

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.
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: toisella puolella merkintä "I" ja toisella "NVR"
0,25 mg: toisella puolella merkintä "JO" ja toisella "NVR"

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Certican on tarkoitettu hylkimisen ehkäisyyn allogeenisen munuais- tai sydänsiirteen saaneilla aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Certicania tulee käyttää yhdessä siklosporiinimikroemulsion 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.

Aikuiset

Tavallisille munuais- ja sydänsiirtopotilaille suositettu aloitusannos on 0,75 mg kahdesti vuorokaudessa annettuna mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen. Certicanin vuorokausiannos tulee antaa suun kautta aina kahtena osa-annoksena johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2) samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion kanssa (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta*).

Certican on tarkoitettu käytettäväksi vain suun kautta.

Lisäohjeita ks. kohta 6.6.

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*).

Mustaihoiset potilaat: Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys oli mustaihoisilla potilailla merkittävästi suurempi kuin ei-mustaihoisilla. 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 mustille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia everolimuusin käytöstä.

Pediatriset potilaat: Vähäisen kokemuksen vuoksi Certicania ei voida suositella lapsille eikä nuorille. Munuaissirteen saaneista lapsipotilaista on saatavilla rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.2).

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

Munuaisten vajaatoiminta: Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Everolimuusin alimpia pitoisuuksia (through levels) veressä tulee seurata tarkasti potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A tai B), annos tulee pienentää puoleen normaaliannoksesta, jos kaksi seuraavista kriteereistä täyttyy: bilirubiini >34 µmol/l (> 2 mg/dl), albumiini <35 g/l (< 3,5 g/dl), INR>1,3 (protrombiiniaika >4 s pidentymä). Seuraavien annosmuutosten tulee perustua terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan (ks. kohta 5.2). Everolimuusin käyttöä ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C, ks. kohta 4.4).

Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta: Everolimuusin terapeuttisen pitoisuuden rutiiniseurantaa suositetaan. Altistus-tehokkuus- ja altistus-turvallisuusanalyseissä on havaittu, että munuais- ja sydänsiirrepotilailla, joilla everolimuusin alin pitoisuus veressä on ≥3,0 ng/ml, koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys on pienempi kuin potilailla, joilla everolimuusin alin pitoisuus veressä on alle 3,0 ng/ml. Terapeuttisen alueen suositettu yläraja on 8 ng/ml. Yli 12 ng/ml:n altistusta ei ole tutkittu. Nämä everolimuusin suositetut 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.

Optimaalisessa tilanteessa Certican-annoksen muuttamisen tulee perustua alimpiin pitoisuuksiin, 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 alin pitoisuus <50 ng/ml).

Siklosporiinin annossuositus munuaisensiirron yhteydessä:

Certicania ei tule käyttää pitkäaikaisesti yhdessä täysien siklosporiiniannosten kanssa.

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

Munuaisensiirto: siklosporiinin suositellut veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot

Siklosporiinin tavoitetaso C ₀ (ng/ml)	Kuukausi 1	Kuukausi 2-3	Kuukausi 4-5	Kuukausi 6-12
--	------------	--------------	--------------	---------------

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

(Mitatut C₀- ja C₂-arvot löytyvät kohdasta 5.1. Farmakodynaamiikka).

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

Tiedot Certicanin käytöstä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, kun siklosporiinin alimmat pitoisuudet ovat olleet alle 50 ng/ml tai kun ylläpitovaiheessa C₂ 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. Sydänsiirteen saaneilla potilailla siklosporiinin annos voi perustua siklosporiinin alimpiin pitoisuuksiin (through levels) veressä. Ks. kohta 5.1 kokemukset alemmista veren siklosporiinipitoisuuksista.

Tiedot everolimuusin annostelusta sydänsiirteen 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 alin pitoisuus veressä on vähintään 3 ng/ml.

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, basiliksiabin 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. Sydänsiirtopotilailla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus A2310, ks. kohta 5.1 Farmakodynaamiikka) 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

kokonaisuormaan 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 vastaan annettiin transplantaation jälkeen mikrobilääkeprofylaksia ensimmäisten 12 kuukauden ajan. Sytomegalovirusprofylaksiaa (CMV) suositeltiin kolmen kuukauden ajaksi siirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla oli suurentunut riski saada CMV-infektio.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Everolimuusin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Everolimuusin alimpien pitoisuuksien huolellista seurantaa suositetaan potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Yhteisvaikutus voimakkaiden CYP3A4-estäjien ja -induktoreiden kanssa

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

Everolimuusin veren alimpien pitoisuuksien seurantaa 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 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 lääkevalmisteilla 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 rابدomyolyysin 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.

Munuaistoksisuus

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

Munuaistoiminnan säännöllistä seurantaa suositetaan kaikilla potilailla. Asianmukaisia muutoksia immunosuppressiiviseen hoitoon, erityisesti siklosporiiniannoksen pienentämistä, tulee harkita potilailla,

joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan haitallisesti munuaistoimintaan.

Proteinuria

Certicanin ja siklosporiinin samanaikaiseen käyttöön *de novo* -munuaisensiirtopotilailla on liittynyt lisääntynyttä proteinuriaa. Riski kasvaa suuremmilla veren everolimuusipitoisuuksilla.

Munuaisensiirtopotilailla, joilla kalsineuriinin estäjiä (CNI) sisältävän, immunosuppressanteilla toteutettavan ylläpito-hoidon 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.

Munuaissiirteen tromboosit

Lisääntynyttä munuaisvaltimo - ja laskimotromboosien riskiä, joka voi johtaa munuaissiirteen 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, nesteen kertymistä ja haavatulehduksia, jotka voivat vaatia kirurgisia lisätoimenpiteitä. Lymfoseele on yleisimmin raportoitu tällainen tapahtuma munuaissiirteen saajilla ja se vaikuttaa olevan yleisempi potilailla, joiden painoindeksi on suurempi. Sydän- ja keuhkopussin nestekertymän esiintyvyys on lisääntynyt sydänsiirtopotilailla.

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, everolimuusihoito mukaan lukien, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / ei-infektioosi 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 paranivat lääkityksen lopettamisen jälkeen kortikosteroidihoidolla tai ilman (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 toksikologiatutkimukset 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 monilääke-efluksipumpun P-glykoproteiinin 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 ja CYP2D6:n kilpaileva estäjä, ja se saattaa suurentaa näiden entsyymien vaikutuksesta eliminoituvien lääkeaineiden pitoisuuksia. Siksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun everolimuusia annetaan samanaikaisesti sellaisten 3A4- ja 2D6-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen alue. Kaikki *in vivo*-yhteisvaikutustutkimukset tehtiin ilman siklosporiinin samanaikaista antoa.

Siklosporiini (CYP3A4/PgP-estäjä): Siklosporiinin samanaikainen käyttö lisäsi merkittävästi everolimuusin biologista hyötyosuutta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa siklosporiinimikroemulsio (Sandimmun Neoral) suurensi everolimuusin AUC-arvoa 168 %:lla (vaihteluväli 46–365 %) ja C_{max} -arvoa 82 %:lla (vaihteluväli 25–158 %) verrattuna pelkkään everolimuusiin. Everolimuusiannosta on mahdollisesti muutettava, jos siklosporiiniannosta muutetaan (ks. kohta 4.2). Certicanilla oli vähäinen kliininen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan oli vähäinen munuais- ja sydänsiirtopotilailla, jotka saivat siklosporiinimikroemulsiota.

Rifampisiini (CYP3A4-indusori): Kun terveille vapaaehtoisille annettiin ensin useita annoksia rifampisiinia ja sen jälkeen kerta-annos Certicania, everolimuusin puhdistuma lähes kolminkertaistui, C_{max} pieneni 58 %:lla ja AUC 63 %:lla. Yhteiskäyttöä rifampisiinin kanssa ei suositeta (ks. kohta 4.4).

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 rabdomyolyyysin ja muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien valmisteyhteenvedoissa kuvattujen haittavaikutusten kehittymisen varalta.

Muita mahdollisia yhteisvaikutuksia: Keskivahvat CYP3A4-estäjät ja PgP-estäjät (esim. *sienilääkkeet*: flukonatsoli; *makrolidiantibiootit*: erytromysiini; *kalsiumkanavan salpaajat*: verapamiili, nikardipiini, diltiatseemi; *proteaasin estäjät*: nelfinaviiri, indinaviiri, amprenaviiri. CYP3A4-indusorit (esim. mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) saattavat lisätä everolimuusin metaboliaa ja pienentää everolimuusin pitoisuutta veressä; *antikonvulsantit*: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini; *HIV-lääkkeet*: efavirensi, nevipariini)

Greippi ja greippimehu vaikuttavat sytokromi P450:n ja PgP:n aktiivisuuteen, joten niiden käyttöä tulee välttää.

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

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

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.

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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa luettelossa esitettyjen haittavaikutusten esiintymistiheydet kuvaavat haittoja, joita todettiin satunnaistetuissa, kontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa Certicania yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa saaneilla potilailla. Tutkimuksiin sisältyy viisi *de novo* -munaisensiirtopotilailla tehtyä tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 2 497 potilasta ja kaksi *de novo* -sydänsiirtopotilailla tehtyä tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 1 531 potilasta (ITT-ryhmät; ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Taulukossa 1 on lueteltu vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa (munuais- ja sydänsiirrot) havaitut haittavaikutukset, joiden yhteys Certicaniin on mahdollinen tai todennäköinen. Ellei muuta mainita, näiden häiriöiden esiintyvyyden on todettu lisääntyneen vaiheen III tutkimuksissa, joissa verrattiin Certican + siklosporiinihoitoa ja ei Certicania sisältävää siklosporiiniin pohjautuvaa hoitoa saaneita potilaita (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka). Taulukko on laadittu MedDRA elinjärjestelmästandardien mukaisesti:

Haittavaikutukset on esitetty niiden esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Certicaniin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	Virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot, keuhkokuume, sepsis, virtsatietulehdus
	Melko harvinaiset	Haavatulehdus
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Leukopenia ¹
	Yleiset	Trombosytopenia ¹ , anemia ¹ , koagulopatia, tromboottinen trombosytopeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
	Melko harvinaiset	Hemolyysi, pansytopenia ⁶
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hypogonadismi miehillä (testosteronitason pieneneminen, FSH- ja LH-tason suureneminen)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
	Yleiset	Hypertriglyseridemia, uuden diabeteksen puhkeaminen
Sydän	Hyvin yleiset	Sydänpussin nestekertymä ²

Verisuonisto	Yleiset	Kohonnut verenpaine, lymfosele ³ , laskimoveritulppa, siirteen tromboosi ³
	Harvinaiset	Leukosytoklastinen vaskuliitti ⁶
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Keuhkopussin nestekertymä ²
	Melko harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)
	Harvinaiset	Alveolaarinen pulmonaariproteinoosi
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, haimatulehdus, oksentelu, stomatiitti/suun haavauma
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Hepatiitti, maksahäiriöt, keltaisuus, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet ⁴
Ihon ja ihonalainen kudos	Yleiset	Angioneuroottinen edeema ⁵ , akne, leikkaushaavan komplikaatiot
	Melko harvinaiset	Ihottuma
Luusto, lihakset ja ihonalainen kudos	Melko harvinaiset	Myalgia
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Proteinuria ³
	Melko harvinaiset	Munuaistiehyiden nekroosi ³ , pyelonefriitti
Sukuelimet ja rinnat	Yleiset	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Turvotus, kipu, paranemisen heikkeneminen

¹ Annosriippuvainen vaikutus todettiin tai merkitsevästi suurempi esiintymistiheys havaittiin potilailla, jotka saivat lääkettä 3 mg/vrk.

² Sydämensiirtojen yhteydessä

³ Munuaisensiirtojen yhteydessä useimmiten 30 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta

⁴ γ -GT-, ASAT- ja ALAT-arvojen kohoaminen

⁵ Lähinnä ACE:n estäjiä saaneilla potilailla

⁶ Myyntiluvan saamisen jälkeen todettu löydös

Koska prekliiniset toksikologiatutkimukset 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 2,9 %:lle potilaista, jotka saivat Certicania (1,5 mg/vrk tai 3,0 mg/vrk) yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 2 781 potilaista ja joissa seuranta jatkui vähintään vuoden ajan. Ihon maligniteetteja kehittyi 1,2 %:lle ja lymfooma tai lymfoproliferatiivinen tauti 0,40 %:lle potilaista.

Haittavaikutusten esiintyminen saattaa riippua immunosuppressiivisesta hoidosta (sen asteesta ja kestosta). Avaintutkimuksissa (pivotal study) 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).

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

Keuhkojen intraparenkymaaliseen tulehdukseen (keuhkotulehdus) ja/tai etiologialtaan ei-tulehdukselliseen fibroosiin viittaavia interstitiaalisia keuhkosairautapauksia 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.

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 siedettävyyden on pysynyt hyväksyttävällä tasolla.

Yleiset tukihoidotoimenpiteet tulee aloittaa kaikissa yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet. ATC-koodi: LO4A A 18. Everolimuusi on proliferaatiosignaalin estäjä, joka estää hylkimisreaktioita jyrsijöiden ja kädellisten (ei ihmisen) allotransplantaatiomalleissa. Everolimuusin immunosuppressiivinen vaikutus perustuu siihen, että se estää antigenien 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 G₁-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.

Kliiniset tutkimukset

Munuaisensiirto

Certicania tutkittiin kahdessa vaiheen III *de novo* munuaisensiirtotutkimuksessa (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 esiintyvyyttä 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 esiintyvyyttä oli 17,1 % Certican-annoksella 1,5 mg/vrk, 20,1 % Certican-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä.

Siirteiden 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 myöhemminkahdessa 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 ≥ 3 ng/ml perusteella) yhdessä pienennetyn siklosporiinialtistuksen kanssa. Molemmista tutkimuksista munuaistoiminta säilytettiin tehoa heikentämättä. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut ei Certicanilla hoidettujen verrokkiryhmää.

Vaiheen III satunnaistettu, avoin, kontrolloitu monikeskustutkimus A2309 on päätynyt. Tutkimuksessa 833 *de novo* –munuaisensiirtopotilasta satunnaistettiin jompaan 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 jäännöspitoisuuksien tavoitetasot säilytettiin taulukon 2 mukaisesti. Everolimuusin ja siklosporiinin (Co ja C2) todelliset, mitatut pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 3. 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 Annostus ja antotapa).

Taulukko 2 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 3 Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä

Jäännöspitoisuudet (ng/ml)	Certican-ryhmät (pieniannoksinen siklosporiini)				MPA (tavanomainen siklosporiini)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Siklosporiini	Co-pitoisuus	C2-pitoisuus	Co-pitoisuus	C2-pitoisuus	Co-pitoisuus	C2-pitoisuus
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
Everolimuusi	(Tavoite Co 3-8)		(Tavoite Co 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 Co = jäännöspitoisuus, C2 = 2 tuntia annon jälkeen mitattu arvo.
Lähde: Liite 1: Taulukots 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c

Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli yhdistetty hoidon epäonnistumisen muuttuja (koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (BPAR), siirteen menetys, kuolema tai kadonnut seurannasta (lost to follow-up)). Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 Tutkimus A2309 Yhdistyt ja yksittäiset tehon päätemuuttajat 6 ja 12 kuukauden kohdalla (esiintyvyys ITT-populaatioissa)

	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
Yhdistetyt päätemuuttajat (1^o kriteeri)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Ero % (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)	-	-
Yksittäiset päätemuuttajat (2^o kriteerit)						
Hoidetut BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Siirteen menetys	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Kuolema	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Kadonnut seurannasta	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Yhdistetyt päätemuuttajat (2^o kriteerit)						
Siirteen menetys / Kuolema	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Siirteen menetys / Kuolema / Kadonnut seurannasta	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

kk = kuukausi, 1^o = ensisijainen, 2^o = toissijainen, CI = luottamusväli, vähintään samanarvoisuus -marginaali oli 10 %

Yhdistetty päätemuuttuja: 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 5.

Proteinuriaa arvioitiin suunnitelluilla tutkimuskäynneillä käyttäen virtsan proteiinien/kreaaniinin spot-analyysiä (ks. taulukko 6). Tällöin havaittiin pitoisuusvaikutus, joka osoitti proteinurian määrän ja everolimuusin jäännöspitoisuuksien välisen suhteen erityisesti 8 ng/ml suuremmilla C_{min} -arvoilla.

Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin useammin suositeltua (pieniannoksista) Certican-hoito-ohjelmaa noudattavassa ryhmässä kuin MPA:ta saaneessa verrokkiryhmässä, on sisällytetty edellä olevaan taulukkoon (Taulukko 1). 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 5 Tutkimus A2309: Munuaisten toiminta (MDRD-kaavalla laskettu GFR) 12 kuukauden kohdalla (ITT-populaatio)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
12 kk:n keskimääräinen GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Keskiarvojen ero (everolimuusi - MPA)	2,37	-0,89	-
95 % CI	(-1,7, 6,4)	(-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 6 Tutkimus A2309 Virtsan proteiinien ja kreatiniinin suhde

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

1 mg/mmol = 8,84 mg/g
TED: 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 standardiannoksisen 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 kortikosteroidiannoksien kanssa mykofenolaatti mofetiiliin (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):

Siklosporiinin tavoite C0	1 kk	2 kk	3-4 kk	5-6 kk	7-12 kk
Certican-ryhmä	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-ryhmä	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Todelliset mitatut pitoisuudet näkyvät taulukossa 7.

Taulukko 7

A2411: Tilastollinen yhteenveto CsA pitoisuuksista* (keskiarvo ±SD)

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

* alimmat pitoisuudet kokoverestä (C0)

Muutokset munuaistoiminnassa näkyvät taulukossa 8. Tehon tulokset näkyvät taulukossa 9.

Taulukko 8

A2411: Muutoksia kreatiniinipuhdistumassa tutkimuksen aikana (potilaita joilla parittaiset arvot)				
		Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (Cockroft-Gault)* ml/min		
		Lähtöarvo keskiarvo (±SD)	Arvo mittausajankohtana keskiarvo (±SD)	Ero ryhmien välillä keskiarvo (95% luottamusväli)
Kuukausi 1	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	-7,3 (-18,1; 3,4)
Kuukausi 6	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	-5,0 (-13,6; 2,9)
Kuukausi 12	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	-1,8 (-11,2; 7,5)

* sisältäen potilaita joilla on arvoja sekä lähtöarvon että käynnin kohdalla

Taulukko 9

A2411: Tehoon liittyviä tapahtumia (esiintyvyys ITT populaatiossa)			
Tehon päätetapahtuma	Certican n=92	MMF n=84	Ero tapahtumien määrässä Keskiarvo (95% luottamusväli)
6 kuukauden kohdalla			
Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio \geq ISHLT aste 3A	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Yhdistelmäteho ei saavutettu *	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
12 kuukauden kohdalla			
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 mykofenolaattimofetiiliin (MMF) ja siklosporiinin vakioyhdistelmähoitoon 24 kuukauden ajan. Induktiohoidon 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 (vuorokauden alimman everolimuuspitoisuuden 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 vuorokauden alinta pitoisuutta veressä kuin tutkimuksessa A2411. Everolimuusin ja siklosporiinin pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 10.

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 10

A2310: Mitatut siklosporiinin ja everolimuusin alimmat pitoisuudet veressä			
Käynnin ajankohta	1,5 mg Certican-valmistetta / tavallista pienempi annos siklosporiinia n = 279		3 g MMF / standardi-annos siklosporiinia n = 268
	everolimuusi (C ₀ ng/ml)	siklosporiini (C ₀ 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 C₀-arvojen (eli alimpien pitoisuuksien) keskiarvoja (\pm standardipoikkeama)

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset 12 kuukauden kohdalla esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11

A2310: Tehoa koskevien päätemuuttujien ilmaantuvuusluvut hoitoryhmittäin (ITT-populaatio; 12 kk:n jälkeen tehty analyysi)		
	Certican 1,5mg n = 279 n (%)	MMF n = 271 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/1,73m² (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 siklosporiinitasoja 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 seuraavassa taulukossa (ks. lisäksi kohta 4.2):

Alimman siklosporiinitason (C₀) tavoitearvo	1. kk	2. kk	3. - 4. kk	5. - 6. kk	7. - 12. kk
Certican-ryhmä	200 - 350	150 - 250	100 - 200	75 - 150	50 - 100
MMF-ryhmä	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 kertainyhteistä ja ilmaistuna virtsan proteiini:kreatiniini tasoina, oli yleisesti ottaen suurempaa Certican-ryhmässä. Sub-nefroottisia arvoja todettiin 22 %:lla Certicania saaneista potilaista ja 8,6 %:lla MMF-hoitoa saaneista. Nefroottisia 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 %).

5.2 Farmakokinetiikka

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 rasvaisen aterian yhteydessä. Vaihtelevuuden minimoimiseksi Certican tulee ottaa johdonmukaisesti 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 ± 107 litraa.

Metabolia: Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti. Tärkeimmät ihmisellä todetut metaboliareitit olivat mono-hydroksylaatio ja O-dealkylaatio. Everolimuusin kaksi päämetaboliittia muodostuivat syklisen laktonin hydrolyysin kautta. Everolimuusi oli pääkomponentti verenkierrossa. Yksikään päämetaboliiteista ei todennäköisesti vaikuta merkitsevästi everolimuusin immunosuppressiiviseen vaikutukseen.

Erittyminen: 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 ulosteessa.

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 ± 31 ng.h/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja 131 ± 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_c/F) 110 l (36 %:n vaihtelu potilaiden välillä). Residuaalinen vaihtelu veren lääkepitoisuuksissa on 31 %. Eliminaation puoliintumisaika on 28 ± 7 h.

Maksan vajaatoiminta: Everolimuusin AUC-arvo suureni keskimäärin kaksinkertaiseksi 8 potilaalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B) verrattuna 8 terveeseen vapaaehtoiseen. AUC-arvolla oli positiivinen korrelaatio seerumin bilirubiinipitoisuuteen ja protrombiiniajan pidentymiseen ja negatiivinen korrelaatio seerumin albumiinipitoisuuteen. Terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna everolimuusin AUC-arvolla oli taipumus suurentua jos bilirubiini oli >34 $\mu\text{mol/l}$, INR oli $>1,3$ (protrombiiniaika >4 sekunnin piteneminen), ja/tai albumiinipitoisuus < 35 g/l. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh luokka C) vaikutusta ei ole arvioitu, mutta vaikutus everolimuusin AUC-arvoon on todennäköisesti yhtä suuri tai suurempi kuin kohtalaisella vajaatoiminnalla (ks. kohta 4.2).

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

Lapset: Everolimuusin CL/F suureni lineaarisesti potilaan iän (1–16 vuotta), kehon pinta-alan (0,49-1,92 m²) ja painon (11-77 kg) mukaan. Vakaan tilan CL/F oli 10,2 ± 3,0 l/h/m² ja eliminaation puoliintumisaika 30 ± 11 h. Yhdeksäntoista *de novo* munuaissiirteen saanutta lapsipotilasta (1-16 v) saivat Certican dispergoituvia tabletteja annostasolla 0,8 mg/m² (maksimi 1,5 mg) kahdesti vuorokaudessa yhdessä siklosporiinimikroemulsion kanssa. Näillä potilailla everolimuusin AUC oli 87 ± 27 ng·h/ml, joka vastaa 0,75 mg:n annoksella kahdesti vuorokaudessa hoidettujen aikuisten AUC-arvoa. Vakaan tilan alimmat pitoisuudet olivat 4,4 ± 1,7 ng/ml.

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

Etnisyys: 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. seuraava Taulukko 6).

Taulukko 12.

Munuaisensiirto:					
Alin pitoisuus (ng/ml)	≤ 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 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Sydämensiirto:					
Alin pitoisuus (ng/ml)	≤ 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 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirellä, rotalla, minisialla, apinalla ja kanilla. Useilla lajeilla pääkohde-elimet olivat sekä urosten että naaraiden lisääntymiselimet (kivesten tubulaaridegeneraatio, sperman väheneminen lisäkiveksissä, kohdun atrofia). Pelkästään rotilla kohde-elimet olivat keuhkot (lisääntyneet alveolaariset makrofaagit) ja silmät (lentikulaarinen anteriorinen sutuurin samentuminen). Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvä tubulaaripiteelin lipofuskin eteneminen) ja hiirellä (taustaleesioiden pahaneminen) . Apinalla ja minisialla ei havaittu merkkejä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusihoito vaikutti pahentavan spontaanisti ilmaantuvia perussairauksia (rotalla krooninen myokardiitti, apinalla coxsackievirusinfektio plasmassa ja sydämessä, minisialla ruuansulatuskanavan Coccidia-infektio, hiirellä ja apinalla iholeesioidet). 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 everolimuusi-altistuksen ja toksisuuden lisääntymisen. Rotalla ei ollut uusia kohde-elimiä. Apinalla havaittiin verenvuotoa ja arteriittia useissa elimissä.

Urosrotilla tehdyssä fertiliteettitutkimuksessa ≥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 sikiöresorption lisääntymisenä myöhäisvaiheessa.

Genotoksisuustutkimuksissa, jotka kattoivat merkitykselliset päätetapahtumat, ei havaittu merkkejä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirille ja rotille enimmillään 2 vuoden ajan, onkogeenistä potentiaalia 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
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Krospovidoni
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 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lämpömuovattu alumiini/polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaus
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 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 ravista mukia varovasti ennen lääkkeen ottamista. Huuhtelee muki välittömästi 25 ml:lla vettä ja juo vesi.

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

19.01.2004 / 18.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2011