisesti. Everolimuusin ja siklosporiinin ( $C_0$  ja  $C_2$ ) todelliset, mitatut pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 7.

Vaikka Certicanin suurempi annos oli yhtä tehokas kuin pienempiannoksinen hoito, suuremman annoksen kokonaisturvallisuus oli huonompi ja siksi suuriannoksista hoito-ohjelmaa ei suositella. Pieniannoksista Certican-hoito-ohjelmaa suositellaan (ks. kohta 4.2).

**Taulukko 6. Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot**

Siklosporiinin tavoitetaso (ng/ml)	Kuukausi 1	Kuukausi 2-3	Kuukausi 4-5	Kuukausi 6-12
Certican-ryhmät	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA-ryhmä	200-300	100-250	100-250	100-250

**Taulukko 7. Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä**

Jäännös pitoisuudet (ng/ml)	Certican-ryhmät (pieniannoksinen siklosporiini)				MPA (tavanomainen siklosporiini)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	$C_0$	$C_2$	$C_0$	$C_2$	$C_0$	$C_2$
<b>Siklosporiini</b>						
Päivä 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Kuukausi 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Kuukausi 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Kuukausi 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Kuukausi 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Kuukausi 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
<b>Everolimuusi</b>	(Tavoite $C_0$ 3-8)		(Tavoite $C_0$ 6-12)			
Päivä 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8			-
Kuukausi 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9			-
Kuukausi 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6			-
Kuukausi 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1			-
Kuukausi 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6			-
Kuukausi 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5			-

Luvut ovat mitattujen arvojen keskiarvoja ± SD ja  $C_0$  = jäännöspitoisuus,  $C_2$  = 2 tuntia annon jälkeen mitattu arvo.

Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli yhdistetty hoidon epäonnistumisen muuttuja (koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (BPAR), siirteen menetys, kuolema tai kadonnut seurannasta (loss to follow-up)). Tulokset on esitetty taulukossa 8.

**Taulukko 8. Tutkimus A2309 Yhdistyt ja yksittäiset tehon päätemuuttujat 6 ja 12 kuukauden kohdalla (esiintyvyys ITT-populaatiossa)**

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 kk	12 kk	6 kk	12 kk	6 kk	12 kk
<b>Yhdistetyt pääte muuttajat</b> (1 <sup>o</sup> kriteeri)	<b>19,1</b> (53)	<b>25,3</b> (70)	<b>16,8</b> (47)	<b>21,5</b> (60)	<b>18,8</b> (52)	<b>24,2</b> (67)
Ero % ( <i>Certican</i> - <i>MPA</i> )	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>Yksittäiset pääte muuttajat</b> (2 <sup>o</sup> kriteerit)						
Hoidetut BPAR	<b>10,8</b> (30)	<b>16,2</b> (45)	<b>10,0</b> (28)	<b>13,3</b> (37)	<b>13,7</b> (38)	<b>17,0</b> (47)
Siirteen menetys	<b>4,0</b> (11)	<b>4,3</b> (12)	<b>3,9</b> (11)	<b>4,7</b> (13)	<b>2,9</b> (8)	<b>3,2</b> (9)
Kuolema	<b>2,2</b> (6)	<b>2,5</b> (7)	<b>1,8</b> (5)	<b>3,2</b> (9)	<b>1,1</b> (3)	<b>2,2</b> (6)
Kadonnut seurannasta	<b>3,6</b> (10)	<b>4,3</b> (12)	<b>2,5</b> (7)	<b>2,5</b> (7)	<b>1,8</b> (5)	<b>3,2</b> (9)
<b>Yhdistetyt pääte muuttajat</b> (2 <sup>o</sup> kriteerit)						
Siirteen menetys / Kuolema	<b>5,8</b> (16)	<b>6,5</b> (18)	<b>5,7</b> (16)	<b>7,5</b> (21)	<b>4,0</b> (11)	<b>5,4</b> (15)
Siirteen menetys / Kuolema / Kadonnut seurannasta	<b>9,4</b> (26)	<b>10,8</b> (30)	<b>8,2</b> (23)	<b>10,0</b> (28)	<b>5,8</b> (16)	<b>8,7</b> (24)

kk = kuukausi, 1<sup>o</sup> = ensisijainen, 2<sup>o</sup> = toissijainen, CI = luottamusväli, vähintään samanarvoisuus -marginaali oli 10 %  
Yhdistetty pääte muuttaja: hoidetut koepalasta todetut akuutit hylkimisreaktiot (BPAR), siirteen menetys, kuolema tai seurannasta katoaminen

Muutokset munuaisten toiminnassa glomerulusten suodatusnopeudesta (GFR) laskettuna käyttäen MDRD-kaavaa käyttäen on esitetty taulukossa 9.

Proteinuriaa arvioitiin suunnitelluilla tutkimuskäynneillä käyttäen virtsan proteiinien/kreaaniinin spot-analyysiä (ks. taulukko 10). Tällöin havaittiin pitoisuusvaikutus, joka osoitti proteinurian määrän ja everolimuusin jäännöspitoisuuksien välisen suhteen erityisesti 8 ng/ml suuremmilla C<sub>min</sub>-arvoilla.

Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin useammin suositeltua (pieniannoksista) Certican-hoito-ohjelmaa noudattavassa ryhmässä kuin MPA:ta saaneessa verrokkiryhmässä, on sisällytetty taulukkoon 4. Certican-ryhmässä ilmoitettiin harvemmin virusinfektioita, mikä pääasiassa johtui pienemmästä CMV-infektioiden (0,7 % vs. 5,95 % ja BK-virusinfektioiden (1,5 % vs. 4,8 %) määrästä.

**Taulukko 9. Tutkimus A2309: Munuaisten toiminta (MDRD-kaavalla laskettu GFR) 12 kuukauden kohdalla (ITT-populaatio)**



	<b>Certican 1,5 mg</b> N=277	<b>Certican 3,0 mg</b> N=279	<b>MPA 1,44 g</b> N=277
12 kk:n keskimääräinen GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	54,6	51,3	52,2
Keskiarvojen ero (everolimuusi - MPA) 95 % CI	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	- -

12 kuukauden GFR puuttuvien arvojen imputointi: siirteen menetys = 0; kuolema tai munuaistoiminnan seurannasta katoaminen = LOCF1 (last-observation-carried-forward lähestymistapa1: Hoidon päättyminen (12 kk asti).

MDRD: modification of diet in renal disease

#### Taulukko 10. Tutkimus A2309 Virtsan proteiinien ja kreatiniinin suhde

		<b>Proteinurian vaikeusaste (mg/mmol)</b>			
<b>Hoito</b>		<b>normaali</b> %(n) (<3,39)	<b>lievä</b> %(n) (3,39-<33,9)	<b>sub-nefroottinen</b> %(n) (33,9-<339)	<b>nefroottinen</b> %(n) (>339)
<b>Kuukausi 12 (TED)</b>	Certican 1,5 mg	<b>0,4</b> (1)	<b>64,2</b> (174)	<b>32,5</b> (88)	<b>3,0</b> (8)
	Certican 3 mg	<b>0,7</b> (2)	<b>59,2</b> (164)	<b>33,9</b> (94)	<b>5,8</b> (16)
	MPA 1,44 g	<b>1,8</b> (5)	<b>73,1</b> (198)	<b>20,7</b> (56)	<b>4,1</b> (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Hoidon päätetapahtuma (Kk:n 12 arvo tai last observation carried forward)

#### Sydämensiirto

Vaiheen III sydäntutkimuksessa (B253) verrattiin Certicania annostasolla 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk yhdessä standardiannoksen siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa atsatiopriiniin (AZA) annostasolla 1-3 mg/kg/vrk. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma koostui seuraavista: akuutin hylkimisen esiintyvyys  $\geq$ ISHLT aste 3A; akuutti hylkiminen, johon liittyy hemodynaaminen heikkeneminen, siirteen menetys, potilaan kuolema tai seurannan epäonnistuminen 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Molemmat Certican-annokset olivat tehokkaampia kuin AZA 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys ( $\geq$ ISHLT aste 3A) 6 kuukauden kohdalla oli 27,8 % ryhmässä, joka sai Certicania 1,5 mg vuorokaudessa, 19 % ryhmässä, joka sai Certicania 3 mg vuorokaudessa ja 41,6 % AZA-ryhmässä (p = 0,003 1,5 mg vs. verrokkiryhmä, <0,001 3 mg vs. verrokkiryhmä).

Tutkimushenkilöiden alaryhmässä sepelvaltimon intravaskulaaristen ultraäänitutkimuksen perusteella molemmat Certican-annokset olivat tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampia kuin AZA siirteen vaskulopatian (verisuonen sisäkalvon maksimaalisen paksuuden lisääntyminen  $\geq$  0.5 mm lähtötasosta vähintään yhdessä automaattisesti otetun sarjan kaltaistetussa leikkeessä) ehkäisyssä. Siirteen vaskulopatia on tärkeä riskitekijä, joka voi ajan mittaan johtaa siirteen menetykseen.

Potilailla, jotka käyttivät Certicania yhdessä täysien siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa, seerumin kreatiniinin kohoaminen oli yleisempää kuin AZA potilailla. Nämä tulokset osoittivat, että Certican lisää siklosporiinin indusoimaa munuaistoksisuutta.

Tutkimus A2411 oli satunnaistettu, 12 kuukautta kestävä, avoin tutkimus joka vertasi Certicania yhdistettynä alennettujen siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidiannosten kanssa mykofenolaatti mofetiliiniin (MMF) ja tavallisiin siklosporiini- ja kortikosteroidiannoksiin de-novo sydämensiirtopotilailla. Certicanin aloitusannos oli 1,5 mg/päivä ja annos sovitettiin jotta veren alimmat everolimuusi tavoitepitoisuudet pysyisi

3-8 ng/ml välisellä tasolla. MMF aloitettiin annoksella 1 500 mg kahdesti päivässä. Siklosporiinimikroemulsioannokset sovitettiin seuraaviin alimpiin tavoitepitoisuuksiin (ng/ml):

**Taulukko 11. Siklosporiinin jäännös pitoisuuksien tavoitearvot/kuukausi**

Siklosporiinin tavoite C <sub>0</sub>	1 kk	2 kk	3-4 kk	5-6 kk	7-12 kk
<b>Certican-ryhmä</b>	<b>200-350</b>	<b>150-250</b>	<b>100-200</b>	<b>75-150</b>	<b>50-100</b>
<b>MMF-ryhmä</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Todelliset mitatut pitoisuudet näkyvät taulukossa 12.

**Taulukko 12. Tutkimus A2411: Tilastollinen yhteenveto veren CsA-pitoisuuksista\* (keskiarvo ± SD)**

	<b>Certican-ryhmä (n=91)</b>	<b>MMF-ryhmä (n=83)</b>
<b>Käynti</b>	<b>C0</b>	<b>C0</b>
<b>Päivä 4</b>	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
<b>Kuukausi 1</b>	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
<b>Kuukausi 3</b>	199 ± 96* n=70	256 ± 73 n=70
<b>Kuukausi 6</b>	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
<b>Kuukausi 9</b>	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
<b>Kuukausi 12</b>	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

\* jäännöspitoisuudet kokoverestä (C<sub>0</sub>)

Muutokset munuaistoiminnassa näkyvät taulukossa 13. Tehon tulokset näkyvät taulukossa 14.

**Taulukko 13. Tutkimus A2411: Muutokset kreatiniinipuhdistumassa tutkimuksen aikana (potilaat, joilla oli parittaiset arvot)**

		<b>Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (Cockroft-Gault)* ml/min</b>		
		<b>Lähtöarvo keskiarvo (±SD)</b>	<b>Arvo mittausajankohtana keskiarvo (±SD)</b>	<b>Ero ryhmien välillä keskiarvo (95% luottamusväli)</b>
Kuukausi 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1; 3,4)
Kuukausi 6	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)
Kuukausi 12	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)

\* sisältäen potilaita joilla on arvoja sekä lähtöarvon että käynnin kohdalla

**Taulukko 14. Tutkimus A2411: Tehoon liittyvät tapahtumat (esiintyvyys ITT-populaatiossa)**

<b>Tehon päätte tapahtuma</b>	<b>Certican n=92</b>	<b>MMF n=84</b>	<b>Ero tapahtumien määrässä Keskiarvo (95% luottamusväli)</b>
<b>6 kuukauden kohdalla</b>			
Biopsialla osoitettu akuutti	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)

hyljintäreaktio $\geq$ ISHLT aste 3A			
Yhdistelmäteho ei saavutettu *	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
<b>12 kuukauden kohdalla</b>			
Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio $\geq$ ISHLT aste 3A	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Yhdistelmäteho ei saavutettu *	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)
Kuolema tai siirteen menetys/retransplantaatio	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

\* Yhdistelmäteho ei saavutettu: mikä tahansa seuraavista – akuutti hyljintäreaktio  $\geq$  aste 3A, akuutti hyljintäreaktio hemodynaaminen heikentymä, siirteen menetys, kuolema tai seurannan menetys.

Avoimessa, satunnaistetussa faasi III monikeskustutkimuksessa A2310 verrattiin kahta eri Certicanin ja tavallista alhaisemman siklosporiiniannoksen yhdistelmähoitoa mykofenolaattimofetiilin (MMF) ja siklosporiinin vakioyhdistelmähoitoon 24 kuukauden ajan. Induktioidon käyttö riippui tutkimuskeskuksesta (joko basiliksimabia, tymoglobuliinia tai ei induktiota lainkaan). Kaikki potilaat saivat lisäksi kortikosteroideja.

Certicania saaneiden ryhmissä aloitusannokset olivat 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk. Aloitusannoksia säädettiin tämän jälkeen siten, että saavutettiin ennalta asetetut tavoitepitoisuudet veressä (everolimuusin jäännöspitoisuuden tavoitearvot veressä olivat vastaavasti 3 - 8 ng/ml ja 6 - 12 ng/ml). Tutkimuksessa käytetty mykofenolaattimofetiiliannos (MMF) oli 3 g/vrk. Siklosporiinin osalta tavoiteltiin samaa jäännöspitoisuutta veressä kuin tutkimuksessa A2411. Everolimuusin ja siklosporiinin pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 15.

Potilaiden rekrytointi suuremman, kokeellisen Certican-annoksen ryhmään keskeytettiin ennenaikaisesti, sillä tässä ryhmässä potilaiden kuolemaan johtaneiden infektioiden ja kardiovaskulaaristen häiriöiden lukumäärät kasvoivat tavallista suuremmiksi satunnaistamisen jälkeisten ensimmäisten 90 päivän aikana.

#### Taulukko 15. Tutkimus A2310: Siklosporiinin (CsA) ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä

Käynnin ajankohta	1,5 mg Certican-valmistetta / tavallista pienempi annos siklosporiinia n = 279		3 g MMF / standardi-annos siklosporiinia n = 268
	everolimuusi (C <sub>0</sub> ng/ml)		siklosporiini (C <sub>0</sub> ng/ml)
Päivä 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
1. kk	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
3. kk	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
6. kk	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
9. kk	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
12. kk	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)
Luvut ovat mitattujen C <sub>0</sub> -arvojen (eli jäännöspitoisuuksien) keskiarvoja ( $\pm$ standardipoikkeama)			

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset 12 kuukauden kohdalla esitetään taulukossa 16.

#### Taulukko 16. Tutkimus A2310: Tehoa koskevien päätemuuttujien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin (ITT-populaatio – 12 kuukauden jälkeen tehty analyysi)

	Certican 1,5mg n = 279 n (%)	MMF n = 271 n (%)
Tehoa koskevat päätemuuttujat		

	<b>Certican 1,5mg</b> <b>n = 279</b> n (%)	<b>MMF</b> <b>n = 271</b> n (%)
Tehoa koskevat päätemuuttujat		
Ensisijainen muuttuja: Hoitotehon epäonnistuminen, yhdistetty päätemuuttuja	99 (35,1)	91 (33,6)
- hemodynamiikan heikkenemiseen liittyvä akuutti hyljintäreaktio	11 (3,9)	7 (2,6)
- biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio; ISHLT:n aste $\geq 3A$	63 (22,3)	67 (24,7)
- kuolema	22 (7,8)	13 (4,8)
- siirteen menetys/retransplantaatio	4 (1,4)	5 (1,8)
- potilas kadonnut seurannasta	9 (3,2)	10 (3,7)

Hoitotehon epäonnistuminen, yhdistetty päätemuuttuja sisältää seuraavat: biopsialla osoitetut akuutit hyljintäreaktiot (ISHLT:n aste  $\geq 3A$ ), hemodynamiikan heikkenemiseen liittyvät akuutit hyljintäreaktiot, siirteen menetykset/retransplantaatiot, kuolemantapaukset sekä seurannasta kadonneet potilaat.

Certican-ryhmän korkeampi kuolleisuusluku verrattuna MMF-ryhmään johtui pääosin kuolemaan johtaneiden infektioiden suuremmasta ilmaantuvuudesta ensimmäisten kolmen kuukauden aikana elinsiirrosta sellaisilla Certican-ryhmän potilailla, jotka olivat saaneet tymoglobuliini-induktiohoitoa. Kuolemaan johtaneiden tapahtumien osuus tymoglobuliinia saaneiden potilaiden keskuudessa oli erityisen huomattava sellaisten potilaiden kohdalla, jotka olivat sairaalahoidossa ennen elinsiirtoa ja joilla oli vasemman kammion apupumppu (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminta (arvioituna MDRD-kaavalla lasketun glomerulusten suodatusnopeuden avulla) tutkimuksen A2310 aikana oli 5,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (97,5 %:n luottamusväli: -10,9 - -0,2) alhaisempi 1,5 mg everolimuusia saaneiden ryhmässä kuin MMF-ryhmässä tutkimuskuukautena 12.

Tätä eroa nähtiin pääosin sellaisissa tutkimuskeskuksissa, joissa Certicania saavien potilaiden keskimääräisiä siklosporiinitasoa pidettiin samansuuruisina koko tutkimuksen ajan, sekä potilailla, jotka oli satunnaistettu vertailuryhmään. Tämä löydös osoittaa, miten tärkeää siklosporiinitasojen alentaminen on, jos lääkettä käytetään yhdessä everolimuusin kanssa. Ohjeet siklosporiinitasojen alentamiseksi on annettu taulukossa 17 (ks. lisäksi kohta 4.2):

#### **Taulukko 17. Siklosporiinin jäännöspitoisuuksien tavoitearvot/kuukausi**

<b>Alimman siklosporiinitason (C<sub>0</sub>) tavoitearvo</b>	1. kk	2. kk	3. - 4. kk	5. - 6. kk	7. - 12. kk
<b>Certican-ryhmä</b>	<b>200 - 350</b>	<b>150 - 250</b>	<b>100 - 200</b>	<b>75 - 150</b>	<b>50 - 100</b>
<b>MMF-ryhmä</b>	200 - 350	200 - 350	200 - 300	150 - 250	100 - 250

Lisäksi erot johtuivat pääosin ensimmäisen elinsiirron jälkeisen kuukauden aikana kehittyneestä erosta. Tässä vaiheessa potilaiden hemodynaaminen tila on edelleen epävakaa, mikä mahdollisesti vääristää munuaisten toiminnan analyysiä. Tämän jälkeen keskimääräisen glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen kuukaudesta 1 kuukauteen 12 saakka oli merkittävästi pienempi everolimuusia saaneilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin (-6,4 vs. -13,7 ml/min; p = 0,002).

Proteinuria, mitattuna virtsan kertänäytteistä ja ilmaistuna virtsan proteiini:kreatiniini tasoina, oli yleisesti ottaen suurempaa Certican-ryhmässä. Sub-nefrootisia arvoja todettiin 22 %:lla Certicania saaneista potilaista ja 8,6 %:lla MMF-hoitoa saaneista. Nefrootisia arvoja raportoitiin myös (0,8 %:lla) kahdella potilaalla molemmissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksen A2310 everolimuusiryhmän (annos: 1,5 mg) haittavaikutukset vastasivat taulukossa 1 esitettyjä haittavaikutuksia. Virusinfektioita raportoitiin vähemmän Certicania saaneilla potilailla verrattuna MMF-hoitoa saaneisiin potilaisiin, mikä pääosin johtui alhaisemmasta raportoitujen CMV-infektioiden määrästä (7,2 % vs. 19,4 %).

### Maksansiirto

Vaiheen III maksansiirtotutkimuksessa (H2304) aikuispotilaille annettiin pienennettyä takrolimuusialtistusta ja 1,0 mg Certicania kahdesti vuorokaudessa. Certican aloitettiin aloitusannoksella 4 viikon kuluttua maksansiirrosta, ja verrokina tutkimuksessa oli tavanomainen takrolimuusialtistus. Certican-annosta muutettiin siten, että everolimuusin jäännöspitoisuudet veressä pysyivät tavoitevälillä 3-8 ng/ml siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusi-annosta. Seuraavaksi takrolimuusiannoksia muutettiin siten, että jäännöspitoisuudet pysyivät 12 kuukauden ajan tavoitevälillä 3-5 ng/ml siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusi-annosta.

Ainoastaan 2,6 % tutkimushenkilöistä H2304- tutkimuksessa olivat tummaihoisia, joten tämä tutkimus tarjoaa rajatusti tietoa tehosta ja turvallisuudesta tässä väestöryhmässä (ks. kohta 4.2).

Kaiken kaikkiaan 12 kuukauden analyysissä yhdistetyn päätemuuttujan (hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (tBPAR), siirrännäisen menetys tai kuolema) esiintyvyys oli pienempi siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusi (6,7 %), kuin pelkkää takrolimuusi saaneiden hoitohaarassa (9,7 %). Myös 24 kuukauden tulokset olivat yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa (ks. taulukko 18).

Yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisten osatekijöiden tulokset on esitetty taulukossa 19.

**Taulukko 18. Tutkimus H2304: Hoitoryhmien ensisijaisten tehon päätemuuttujien Kaplan-Meier- (KM-) ilmaantuvuuslukujen vertailu (ITT-populaatio - 12 ja 24 kuukauden analyysi)**

Tilastoitava tieto	EVR ja vähennetty TAC N = 245		TAC-vertailu N = 243	
	12 kuukautta	24 kuukautta	12 kuukautta	24 kuukautta
Yhdistettyjen tehoon liittyvien epäonnistumisten (tBPAR, siirrännäisen menetys tai kuolema) määrä satunnaistamisesta kuukauteen 24/12 asti	16	24	23	29
KM-arvio yhdistettyjen tehoon liittyvien epäonnistumisten (tBPAR, siirrännäisen menetys tai kuolema) ilmaantuvuusluvusta kuukautena 24/12	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
KM-arvioiden ero (verrokkiin nähden)	-3,0 %	2,2 %		
97,5 %:n luottamusväli erolle	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
p-arvo, Z-koe (EVR ja vähennetty TAC – verrokki = 0 (ei eroa –koe)	0,230	0,452		
p-arvo*, Z-koe (EVR ja vähennetty TAC – verrokki ≥ 0,12) (non-inferiority-testi)	<0,001	<0,001		

\*tBPAR = hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio

**Taulukko 19. Tutkimus H2304: Hoitoryhmien toissijaisien tehon pääte muuttujien ilmaantuvuuslukujen vertailu (ITT-populaatio - 12 kuukauden ja 24 kuukauden analyysi)**

Tehon pääte muuttujat	EVR / vähennetty TAC N = 245 n (%)	TAC-vertailu N = 243 n (%)	Riskiero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo*
<b>Siirännäisen menetys</b>				
12 kuukautta	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 kuukautta	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2; 4,7)	0,661
<b>Kuolema</b>				
12 kuukautta	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 kuukautta	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7; 5,2)	0,701
<b>BPAR<sup>1</sup></b>				
12 kuukautta	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 kuukautta	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2 % (-3,5; -0,9)	0,010
<b>tBPAR<sup>2</sup></b>				
12 kuukautta	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 kuukautta	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio; 2. tBPAR = hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio

\* Kaikki p-arvot ovat kaksitahoiselle testille ja niitä verrattiin merkitsevyystasoon 0,05.

Hoitoryhmien vertailu glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) (MDRD4) [ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>] suhteen satunnaistamisajankohdasta (päivästä 30) kuukauteen 12 ja 24 asti osoitti selvästi paremman munuaisten toiminnan hoitohaarassa, jossa käytettiin Certicania ja vähennettyä takrolimuusia (ks. taulukko 20).

**Taulukko 20. Tutkimus H2304: Hoitoryhmien vertailu glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) (MDRD4) suhteen 12 kuukauden kuluttua (ITT-populaatio - 12 kuukauden ja 24 kuukauden analyysi)**

Ero verrokkiin nähden						
Hoito	N	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	97,5 %:n luottamusväli	p-arvo (1)	p-arvo (2)
EVR ja vähennetty TAC						
12 kuukautta	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	< 0,001	< 0,001
24 kuukautta	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	< 0,0001	0,0018
TAC-verrokki						
12 kuukautta	243	-10,73 (1,54)				
24 kuukautta	243	-14,60 (1,54)				

Pienimmän neliösumman keskiarvot, 97,5 %:n luottamusvälit ja p-arvot on saatu kovarianssimallista (ANCOVA), joka sisältää hoidon ja HCV-tilan tekijöinä ja lähtötason glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) kovarianssina.

p-arvo (1): non-inferiority-koe NI-marginaalilla = -6 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, yksitahoisella tasolla 0,0125.

p-arvo (2): paremmuudesta kaksitahoisilla tasoilla 0,025.

*Pediatriset potilaat*

Riittämättömien tietojen vuoksi Certicania ei voida suositella munuaissirteen saaneille lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2). Certicania ei pidä käyttää maksasiirteiden saaneille pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### Munuaisensiirto

Certicania tutkittiin 12 kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, avoimessa, kahdella rinnakkaisryhmällä (1:1) toteutetussa monikeskustutkimuksessa allogeenisen munuaissirteiden saaneilla pediatriisilla potilailla (1–18-vuotiailla; n = 30). Tutkimuksessa arvioitiin Certicanin käyttöä yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen ja kortikosteroidihoidon lopetuksen kanssa 6 kuukauden kuluttua siirrosta verrattuna mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmään. Yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen ja steroidihoidon lopetuksen kanssa annetun Certicanin teho (13,3 %, 2/15) oli verrattavissa mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmään (6,7 %, 1/15) ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan osalta, joka oli hoidon epäonnistuminen eli koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio, siirteiden menetys tai kuolema. Kuolemia tai siirteiden menetyksiä ei todettu. Certicania munuaissirron jälkeen saaneiden aikuisten tietojen ekstrapolointi pediatriisiin tutkimustietoihin ja kirjallisuudesta saadut tiedot osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan arvo oli pienempi kuin aikuisilla oli todettu. Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR:n) mukaan laskettu munuaisten toimintakyky oli numeerisesti parempi Certicania saaneilla kuin mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmää saaneilla. Ryhmien välillä todettu keskimääräinen eGFR:n ero satunnaistamisesta 12 kuukauteen oli 7,2 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>.

Certican-ryhmässä yhteensä 6 potilasta 15 potilaasta ja vertailuryhmässä 1 potilas 15 potilaasta lopetti tutkimuslääkkeen käytön. Syitä tutkimuslääkkeen käytön lopettamiseen Certican-ryhmässä olivat: 1 aftainen suutulehdus, 1 elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (PTLD), 1 veren kohonnut triglyseridiarvot, 1 hylkimisreaktio, 1 tutkimuksesta vetäytyminen, 1 hallinnollinen syy; vertailuryhmässä: 1 lisääntynyt kreatiniini- tai takrolimuusitoksisuus. Tämä vaikuttaa mahdollisuuteen arvioida tehoa pitkäaikaisen munuaisten toiminnan suhteen. Kahdella potilaalla Certican-ryhmässä ja yhdellä potilaalla vertailuryhmässä oli koepalasta todettu hylkimisreaktio.

### Maksansiirto

12 kuukautta kestäneessä, yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa arvioitiin Certicania yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen tai siklosporiiniannoksen kanssa allogeenisen maksasiirteiden saaneilla pediatriisilla potilailla (ikä 1 kuukaudesta 18 vuoteen; n = 25), jotka saivat joko täysikokoisen maksasiirteiden tai teknisesti modifioitujen maksasiirteiden kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Tämän tutkimuksen ja aikuisten tutkimustiedoista tehdyn ekstrapoloinnin perusteella Certicanin teho yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen tai siklosporiiniannoksen kanssa on verrattavissa aikuisilla todettuun tehoon ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan eli hoidetun, koepalasta todetun akuutin hylkimisreaktion, siirteiden menetyksen ja kuoleman suhteen (0 % vs. 6,7 %). Glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR:n) suureni satunnaistamisesta 12 kuukauteen asti enemmän Certicania saaneilla lapsilla ja nuorilla (9,1 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>) verrattuna Certicania saaneisiin aikuisiin (8,50 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup> vs. vertailuryhmä (ks. taulukko 20)).

Maksasiirteiden saaneilla pediatriisilla potilailla ei todettu haitallisia vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen, mutta aikuisiin ja julkaistuun kirjallisuuteen verrattuna heillä oli enemmän vakavia infektioita ja maha-suolikanavan oireita (etenkin maha-suolitulehdusta, oksentelua, ripulia ja suutulehdusta). Elinsiirron jälkeisen lymfoproliferatiivisen sairauden (PTLD) ilmaantuvuus alle 7-vuotiaiden lasten ryhmässä ja erityisesti EBV-negatiivisilla alle 2-vuotiailla lapsilla oli suurempi aikuisiin ja julkaistuun kirjallisuuteen verrattuna. Turvallisuustietojen perusteella hyöty-haittaprofiili ei tue käyttösuosituksia.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen everolimuusin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1 - 2 tunnissa. Everolimuusin pitoisuudet veressä ovat elinsiirtopotilailla annosriippuvaisia annosalueella 0,25-15 mg. AUC-arvon perusteella dispergoituvan tabletin suhteellinen biologinen hyötyosuus tablettiin verrattuna on 0,90 (90 % luottamusväli (CI): 0,76 - 1,07).

### Ruuan vaikutus

Everolimuusin  $C_{\max}$  pienenee 60 %:lla ja AUC 16 %:lla, kun tablettimuotoinen valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Vaihtelevuuden minimoimiseksi Certican tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Everolimuusin veri-plasma-suhde riippuu lääkeaineen pitoisuudesta ja vaihtelee välillä 17-73 % kun pitoisuus on 5-5000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosenttista terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Terminaalivaiheen jakautumistilavuus ( $V_z/F$ ) ylläpitohoitoa saavilla munuaisensiirtopotilailla on  $342 \pm 107$  litraa.

### Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti. Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen everolimuusi on lääkkeen pääkomponenttina verenkierrossa. Ihmisen verenkierrosta on tunnistettu kuusi erilaista everolimuusin metaboliittia, joista kolme ovat monohydroksyloituja yhdisteitä; kaksi ovat tuotteita, joissa rengasrakenne on avautunut hydrolyysin kautta; ja yksi on everolimuusin fosfatidyylkoliinikonjugaatti. Nämä metaboliitit ovat löytyneet myös toksisuustutkimuksissa eläimillä ja niiden aktiivisuuden on todettu olevan noin 100 kertaa heikompi kuin everolimuusin. Näin ollen emoyhdisteen on katsottu olevan pääasiallisesti vastuussa everolimuusin farmakologisesta aktiivisuudesta.

### Eliminaatio

Kun siklosporiinia saaville elinsiirtopotilaille annettiin kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä everolimuusia, suurin osa (80 %) radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta ja vain hyvin pieni määrä (5 %) erittyi virtsaan. Muuttumattomassa muodossa olevaa lääkettä ei havaittu virtsassa eikä ulosteesta.

### Vakaan tilan farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka oli samankaltaista sekä munuais- että sydänsiirtopotilailla, jotka saivat everolimuusia kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion kanssa. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 4 päivän kuluttua, ja pitoisuudet veressä 2–3-kertaistuvat ensimmäisen annoksen jälkeiseen altistukseen nähden.  $T_{\max}$  saavutetaan 1-2 tuntia annostelun jälkeen.  $C_{\max}$  on keskimäärin  $11,1 \pm 4,6$  ng/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja  $20,3 \pm 8,0$  ng/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. AUC on keskimäärin  $75 \pm 31$  ng.h/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja  $131 \pm 59$  ng.h/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. Alimmat pitoisuudet ( $C_{\min}$ ) ennen annoksen ottamista ovat keskimäärin  $4,1 \pm 2,1$  ng/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja  $7,1 \pm 4,6$  ng/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. Everolimuusialtistus pysyy vakaana ensimmäisen vuoden aikana elinsiirron jälkeen.  $C_{\min}$  korreloi merkitsevästi AUC-arvon kanssa (korrelaatiokerroin 0,86–0,94). Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella oraalinen puhdistuma ( $CL/F$ ) on 8,8 l/h (27 %:n vaihtelu potilaiden välillä) ja keskustilan jakautumistilavuus ( $V_z/F$ ) 110 l (36 %:n vaihtelu potilaiden välillä). Residuaalinen vaihtelu veren lääkepitoisuuksissa on 31 %. Eliminaation puoliintumisaika on  $28 \pm 7$  h.

### Eriyispotilasryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

Verrattuna everolimuusin AUC:iin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, keskimääräinen AUC oli 1,6 kertaa suurempi niillä 6 potilaalla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A). Kahdessa riippumattomalla tavalla tutkitussa ryhmässä oli 8 ja 9 potilasta, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B) ja ensimmäisessä ryhmässä keskimääräinen AUC oli 2,1 ja toisessa 3,3 kertaa suurempi. 6 potilaalla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C), keskimääräinen AUC oli 3,6 kertaa suurempi. Keskimääräinen puoliintumisaika oli 52 tuntia lievässä maksan vajaatoiminnassa, 59 tuntia kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ja 78 tuntia vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Pidemmät puoliintumisaikat aiheuttavat sen, että veren everolimuusipitoisuuksien vakaan tilan saavuttamiseen kuluu pidempi aika.

#### Munuaisten vajaatoiminta



Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan.

#### *Pediatriset potilaat*

Neljälletoista pediatriselle (iältään 2 - 16-vuotiaalle) *de novo* -elinsiirtopotilaalle annettiin Certican dispergoituvia tabletteja aloitusannoksella 0,8 mg/m<sup>2</sup> (enintään 1,5 mg) kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä siklosporiinimikroemulsioon. Annoksia säädettiin tämän jälkeen yksilöllisesti terapeuttisen seurannan mukaan siten, että everolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ennen seuraavaa annosta olivat  $\geq 3$  ng/ml. Vakaassa tilassa everolimuusin alin pitoisuus (ns. jäännöspitoisuus) oli  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml, C<sub>max</sub> oli  $18,2 \pm 5,5$  ng/ml ja AUC oli  $118 \pm 28$  ng\*h/ml. Nämä arvot ovat verrattavissa tilanteeseen aikuisilla, jotka saavat Certican-hoitoa, jonka tavoitteena on samankaltaiset everolimuusin jäännöspitoisuudet. Pediatrisilla potilailla vakaan tilan puhdistuma (CL/F) oli  $7,1 \pm 1,7$  l/h/m<sup>2</sup> ja eliminaation puoliintumisaika oli  $30 \pm 11$  h.

#### *Iäkkäät potilaat*

Everolimuusin oraaliossa puhdistumassa aikuisilla arvioidaan tapahtuvan rajallista pienenemistä (0,33 %) vuosittain (tutkittujen ikä 16-70 v). Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

#### *Etninen ryhmä*

Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella oraalinen puhdistuma (CL/F) on mustaihoisilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % nopeampaa (ks. kohta 4.2).

#### Altistus-vaste-suhteet

Everolimuusin keskimääräiset alimmat pitoisuudet ensimmäisten 6 kuukauden aikana elinsiirron jälkeen olivat yhteydessä koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten ja trombosytopenian esiintyvyyteen munuais- ja sydänsiirtopotilailla. (ks. taulukko 21).

Maksansiirtopotilailla keskimääräisten alimpien everolimuusipitoisuuksien ja koepalasta todetun akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuuden välistä yhteyttä ei ole määritetty täysin selvästi. Suuremman everolimuusialtistuksen ja häirtävaikutusten, kuten trombosytopenian, välillä ei ole havaittu korrelaatiota (ks. taulukko 21).

**Taulukko 21. Altistus-vastesuhteet everolimuusilla elinsiirtopotilaissa**

<b>Munuaisensiirto:</b>					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Ei hylkimistä	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombosytopenia (<100 x 10 <sup>9</sup> /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
<b>Sydämensiirto:</b>					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Ei hylkimistä	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombosytopenia (<75 x 10 <sup>9</sup> /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
<b>Maksansiirto:</b>					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	$\leq 3$		3-8		$\geq 8$
Ei hoidettua, koepalasta todettua akuuttia hylkimistä	88 %		98 %		92 %
Trombosytopenia ( $\leq 75$ x 10 <sup>9</sup> /l)	35 %		13 %		18 %

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Everolimuusin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirellä, rotalla, minisiialla, apinalla ja kanilla. Useilla lajeilla pääkohde-elimet olivat sekä urosten että naaraiden lisääntymiselimet (kivesten tubulaaridegeneraatio, sperman väheneminen lisäkeveksissä, kohdun atrofia) sekä ainoastaan rotilla keuhkot

(lisääntyneet alveolaariset makrofaagit) ja silmät (lentikulaarinen anteriorinen sutuurin samentuminen). Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvä tubulaaripiteelin lipofuskin eteneminen) ja hiirellä (taustaleesioiden paheneminen). Apinalla ja minisiällä ei havaittu merkkejä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusihoito vaikutti pahentavan spontaanisti ilmaantuvia perussairauksia (rotalla krooninen myokardiitti, apinalla coxsackievirusinfektio plasmassa ja sydämessä, minisiällä ruuansulatuskanavan Coccidia-infektio, hiirellä ja apinalla iholeesiot). Nämä löydökset havaittiin yleisesti systeemisen altistuksen jälkeen pitoisuuksilla, jotka olivat terapeuttisella pitoisuusvälillä tai sen yläpuolella, lukuun ottamatta rottia, joilla ne ilmaantuivat terapeuttisten pitoisuuksien alapuolella johtuen everolimuusin suuresta jakaantumisesta kudoksiin.

Siklosporiini yhdessä everolimuusin kanssa sai aikaan suuremman systeemisen everolimuusialtistuksen ja toksisuuden lisääntymisen. Rotalla ei ollut uusia kohde-elimiä. Apinalla havaittiin verenvuotoa ja arteriittia useissa elimissä.

Urosrotilla tehdyssä fertilitetitestikimauksessa  $\geq 0,5$  mg/kg:n annos vaikutti kivesten morfologiaan ja 5 mg/kg:n annos, joka oli terapeuttisen pitoisuusvälillä sisällä, heikensi siittiöiden liikkuvuutta sekä pienensi siittiöiden määrää ja plasman testosteronipitoisuuksia ja heikensi siten urosten hedelmällisyyttä. Vaikutusten korjaantumisesta oli todisteita. Everolimuusi ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen, mutta se läpäisi istukan ja oli sikiölle toksinen. Rotilla terapeuttisen altistuksen alapuolella olevat everolimuusipitoisuudet aiheuttivat alkio/sikiötoksisuutta, joka ilmeni kuolleisuutena ja sikiöiden alhaisempana painona. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkio) esiintyvyys lisääntyi annostasolla 0,3 mg/kg ja 0,9 mg/kg. Kanilla alkiotoksisuus ilmeni sikiöresorptioita lisääntymisenä myöhäisvaiheessa.

Genotoksisuustutkimuksissa, jotka kattoivat merkitykselliset päätetapahtumat, ei havaittu merkkejä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirille ja rotille enimmillään 2 vuoden ajan, onkogeenisistä potentiaaleista ei havaittu suurimmallakaan annoksella kun hiirten altistus oli 8,6-kertainen ja rottien 0,3-kertainen arvioituun kliiniseen altistukseen verrattuna.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Butyylihydroksitolueeni (E 321)  
Magnesiumstearaatti (E470 B)  
Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi, tyyppi 2910  
Krospovidoni, tyyppi A  
Laktoosi, vedetön  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Jos myös siklosporiinimikroemulsio annetaan nenä-mahaletkun kautta, se tulee antaa ennen Certicania. Näitä kahta lääkevalmistetta ei saa sekoittaa keskenään.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lämpömuovattu alumiini/polyamidi/alumiini/PVC-läpipo-inopakkaus  
Pakkaus sisältää 50/60/100/250 dispergoituvaa tablettia  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

## 6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### *Dispergoituva tabletti*

Anto 10 ml:n oraalisella ruiskulla. Aseta Certican dispergoituvat tabletit ruiskuun. Suurin 10 ml:n ruiskuun dispergoituva määrä Certicania on 1,25 mg. Lisää vettä 5 ml:n merkkiin asti. Ravista ruiskua varovasti 90 sekunnin ajan. Kun lääke on dispergoitunut, ruiskuta se suoraan suuhun. Huuhto ruisku 5 ml:lla vettä, ja ruiskuta vesi suuhun. Juo vielä 10–100 ml vettä tai laimennettua siirappia.

Anto muovimukista. Ota muovimukiin noin 25 ml vettä ja pudota Certican dispergoituvat tabletit siihen. Suurin 25 ml:aan dispergoituva määrä Certicania on 1,5 mg. Anna tablettien hajota mukissa noin 2 minuutin ajan ja pyörittele mukia varovasti ennen lääkkeen ottamista. Huuhtelee muki välittömästi 25 ml:lla vettä ja juo huuhteluvesi.

Anto nenä-mahaletkun kautta. Laita Certican dispergoituvat tabletit pieneen muoviseen lääkemittaan, joka sisältää 10 ml vettä, ja sekoita varovasti 90 sekunnin ajan. Vedä suspensio ruiskuun ja ruiskuta hitaasti (40 sekunnin aikana) nenä-mahaletkuun. Huuhto mitta (ja ruisku) 3 kertaa 5 ml:lla vettä ja ruiskuta letkuun. Huuhtelee letku lopuksi 10 ml:lla vettä. Nenä-mahaletku tulee sulkea puristimella vähintään 30 minuutin ajaksi Certicanin annon jälkeen.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo, Suomi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

Certican 0,1 mg dispergoituva tabletti: 18705  
Certican 0,25 mg dispergoituva tabletti: 18704

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.01.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.7.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.10.2016