

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Certican 0,25 mg tablety

Certican 0,75 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,25/0,75 mg everolimu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 2/7 mg monohydrátu laktosy a 51/112 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety jsou bílé až nažloutlé, mramorované, kulaté, ploché se zkosenými okraji.

Certican 0,25 mg tablety (průměr 6 mm): s vyrytým „C“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Certican 0,75 mg tablety (průměr 8,5 mm): s vyrytým „CL“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Transplantace ledvin a srdce

Certican je indikován k profylaxi odmítnutí transplantovaného orgánu u dospělých pacientů s malým nebo středním imunologickým rizikem přijímajících alogenní transplantát ledvin nebo srdce.

Při transplantaci ledvin a srdce by měl být Certican užíván v kombinaci s cyklosporinem pro mikroemulzi a kortikosteroidy.

Transplantace jater

Certican je indikován k profylaxi odmítnutí transplantovaného orgánu u dospělých pacientů přijímajících transplantát jater. Při transplantaci jater by měl být Certican užíván v kombinaci s takrolimem a kortikosteroidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Certicanem může být zahájena a udržována pouze lékařem, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou po transplantaci orgánů a který má možnost monitorovat koncentraci everolimu v krvi.

Dávkování

Dospělí

Doporučená zahajovací dávka u pacientů po transplantaci ledvin a srdce je obvykle 0,75 mg 2x denně v kombinaci s cyklosporinem, podaná co nejdříve po transplantaci.

Doporučená zahajovací dávka u pacientů po transplantaci jater je 1 mg 2x denně v kombinaci s takrolimem přibližně 4 týdny po transplantaci.

U pacientů, kteří užívají Certican, může být nutná úprava dávky na základě dosažené koncentrace léku v krvi, snášenlivosti, individuální léčebné odpovědi, změně souběžné léčby a klinického stavu pacienta. Úprava dávky může být prováděna v intervalu 4-5 dnů (viz *Monitorování koncentrace léku v krvi*).

Zvláštní populace

Pacienti černé pleti

Incidence příhod akutní rejeckce potvrzené biopsií byla významně vyšší u pacientů černé rasy po transplantaci ledvin než u pacientů bílé rasy. Existuje však jen málo informací, které by indikovaly, že pacienti černé rasy vyžadují vyšší dávky Certicanu k dosažení stejné účinnosti jako pacienti světlé rasy (viz bod 5.2). V současné době je jen omezené množství údajů o účinnosti a bezpečnosti Certicanu u pacientů černé rasy, které by u těchto pacientů dovolovaly specifické doporučení pro užití everolimu.

Pediatriká populace

U pediatrických pacientů po transplantaci ledvin a jater by se Certican neměl užívat. Bezpečnost a účinnost přípravku Certican u pediatrických pacientů po transplantaci srdce nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Klinické zkušenosti u pacientů starších než 65 let jsou omezené. Přestože je množství údajů omezené, nejsou zřejmé rozdíly ve farmakokinetice everolimu u pacientů ve věku ≥ 65 až 70 let (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater musí být koncentrace everolimu v krvi pečlivě monitorována. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) musí být dávka snížena na přibližně dvě třetiny normální dávky. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) musí být dávka snížena na přibližně polovinu normální dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) musí být dávka snížena na přibližně třetinu normální dávky. Další titrace dávky je založena na monitorování koncentrace léku v krvi (viz bod 5.2). Snížené dávky zaokrouhlené na nejbližší sílu tablety jsou uvedeny v tabulce:

Tabulka 1 Snížená dávka Certicanu u pacientů s poruchou funkce jater

	Normální funkce jater	Mírná porucha funkce jater (Child-Pugh A)	Středně závažná porucha funkce jater (Child-Pugh B)	Závažná porucha funkce jater (Child-Pugh C)
Transplantace ledvin a srdce	0,75 mg 2x denně	0,5 mg 2x denně	0,5 mg 2x denně	0,25 mg 2x denně
Transplantace jater	1 mg 2x denně	0,75 mg 2x denně	0,5 mg 2x denně	0,5 mg 2x denně

Monitorování koncentrace léku v krvi

K určení nízkých koncentrací cyklosporinu nebo takrolimu se doporučuje použít zkoušky s odpovídající výkonnostní charakteristikou.

Certican má úzký terapeutický index, proto může udržení terapeutické odpovědi vyžadovat úpravu dávkování. Doporučuje se rutinně monitorovat terapeutickou koncentraci everolimu v celé krvi. Na základě analýzy expozice účinnosti a expozice bezpečnosti bylo u pacientů dostávajících everolimus zjištěno, že u pacientů s koncentrací everolimu v celé krvi $\geq 3,0$ ng/ml byla biopsií prokázána nižší incidence rejeckce transplantované ledviny, srdce a jater, než u pacientů s dolní koncentrací nižší než 3,0 ng/ml. Doporučená horní hranice terapeutického rozmezí byla 8 ng/ml. Expozice vyšší než 12 ng/ml nebyla studována. Tato doporučená rozmezí koncentrací everolimu jsou založena na chromatografických metodách stanovení.

Monitorování koncentrace everolimu v krvi je zvláště důležité u pacientů s poruchou funkce jater, během souběžné léčby silnými induktory nebo inhibitory CYP3A4, při změně složení a/nebo při významném snížení dávky cyklosporinu (viz bod 4.5). Po aplikaci přípravku Certican dispergovatelné tablety může být koncentrace everolimu lehce snížena.

Ideální dávkování Certicanu by mělo být založeno na základě koncentrací získaných po > 4-5 dnech po předchozí úpravě dávky. Existuje vzájemné ovlivňování mezi cyklosporinem a everolimem; jestliže je expozice cyklosporinem výrazně snížena, mohou koncentrace everolimu klesnout (minimální koncentrace < 50 ng/ml).

U pacientů s poruchou funkce jater by měly být koncentrace udržovány v horní části rozmezí expozice 3-8 ng/ml.

Po zahájení léčby nebo při změně dávky je třeba monitorovat koncentrace každých 4-5 dnů, dokud 2 následná měření neprokáží stabilní koncentraci everolimu, neboť prodloužený biologický poločas everolimu u pacientů s poškozením funkce jater oddaluje dobu dosažení ustáleného stavu (viz body 4.4 a 5.2). Úprava dávkování by měla být založena na ustálených koncentracích everolimu.

Doporučené dávkování cyklosporinu při transplantaci ledvin

Certican by neměl být dlouhodobě užíván při plném dávkování cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledvin léčených Certicanem může snížení expozice cyklosporinu zlepšit funkci ledvin. Na základě zkušeností získaných ve studii A2309 by mělo být snižování expozice cyklosporinu zahájeno okamžitě po transplantaci s následujícími doporučenými minimálními koncentracemi v celé krvi:

Tabulka 2 Transplantace ledvin: doporučené rozmezí cílových minimálních koncentrací cyklosporinu

Cílová C ₀ cyklosporinu (ng/ml)	Měsíc 1	Měsíce 2-3	Měsíce 4-5	Měsíce 6-12
Skupiny Certicanu	100-200	75-150	50-100	25-50

(Naměřené koncentrace C₀ a C₂ jsou uvedeny v bodě 5.1).

Před snížením dávky cyklosporinu je nutné zajistit, aby dolní koncentrace everolimu v rovnovážném stavu v krvi byly rovny nebo vyšší než 3 ng/ml.

Existuje jen omezené množství údajů o dávkování Certicanu a cyklosporinu, kdy jeho minimální koncentrace je v udržovací fázi nižší než 50 ng/ml nebo koncentrace C₂ jsou méně než 350 ng/ml. U pacientů, kteří netolerují snížení expozice cyklosporinu, je nutné znovu zhodnotit pokračování v léčbě Certicanem.

Doporučené dávkování cyklosporinu při transplantaci srdce

U pacientů po transplantaci srdce musí být v udržovací fázi, podle tolerance, dávka cyklosporinu snížena, aby se zlepšila funkce ledvin. Jestliže je porucha funkce ledvin progresivní nebo jestliže vypočítaná clearance kreatininu je < 60 ml/min, musí být upraven léčebný režim. U pacientů po transplantaci srdce může být dávka cyklosporinu stanovena podle průměrných koncentrací cyklosporinu v krvi. Viz bod 5.1 pro údaje se sníženou koncentrací cyklosporinu v krvi.

U pacientů po transplantaci srdce existuje jen omezené množství údajů o dávkování Certicanu s cyklosporinem při minimálních koncentracích (C₀) 50-100 ng/ml po 12 měsících.

Před snížením dávky cyklosporinu je nutné zajistit, aby průměrné koncentrace (C₀) everolimu v rovnovážném stavu v krvi byly rovny nebo vyšší než 3 ng/ml.

Doporučené dávkování takrolimu při transplantaci jater

Pacienti po transplantaci jater by měli mít sníženou expozici takrolimu, aby se minimalizoval nefrotoxický efekt CNI. Přibližně 3 týdny po zahájení současného podávání s Certicanem by měla být dávka takrolimu snižována na cílovou koncentraci takrolimu v krvi 3-5 ng/ml. V kontrolovaných klinických studiích bylo úplné vysazení takrolimu spojeno se zvýšeným rizikem akutní rejeckce.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl Certican hodnocen s plnou dávkou takrolimu.

Způsob podání

Certican je určen pouze pro perorální podání.

Denní dávka Certicanu má být podávána vždy perorálně, rozdělená do dvou dávek, vždy stejně buď s jídlem, nebo nalačno (viz bod 5.2) a ve stejném čase jako cyklosporin pro mikroemulzi nebo takrolimus (viz *Monitorování koncentrace léku v krvi*).

Certican tablety se polykají celé, nedrtí se, ani se nekoušou a zapíjejí se sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Certican je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na everolimus, sirolimus nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Řízení imunosuprese

V klinických studiích byl Certican podáván společně s cyklosporinem pro mikroemulzi, basiliximabem nebo s takrolimem a kortikosteroidy. V kombinaci s jinými než těmito imunosupresivními látkami nebyl Certican dostatečně zkoumán.

U pacientů s vysokým imunologickým rizikem nebyl Certican dostatečně studován.

Kombinace s indukcí thymoglobulinem

Striktní pozornost se doporučuje při užívání thymoglobulinové indukce (králičí antithymocytární globulin) a Certican/cyklosporin/steroidního režimu. V klinickém hodnocení u příjemců srdečního transplantátu (Studie A2310, viz bod 5.1), byl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí včetně fatální infekce během prvních 3 měsíců po transplantaci u podskupiny pacientů, kteří užívali králičí antithymocytární globulin.

Závažné a oportunní infekce

Pacienti, kteří jsou léčeni imunosupresivními přípravky, včetně Certicanu, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu infekcí (bakteriálních, mykotických, virových, protozoárních). Mezi oportunní infekce, ke kterým může být imunosuprimovaný pacient náchylný, patří infekce polyomavirem, zahrnující s virem BK asociovanou nefropatii a potenciálně fatální s infekcí JC virem asociovaná progresivní mnohočetná leukoencefalopatie (PML). Tyto infekce, často související s celkovou imunosupresní zátěží, by měly být zvažovány v diferenciální diagnostice pacientů se zhoršující se funkcí ledvinného štěpu nebo neurologickými příznaky. U pacientů léčených Certicanem byly hlášeny fatální infekce a sepse (viz bod 4.8).

V klinických studiích s Certicanem byla po transplantaci doporučena antimikrobiální profylaxe proti pneumonii způsobované *Pneumocystis jiroveci (carinii)* a profylaxe proti Cytomegaloviru (CMV), zvláště u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku oportunních infekcí.

Porucha funkce jater

U pacientů s poškozením funkce jater se doporučuje pečlivě monitorovat minimální koncentrace everolimu v plné krvi (C_0) a upravit dávku everolimu (viz bod 4.2).

Vzhledem k dlouhému poločasu everolimu u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 5.2) by po zahájení léčby nebo po změně dávky mělo být prováděno terapeutické monitorování everolimu, dokud nebude dosaženo ustálených koncentrací.

Interakce s perorálními substráty CYP3A4

Opatrnosti je třeba, pokud je Certican podáván současně s perorálními substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, které může vést k potenciálním lékovým interakcím (např. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin nebo deriváty námelových alkaloidů). Pacienti by měli být sledováni pro výskyt nežádoucích účinků popsanych v informaci o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Interakce se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (PgP)

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP) (např. ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu, ritonaviru) může zvýšit hladiny everolimu v krvi a nedoporučuje se, pokud přínos nepřeváží riziko.

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo PgP (např. rifampicinu, rifabutinu, karbamazepinu, fenytoinu) se nedoporučuje, pokud přínos nepřeváží riziko.

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo PgP, doporučuje se během jejich současného podávání s everolimem monitorovat minimální koncentrace everolimu v plné krvi a sledovat klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky everolimu (viz bod 4.5).

Lymfomy a jiné malignity

U pacientů, kteří jsou léčeni imunosupresivními přípravky, včetně Certicanu, je zvýšené riziko vývoje lymfomů nebo jiných malignit, především kůže (viz bod 4.8). Zdá se, že absolutní riziko souvisí s délkou a intenzitou imunosuprese, spíše než s použitím specifického léku. Pro možnost vývoje kožních malignit by měli být pacienti pravidelně sledováni a mělo by jim být doporučeno, aby minimalizovali možnost vystavování se UV záření a slunění a aby používali účinné ochranné krémy na opalování.

Hyperlipidemie

Podávání Certicanu s cyklosporinem pro mikroemulzi nebo takrolimem pacientům po transplantaci souviselo se zvýšením cholesterolu a triglyceridů v séru, což může vyžadovat léčebné opatření. U pacientů, kteří užívají Certican, by měla být sledována hladina lipidů a pokud je to nutné, měli by být léčeni hypolipidemikou a měla by jim být upravena také dieta (viz bod 4.5). U pacientů s diagnostikovanou hyperlipidemií ještě před zahájením imunosupresivní léčby, včetně Certicanu, je nutné zvážit riziko/přínos léčby. U pacientů se závažnou refrakterní hyperlipidemií je obdobně nutné znovu přehodnotit riziko/přínos léčby a pokračování v léčbě Certicanem.

Pacienti, kteří jsou léčeni inhibitory HMG-CoA reduktázy a/nebo fibráty, by měli být sledováni pro možnost výskytu rhabdomyolýzy nebo jiných nežádoucích účinků, tak jak jsou popsány v SmPC těchto přípravků (viz bod 4.5).

Angioedém

Certican je dáván do souvislosti s rozvojem angioedému. Ve většině hlášených případů pacienti zároveň užívali ACE inhibitory.

Everolimus a renální dysfunkce indukovaná inhibitory kalcineurinu

U pacientů po transplantaci ledvin a srdce zvyšuje Certican v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu riziko poškození funkce ledvin. Při použití kombinace Certicanu a cyklosporinu je vyžadováno snížení dávky cyklosporinu, aby se předešlo poškození ledvin. U pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu v séru je nutné uvažovat o vhodné úpravě imunosupresivního režimu léčby, zvláště pak o snížení dávky cyklosporinu.

U pacientů po transplantaci jater nebylo prokázáno, že by Certican s redukovanou expozicí takrolimu zhoršoval renální funkce v porovnání se standardní expozicí takrolimu bez Certicanu. Pravidelná

kontrola funkce ledvin se doporučuje u všech pacientů. Zvláštní opatrnost je také nutná při souběžném podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že mají negativní vliv na funkci ledvin.

Proteinurie

Použití Certicanu s inhibitory kalcineurinu u pacientů s transplantací je spojeno se zvýšenou proteinurií. Riziko se zvyšuje se zvyšujícími se krevními koncentracemi everolimu.

U pacientů po transplantaci ledvin s mírnou proteinurií na udržovací imunosupresivní léčbě zahrnující inhibitor kalcineurinu (CNI) byly hlášeny případy zhoršení proteinurie při náhradě CNI přípravkem Certican. Změny byly po vysazení přípravku Certican a navrácení CNI reverzibilní. Bezpečnost a účinnost převodu z CNI na Certican nebyla u těchto pacientů stanovena.

Pacienti užívající Certican by měli být sledováni s ohledem na možný rozvoj proteinurie.

Trombóza ledvinného štěpu

Bylo popsáno zvýšené riziko tepenné a žilní trombózy ledviny vedoucí ke ztrátě štěpu, především během prvních 30 dnů po transplantaci.

Komplikace hojení ran

Certican, stejně jako jiné inhibitory mTOR, může zhoršit hojení a zvýšit incidenci potransplantačních komplikací, jako je například dehiscence rány, akumulace tekutin nebo infekce rány, které mohou vyžadovat další chirurgickou léčbu. Lymfokéla je nejčastěji hlášenou podobnou příhodou u příjemců renálních transplantací a bývá častější u pacientů s vyšším BMI. U příjemců transplantace srdce je zvýšená incidence perikardiálních a pleurálních výpotků. U příjemců transplantace jater je zvýšená incidence kýly v jizvě.

Trombotická mikroangiopatie / Trombotická trombocytopenická purpura / Hemolytický uremický syndrom

Současné podávání přípravku Certican a inhibitoru kalcineurinu (CNI) může zvýšit riziko CNI indukovaného hemolyticko uremického syndromu/trombotické trombocytopenické purpury/trombotické mikroangiopatie.

Očkování

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na očkování. Během léčby imunosupresivy, včetně everolimu, může být očkování méně účinné. Je nutné se vyvarovat používání živých vakcín.

Intersticiální onemocnění plic/neinfekční pneumonitida

U pacientů s příznaky odpovídajícími infekční pneumonii, kteří však nereagují na antibiotickou léčbu a u kterých byly infekční, neoplastické a jiné nelékové příčiny vyloučeny odpovídajícími vyšetřeními, by měla být zvážena možnost intersticiálního plicního onemocnění (ILD). U pacientů léčených přípravkem Certican byly hlášeny případy ILD, které se obvykle upravily po vysazení léku s terapií glukokortikoidy nebo bez ní. Objevily se však i fatální případy (viz bod 4.8).

Nově vzniklý diabetes mellitus

Bylo prokázáno, že Certican zvyšuje riziko nově vzniklého diabetu mellitu po transplantaci. U pacientů léčených přípravkem Certican by měly být pečlivě sledovány krevní koncentrace glukózy.

Mužská neplodnost

V literatuře existují popisy případů reverzibilní azoospermie a oligospermie u pacientů léčených inhibitory mTOR. Jak ukázaly preklinické toxikologické studie, everolimus může snižovat spermatogenezi, proto musí být mužská neplodnost považována za možné riziko dlouhodobé léčby přípravkem Certican.

Riziko intolerance pomocných látek

Tablety Certican obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Everolimus je metabolizován především v játrech enzymem CYP3A4, částečně také ve střevní stěně a je substrátem pro nespecifickou (multidrug) vypuzovací pumpu, P-glykoprotein (PgP). Proto může být absorpce a následně i eliminace systémově absorbovaného everolimu ovlivněna léčivými přípravky, které ovlivňují CYP3A4 a/nebo P-glykoprotein. Souběžná léčba silnými 3A4 inhibitory a induktory se nedoporučuje. Inhibitory P-glykoproteinu mohou snižovat vypuzování everolimu ze střevních buněk a zvyšovat koncentraci everolimu v krvi. *In vitro* byl everolimus kompetitivní inhibitor CYP3A4 a smíšený inhibitor CYP2D6. *In vivo* byly všechny studie interakcí provedeny bez současného podávání cyklosporinu.

Tabulka 3 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – změna poměru geometrického průměru AUC/C _{max} everolimu (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
Silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3krát (rozmezí 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1krát (rozmezí 2,6-7,0)	Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4/PgP se nedoporučuje, pokud přínosy nepřeváží rizika.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nebylo studováno. Očekává se velké zvýšení koncentrace everolimu.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycin	AUC ↑4,4krát (rozmezí 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0krát (rozmezí 0,9-3,5)	Minimální koncentrace everolimu v plné krvi mají být sledovány vždy, když jsou současně podávány inhibitory CYP3A4/PgP a po jejich vysazení.
Imatinib	AUC ↑3,7krát C _{max} ↑2,2krát	
Verapamil	AUC ↑3,5krát (rozmezí 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3krát (rozmezí 1,3-3,8)	Pokud je současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4/PgP nezbytné, je třeba opatrnost.
Cyklosporin perorální podání	AUC ↑2,7krát (rozmezí 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8krát (rozmezí 1,3-2,6)	
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	AUC ↑2,5krát C _{max} ↑2,5krát	Pečlivě sledujte nežádoucí účinky a podle potřeby upravte dávku everolimu (viz body 4.2 a 4.4).
Flukonazol	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice.	
Diltiazem, nikardipin	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice.	
Dronedaron	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice.	Současnému podávání je třeba se vyhnout.
Grapefruitový džus nebo jiné jídlo s vlivem na CYP3A4/PgP	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice (se širokým rozmezím účinků).	
Silné a středně silné induktory CYP3A4		
Rifampicin	AUC ↓63 % (rozmezí 0-80 %) C _{max} ↓58% (rozmezí 10-70 %)	Současné podávání se silnými induktory CYP3A4/PgP se nedoporučuje, pokud přínosy nepřeváží rizika.
Rifabutin	Nebylo studováno. Očekává se snížená expozice.	

Karbamazepin	Nebylo studováno. Očekává se snížená expozice.	
Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se snížená expozice.	
Fenobarbital	Nebylo studováno. Očekává se snížená expozice.	Při současném podávání s induktory CYP3A4/PgP a po ukončení jejich podávání je třeba monitorovat průběžné koncentrace everolimu v plné krvi.
Efavirenz, nevirapine	Nebylo studováno. Očekává se snížená expozice.	
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se velké snížení expozice.	Během léčby everolimem nemají být užívány přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny everolimem:

Oktreotid

Při současném podávání everolimu (10 mg denně) s depotním oktreotidem byla C_{min} oktreotidu zvýšena 1,47krát (geometrický střední poměr everolimus/placebo).

Cyklosporin

U pacientů dostávajících po transplantaci ledvin a srdce cyklosporin pro emulzi měl Certican minimální klinický vliv na farmakokinetiku cyklosporinu.

Atorvastatin (CYP3A4-substrát) a pravastatin (PgP-substrát)

Jednorázová aplikace Certicanu společně s atorvastatinem nebo pravastatinem zdravým jedincům neměla klinicky významný vliv na jejich farmakokinetiky ani na biologickou reaktivitu HMG-CoA reduktázu v plazmě. Tyto výsledky však nemohou být extrapolovány na jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy. Pacienti musí být sledováni pro možnost vývoje rhabdomyolýzy a jiných nežádoucích účinků popsanych v SPC inhibitorů HMG-CoA reduktázy.

Perorální substráty CYP3A4

Na základě výsledků *in-vitro* je inhibice PgP, CYP3A4 a CYP2D6 při systémové koncentraci dosažené po perorální dávce 10 mg denně nepravděpodobná. Nicméně nelze vyloučit inhibici CYP3A4 a PgP ve střevě. Studie interakce u zdravých dobrovolníků prokázaly, že současné perorální podávání midazolamu, substrátu CYP3A4, s everolimem vede ke zvýšení C_{max} midazolamu o 25 % a zvýšení AUC midazolamu o 30 %. To je pravděpodobně způsobeno inhibicí intestinálního CYP3A4 everolimem. Tak může everolimus ovlivnit biologickou dostupnost perorálně podávaných substrátů CYP3A4. Klinicky významné účinky na expozici systémově podávaných substrátů CYP3A4 se však neočekávají. Pokud je everolimus užíván současně s perorálními substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimozyd, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin nebo deriváty námelových alkaloidů), měli by být pacienti sledováni pro výskyt nežádoucích účinků popsanych v informaci o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4.

Očkování

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na očkování a očkování během léčby Certicanem může být méně účinné. Je nutné se vyvarovat používání živých vakcín.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání Certicanu těhotným ženám nejsou odpovídající údaje. Ve studiích na zvířatech byly zjištěny reprodukční toxické účinky včetně embryo/fetotoxických účinků (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi není známo. Certican by neměl být podáván těhotným ženám, pokud jeho přínos nepřeváží možné riziko pro plod. Ženám ve fertilním věku musí být, po dobu kdy užívají Certican a ještě dalších 8 týdnů po skončení léčby, doporučena účinná kontracepce.

Kojení

Není známo, zda je everolimus vylučován do mateřského mléka žen. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že everolimus a/nebo jeho metabolity snadno přestupují do mléka potkaních samic. Proto by ženy, které užívají Certican, neměly kojit.

Fertilita

V literatuře existují zprávy o reverzibilní azoospermii a oligospermii u pacientů léčených inhibitory mTOR (viz body 4.4, 4.8 a 5.3). Není znám potenciál everolimu způsobit u pacientů a pacientek infertilitu, byla však pozorována infertilita u mužů a sekundární amenorea.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Certican nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrn bezpečnostního profilu

Frekvence výskytu níže uvedených nežádoucích účinků jsou odvozeny z analýzy 12měsíčního výskytu příhod hlášených v multicentrických randomizovaných kontrolovaných studiích s Certicanem v kombinaci s inhibitory kalcineurinu (CNI) a kortikosteroidy u dospělých transplantovaných pacientů. Všechny studie kromě dvou (u transplantace ledvin) zahrnovaly non-Certican standardní terapeutickou větev založenou na CNI. Certican v kombinaci s cyklosporinem byl sledován v pěti studiích u příjemců renálních transplantátů, celkem 2 497 pacientů (včetně dvou studií bez non-Certican kontrolní skupiny), a ve třech studiích u příjemců srdečních transplantátů s celkovým počtem 1531 pacientů (ITT populace, viz bod 5.1).

Certican v kombinaci s takrolimem byl sledován v jedné studii, která zahrnovala 719 pacientů po transplantaci jater (ITT populace, viz bod 5.1).

Nejčastější účinky jsou: infekce, anemie, hyperlipidemie, nově vzniklý diabetes mellitus, insomnie, bolest hlavy, hypertenze, kašel, zácpa, nauzea, periferní edém, zhoršené hojení (včetně pleurálních a perikardiálních výpotků).

Výskyt nežádoucích účinků může záviset na imunosupresivním režimu (tj. na stupni a délce trvání). Zvýšení kreatininu v séru bylo častěji pozorováno v úvodních studiích u pacientů, kterým byl podáván Certican v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro emulzi, než u kontrolních pacientů. Celkový výskyt nežádoucích účinků byl nižší se sníženou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil Certicanu podávaného s cyklosporinem ve snížené dávce byl podobný tomu, jaký byl popsán ve 3 úvodních studiích, ve kterých byla podávána plná dávka cyklosporinu, avšak s výjimkou méně častého zvýšení hladin kreatininu v séru. Medián a průměrné hodnoty sérového kreatininu byly nižší než ve studiích fáze III.

b) Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 4 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které možná nebo pravděpodobně souvisejí s léčbou Certicanem a byly pozorovány v klinických studiích fáze III. Pokud není uvedeno jinak, tyto poruchy byly identifikovány s vyšší incidencí ve studiích fáze III srovnávajících pacienty léčené Certicanem s pacienty léčenými standardním režimem bez Certicanu nebo se stejnou incidencí v případě známých nežádoucích účinků komparátoru MPA ve studiích po transplantaci ledvin a srdce (viz bod 5.1). Pokud není uvedeno jinak, profil nežádoucích účinků je relativně konzistentní ve všech transplantačních indikacích. Tabulka je sestavena standardně podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA.

Nežádoucí reakce jsou uvedeny dle jejich frekvencí výskytu, které jsou definované jako: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné $< 1/10\ 000$.

Tabulka 4 Nežádoucí reakce potenciálně či pravděpodobně spojené s léčbou Certicanem

Tělesný systém	Výskyt	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce (virové, bakteriální a mykotické), infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích a plic (včetně pneumonie) ¹ , infekce močového ústrojí ²
	Časté	Sepse, infekce ran
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Časté	Maligní nebo nespecifické tumory, maligní a nespecifické novotvary kůže
	Méně časté	Lymfomy/post-transplantační lymfoproliferativní porucha (PTLD)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopenie, anemie/erytropenie, trombocytopenie ¹
	Časté	Pancytopenie, trombotická mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu)
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hypogonadismus mužů (testosteron snížen, FSH a LH zvýšeny)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperlipidemie (cholesterol a triglyceridy), nově vzniklý diabetes mellitus, hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie, anxieta
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Velmi časté	Perikardiální výpotek ³
	Časté	Tachykardie
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, příhody žilního tromboembolismu
	Časté	Lymfokéla ⁴ , epistaxe, trombóza renálního štěpu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Pleurální výpotek ¹ , kašel ¹ , dyspnoe ¹
	Méně časté	Intersticiální onemocnění plic (ILD) ⁵
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení
	Časté	Pankreatitida, stomatitida/ulcerace úst, orofaryngeální bolest
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Neinfekční hepatitida, žloutenka
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Angioedém ⁶ , akné, vyrážka
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté	Myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Proteinurie ² , nekróza tubulů ledvin ⁷
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Erektální dysfunkce, poruchy menstruačního cyklu (včetně amenorey a menoragie)
	Méně časté	Ovariální cysta
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté	Periferní edém, bolestivost, zhoršené hojení, pyrexie
	Časté	Incisionální hernie
Vyšetření	Časté	Abnormální hodnoty jaterních enzymů ⁸

¹ Časté po transplantaci ledvin a jater

² Časté po transplantaci srdce a jater

³ Po transplantaci srdce

⁴ Po transplantaci ledvin a srdce

⁵ Vyhledávání pomocí SMQ ukázalo četnost výskytu ILD v klinických studiích. Toto široké vyhledávání zahrnovalo také případy způsobené souvisejícími příčinami, jako je infekce. Četnost výskytu uvedená zde je odvozená z lékařských hodnocení známých případů.

⁶ Zejména u pacientů současně léčených ACE inhibitory

⁷ Po transplantaci ledvin

⁸ Zvýšení γ-GT, AST, ALT

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Preklinické toxikologické studie ukázaly, že everolimus může snižovat spermatogenezi, proto musí být mužská neplodnost považována za možné riziko dlouhodobé léčby přípravkem Certican. V literatuře existují popisy případů reverzibilní azoospermie a oligospermie u pacientů léčených inhibitory mTOR.

V kontrolovaných klinických studiích zahrnujících celkem 3 256 pacientů léčených Certicanem v kombinaci s jiným imunosupresivem sledovaných alespoň jeden rok došlo u celkem 3,1 % k rozvoji malignit, u 1,0 % se jednalo o kožní maligní onemocnění, u 0,60 % o lymfom nebo lymfoproliferativní poruchu.

U pacientů léčených rapamycinem a jeho deriváty včetně Certicanu byly případy, některé fatální, intersticiální plicní nemoci, která připomínala zánět intersticiálního plicního parenchymu (pneumonitis) a/nebo fibrózu neinfekčního původu. Ve většině případů příznaky odezněly po vysazení Certicanu a/nebo přidání glukokortikoidů. Objevily se však i fatální případy.

d) Nežádoucí účinky ze spontánních post-marketingových hlášení

Následující nežádoucí účinky byly odvozeny ze spontánních hlášení a případů z literatury podle post-marketingových zkušeností s Certicanem. Protože byly tyto nežádoucí účinky hlášeny spontánně z populace o neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě určit jejich četnost, která je proto kategorizována jako není známo. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V rámci každé třídy jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení a z literatury (frekvence není známo)

Tělesný systém	Výskyt	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Nedostatek železa
Cévní poruchy	Není známo	Leukocytoklastická vaskulitida, lymfedém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Pulmonární alveolární proteinóza
Poruchy kůže a podkoží	Není známo	Erytrodermie

Pediatrická populace

Bezpečnostní informace u dětí a dospívajících jsou založeny na datech získaných z 36měsíčního sledování pediatrických pacientů po transplantaci ledvin a 24měsíčního sledování pediatrických pacientů po transplantaci jater (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studiích na zvířatech byl pro everolimus zjištěn nízký akutní toxický potenciál. Žádná úmrtí nebo závažná toxicita nebyly pozorovány po jednorázovém perorálním podání dávky 2 000 mg/kg (limitní test) myším nebo potkanům.

Hlášené zkušenosti s předávkováním u lidí jsou velmi omezené. Existuje jeden případ náhodného pozření everolimu v dávce 1,5 mg dítětem ve věku 2 let, kdy nebyly pozorovány nežádoucí účinky. Jednotlivé dávky až do 25 mg byly podávány pacientům po transplantaci s akceptovatelnou akutní snášenlivostí.

U všech případů předávkování musí být zahájena obvyklá podpůrná léčebná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) kinázy, ATC kód: L04AH02.

Mechanismus účinku

Everolimus, inhibitor signálu proliferace, brání v modelech alotransplantace u hlodavců a primátů rejekci alograftu. Jeho imunosupresivní účinek se projevuje inhibicí proliferace, a tím klonální expanze, antigenem aktivovaných T buněk, které jsou řízeny interleukiny specifickými pro T buňky, např. interleukinem-2 a interleukinem-15. Everolimus inhibuje intracelulární signální cestu, která je spouštěna navázáním růstových faktorů těchto T buněk na jejich receptory, což má normálně za následek buněčnou proliferaci. Blokáda tohoto signálu everolimem má za následek zablokování buněk ve stádiu G₁ buněčného cyklu.

Everolimus tvoří komplex s proteinem cytoplazmy FKBP-12 na molekulární úrovni. Za přítomnosti everolimu je inhibována růstovým faktorem stimulovaná fosforylace p70 S6 kinázy. Protože fosforylace p70 S6 kinázy je pod kontrolou FRAP (také nazývaný m-TOR), naznačují tyto nálezy, že komplex everolimus-FKBP-12 se váže a tak interferuje s funkcí FRAP. FRAP je klíčovým regulátorem proteinu, který reguluje buněčný metabolismus, růst a proliferaci; pak zablokování funkce FRAP vysvětluje blokádu buněčného cyklu způsobenou everolimem.

Everolimus má tedy jiný mechanismus účinku než cyklosporin. V předklinických modelech alotransplantací byla kombinace everolimu s cyklosporinem účinnější, než jednotlivé látky samotné.

Účinek everolimu není omezen na T buňky. Obecně inhibuje růstovým faktorem stimulovanou proliferaci hemopoetických i ne-hemopoetických buněk, stejně jako buněk hladkého svalstva cév. Růstovým faktorem stimulovaná proliferace buněk hladkého svalstva cév spouštěná poškozením endoteliálních buněk, která vede k tvorbě neointimy, hraje klíčovou úlohu v patogenezi chronické rejekce. V předklinických studiích s everolimem byla u potkanů, v modelu alotransplantace aorty, zjištěna inhibice tvorby neointimy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Transplantace ledvin

Ve třetí fázi klinického hodnocení (B201 a B251) byl u dospělých pacientů po *de novo* transplantaci ledvin zkoumán Certican ve fixních dávkách 1,5 mg /den a 3,0 mg/den v kombinaci se standardními dávkami cyklosporinu pro mikroemulzi a kortikosteroidů. Mykofenolát mofetil (MMF) v dávce 1 g 2x denně byl použit jako srovnávací přípravek. Primárními parametry bylo selhání účinnosti (biopsií potvrzená akutní rejekce, ztráta štěpu, úmrtí nebo ztráta dalšího sledování pacienta) v 6 měsících; ztráta štěpu, úmrtí nebo ztráta dalšího sledování pacienta ve 12 měsících. Certican nebyl v těchto studiích celkově horší než MMF. Výskyt biopsií potvrzené akutní rejekce po 6 měsících byl ve studii B201 po dávce Certicanu 1,5 mg/den 21,6 %, po dávce 3,0 mg/den 18,2 % a po MMF 23,5 %. Ve studii B251 byly incidence 17,1 %, 20,1 % a 23,5 % pro Certican 1,5 mg/den, Certican 3,0 mg/den a pro MMF.

Snížená funkce alograftu se zvýšením hladiny kreatininu v séru byla pozorována častěji mezi jedinci, kteří dostávali Certican v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi, než u pacientů užívajících MMF. Tento účinek předpokládá, že Certican zvyšuje nefrotoxicitu cyklosporinu. Farmakokinetická-farmakodynamická analýza ukázala, že renální funkce nebyla narušena snížením expozice cyklosporinu při zachování účinnosti za podmínky, že jsou koncentrace everolimu udrženy nad 3 ng/ml. Tento koncept byl dále potvrzen ve dvou studiích fáze IIIb (A2306 a A2307, zahrnujících 237 a 256 pacientů), ve kterých byla hodnocena účinnost a bezpečnost Certicanu v denních dávkách 1,5 mg a 3,0 mg (počáteční dávkování, následné dávkování bylo vedeno tak, aby minimální

koncentrace byla ≥ 3 ng/ml) v kombinaci se sníženou expozicí k cyklosporinu. V obou studiích byla renální funkce zlepšena bez snížení účinnosti. V těchto studiích nicméně nebyla žádná non-Certican srovnávací větev. Byla dokončena multicentrická randomizovaná otevřená kontrolovaná studie fáze III A2309, ve které bylo randomizováno 833 příjemců *de-novo* renálních transplantací buď do jednoho ze dvou režimů zahrnujících Certican, které se lišily dávkou a byly kombinovány se sníženou dávkou cyklosporinu, nebo do standardního režimu natrium-mykofenolátu (MPA) a cyklosporinu. Pacienti byli léčeni po 12 měsíců. Všem pacientům byla podána indukční terapie basiliximabem před transplantací a 4. den po transplantaci. Po transplantaci mohly dle potřeby být podávány kortikosteroidy.

Úvodní dávky ve dvou skupinách léčených Certicanem byly 1,5 mg/den a 3 mg/den, podávaných ve dvou rozdělených dávkách, následně upravených od 5. dne dále k udržení cílových koncentrací everolimu 3-8 ng/ml a 6-12 ng/ml. Dávka natrium-mykofenolátu byla 1,44 g/den. Dávky cyklosporinu byly upraveny k udržení cílových minimálních koncentrací dle tabulky 6. Skutečné naměřené hodnoty krevních koncentrací everolimu a cyklosporinu (C_0 a C_2) jsou uvedeny v tabulce 7.

Přestože režim s vyšší dávkou Certicanu byl stejně účinný jako režim s nižší dávkou, celková bezpečnost byla slabší a proto není režim s vyšší dávkou doporučován.

Doporučen je režim s nižší dávkou Certicanu (vid bod 4.2).

Tabulka 6 Studie A2309: Rozsah cílových minimálních koncentrací cyklosporinu v krvi

Cílová C_0 cyklosporinu (ng/ml)	Měs 1	Měs 2-3	Měs 4-5	Měs 6-12
Skupiny Certicanu	100-200	75-150	50-100	25-50
Skupina MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabulka 7 Studie A2309: Naměřené minimální krevní koncentrace cyklosporinu a everolimu

Minimální koncentrace (ng/ml)	Skupina Certicanu (nízkodávkovaný cyklosporin)				MPA (standardní cyklosporin)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
Cyklosporin						
Den 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Měsíc 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Měsíc 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Měsíc 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Měsíc 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Měsíc 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Cílová C_0 3-8)		(Cílová C_0 6-12)			
Den 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8			-
Měsíc 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9			-
Měsíc 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6			-
Měsíc 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1			-
Měsíc 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6			-
Měsíc 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5			-

Čísla jsou průměry ± standardní odchylky naměřených hodnot, C_0 = minimální koncentrace, C_2 = hodnota 2 hodiny po podání dávky.

Primárním parametrem účinnosti byla kombinovaná hodnota selhání (biopsií prokázaná akutní rejekce [BPAR], ztráta štěpu, smrt nebo ztráta pro sledování). Výsledek je uveden v tabulce 8.

Tabulka 8 Studie A2309: Kompozitní a jednotlivé parametry účinnosti po 6 a 12 měsících (incidence v ITT populaci)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 měs	12 měs	6 měs	12 měs	6 měs	12 měs
Kompositní parametr (1° kritérium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Rozdíl % (<i>Certican</i> - <i>MPA</i>) 95% CI	0,4 % (-6,2; 6,9)	1,1 % (-6,1; 8,3)	-1,9 % (-8,3; 4,4)	-2,7 % (-9,7; 4,3)	-	-
Jednotlivé parametry (2° kritéria)						
Léčená BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Ztráta štěpu	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Smrt	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Ztráta pro sledování	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombinované parametry (2° kritéria)						
Ztráta štěpu / Smrt	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Ztráta štěpu / Smrt / Ztráta sledování	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)
měs = měsíc, 1 ⁰ = primární, 2 ⁰ = sekundární, CI = interval spolehlivosti, míra non-inferiority byla 10 %						
Kompositní parametr: léčená biopsií prokázaná akutní rejekce (BPAR), ztráta štěpu, smrt, nebo ztráta sledování						

V tabulce 9 jsou uvedeny změny renálních funkcí demonstrované glomerulární filtrací (GFR) pomocí MDRD vzorce.

Proteinurie byla hodnocena při plánovaných návštěvách kapkovou analýzou močových bílkovin/kreatininu a kategorizována dle klinického významu, jak je uvedeno v tabulce 10. Několik pacientů ve všech léčených skupinách dosáhlo limitu pro nefrotický syndrom, ale větší část pacientů léčených Certicanem byla v kategorii sub-nefrotické, ve srovnání se skupinou léčenou MPA. Byl prokázán vliv minimálních koncentrací everolimu, především C_{min} nad 8 ng/ml, na míru proteinurie.

Nežádoucí účinky hlášené častěji v doporučeném (nízkodávkovaném) režimu Certicanu ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou MPA byly uvedeny v tabulce 4). Nižší frekvence virových infekcí byla hlášena u pacientů léčených Certicanem, což bylo způsobeno především nižší mírou hlášených případů CMV infekce (0,7 % versus 5,95 %) a infekce BK virem (1,5 % versus 4,8 %).

Tabulka 9 Studie A2309: Renální funkce (MDRD vypočítaná GFR) po 12 měsících (ITT populace)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
12měsíční průměrná GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Rozdíl průměrů (everolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7; 6,4)	(-5,0; 3,2)	-

Dopočet chybějících hodnot 12měsíční GFR : ztráta štěpu = 0; smrt nebo ztráta sledování renální funkce = LOCF1 (přenesení poslední zaznamenané hodnoty 1: Konec léčby (po Měsíc 12)).
MDRD: modification of diet in renal disease

Tabulka 10 Studie A2309: Poměr bílkoviny a kreatininu v moči

Kategorie proteinurie (mg/mmol)

Měsíc 12 (TED)	Léčba	normální	mírná	sub-nefrotická	nefrotická
		%(n) (<3,39)	%(n) (3,39-<33,9)	%(n) (33,9-<339)	%(n) (>339)
	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: Treatment endpoint (hodnota ve 12. měsíci nebo poslední pozorovaná hodnota přenesená dále)

Ve 24měsíční randomizované multicentrické otevřené 2ramenné studii (A2433) bylo 2 037 dospělých příjemců s nízkým imunologickým rizikem randomizováno do 24 hodin po transplantaci ledviny, aby dostali buď everolimus a snížený CNI (EVR+rCNI) nebo MPA a standardní CNI (MPA+sCNI). Ve skupině EVR+rCNI byla počáteční dávka everolimu 3 mg/den podaná jako 1,5 mg dvakrát denně (při podávání s takrolimem) nebo 1,5 mg/den jako 0,75 mg dvakrát denně (při podávání s cyklosporinem). Míry výskytu všech cílových parametrů účinnosti ve 12. a 24. měsíci jsou shrnuty v tabulce 11. Bezpečnostní nálezy jsou v souladu se známými bezpečnostními profily everolimu, MPA, cyklosporinu a takrolimu. Incidence virových infekcí, jako jsou infekce CMV a BKV, byla 28 (2,8 %) a 59 (5,8 %), v uvedeném pořadí, ve skupině EVR+rCNI a 137 (13,5 %) a 104 (10,3 %), v uvedeném pořadí, ve skupině MPA+ sCNI.

Tabulka 11 Studie A2433: Srovnání mezi léčbami pro četnost výskytu kompozitních cílových parametrů (úplný soubor analýzy)

Cílové parametry účinnosti	EVR+ rCNI	MPA+ sCNI	Rozdíl (95% CI)	P - hodnota	EVR+ rCNI	MPA+ sCNI	Rozdíl (95% CI)	P - hodnota
	N = 1022	N = 1015			N = 1022	N = 1015		
	12. měsíc				24. měsíc			
eGFR < 50ml/min/1,73m ² nebo tBPAR [#]	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (-1,4; 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (-0,3; 8,7)	0,067
tBPAR, ztráta štěpu, nebo úmrtí	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 (-1,6; 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (-4,6; 6,1)	0,782
tBPAR	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (-1,1; 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (-4,4; 5,8)	0,794
Ztráta štěpu	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (-1,0; 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)	0,572
Úmrtí	20 (2,0)	28 (2,8)	-0,8 (-2,2; 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	-0,5 (-2,7; 1,6)	0,634
Ztráta štěpu nebo úmrtí	51 (5)	54 (5,4)	-0,3 (-2,3; 1,6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (-2,5; 2,6)	0,970

eGFR < 50ml/min/1,73m ² #	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (-1,5; 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2; 9,2)	0,040
--------------------------------------	---------------	---------------	--------------------	-------	---------------	---------------	--------------------	-------

95% CI a p-hodnota pro testování bez rozdílu ($[EVR+rCNI] - [MPA+sCNI] = 0$); cílový parametr zvýrazněný # je porovnán s použitím nezpracovaných hodnot míry výskytu, ostatní cílové parametry jsou porovnány pomocí Kaplanových-Meierových hodnot míry výskytu; tBPAR: akutní rejekce prokázaná biopsií; CI: interval spolehlivosti; eGFR: odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; EVR: everolimus; MPA: kyselina mykofenolová; rCNI: inhibitor kalcineurinu se sníženou expozicí; sCNI: inhibitor kalcineurinu se standardní expozicí

Transplantace srdce

Ve fázi III klinického hodnocení (B253) po transplantaci srdce byly studovány obě dávky Certicanu 1,5 mg/den a 3,0 mg/den v kombinaci se standardními dávkami cyklosporinu pro mikroemulzi a kortikosteroidů ve srovnání s azathioprinem (AZA) v dávkách 1 - 3 mg/kg/den. Primární parametr se skládal z výskytu akutní rejekce \geq ISHLT stupeň 3A, akutní rejekce spojené s hemodynamickou zátěží, ztráta štěpu, úmrtí pacienta nebo ztráta jeho sledování v 6, 12 nebo 24 měsících. Po podání obou dávek Certicanu bylo jak po 6, tak i 12 a 24 měsících, dosaženo lepších výsledků než po podání AZA. Incidence biopsií prokázané akutní rejekce, \geq ISHLT stupeň 3A v 6. měsíci byla 27,8 % po dávce Certicanu 1,5 mg/den; 19,0 % po dávce 3,0 mg/den a 41,6 % ve skupině léčených AZA ($p = 0,003$ pro 1,5 mg ve srovnání s kontrolní skupinou a $< 0,001$ pro dávku 3,0 mg proti kontrole).

Na základě výsledků intravaskulárního vyšetření koronárních arterií ultrazvukem získaných u podskupiny studované populace byly obě dávky Certicanu statisticky významně účinnější v prevenci vaskulopatie alograftu než AZA. Vaskulopatie alograftu je důležitý rizikový faktor dlouhodobé ztráty štěpu (byla definována jako zvýšení maximální tloušťky intimy o nejméně $\geq 0,5$ mm od výchozí hodnoty odpovídající plátu).

Zvýšení kreatininu v séru bylo častěji pozorováno mezi jedinci, kteří užívali Certican v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi, než u pacientů, kterým byl podáván AZA. Tyto výsledky ukazují, že Certican zvyšuje cyklosporinem indukovanou nefrotoxicitu.

Studie A2411 byla randomizovaná, 12měsíční otevřená studie srovnávající Certican v kombinaci se sníženou dávkou mikroemulze cyklosporinu a kortikosteroidů s mykofenolát mofetilem (MMF) a standardní dávkou mikroemulze cyklosporinu a kortikosteroidů u pacientů po *de novo* transplantaci srdce. Úvodní dávka Certicanu byla 1,5 mg/den a byla upravena tak, aby udržovací cílové minimální koncentrace everolimu v krvi byly v rozmezí 3-8 ng/ml. Počáteční dávka MMF byla 1 500 mg 2x denně. Dávky cyklosporinu pro mikroemulzi byly upraveny s cílem dosáhnout následujících minimálních koncentrací (ng/ml):

Tabulka 12 Cílové měsíční minimální koncentrace cyklosporinu

Cílová koncentrace cyklosporinu C ₀	měsíc 1	měsíc 2	měsíc 3-4	měsíc 5-6	měsíc 7-12
Certican skupina	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF skupina	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Skutečné naměřené koncentrace v krvi jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Studie A2411: Přehled statistiky koncentrací CsA v krvi* (mean \pm SD)

	Certican skupina (N=91)	MMF skupina (N=83)
Návštěva	C₀	C₀
4.den	154 \pm 71 n=79	155 \pm 96 n=74

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

* minimální koncentrace (C₀) v celé krvi

Změny funkce ledvin jsou uvedeny v tabulce 14. Výsledný účinek je uveden v tabulce 15.

Tabulka 14 Studie A2411: Změny clearance kreatininu během studie (pacienti s párovanými hodnotami)

		Stanovená clearance kreatininu (Cockroft-Gault)* ml/min		
		Výchozí hodnota Mean (± SD)	Hodnota v době podání Mean (± SD)	Rozdíly mezi skupinami Mean (95% CI)
1. měsíc	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1; 3,4)
6. měsíc	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6; 2,9)
12. měsíc	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)

* zahrnuje pacienty s oběma výchozími hodnotami a návštěvami

Tabulka 15 Studie A2411: Účinnost – poměr příhod (výskyt u ITT populace)

Parametr účinnosti	Certican n=92	MMF n=84	Rozdíly v poměru příhod mean (95% CI)
za 6 měsíců			
Biopsií potvrzená akutní rejeckce ≥ ISHLT stupeň 3A	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Souhrn selhání účinnosti*	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5; 5,2)
za 12 měsíců			
Biopsií potvrzená akutní rejeckce ≥ ISHLT stupeň 3A	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Souhrn selhání účinnosti*	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Úmrtí nebo ztráta štěpu/ retransplantace	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

* Souhrn selhání účinnosti: jakákoli následná akutní rejeckce ≥ stupeň 3A, akutní rejeckce s hemodynamickým postižením, ztráta štěpu, úmrtí nebo ztráta dalšího sledování.

Studie A2310 je multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze III srovnávající 2 větve, Certican v kombinaci se sníženou dávkou cyklosporinu proti standardní dávce mykofenolátu mofetil (MMF) v kombinaci s dávkou cyklosporinu za 24 měsíců. Použití indukční terapie bylo specifické dle jednotlivého centra (žádná indukce nebo basiliximab nebo thymoglobulin). Všichni pacienti obdrželi kortikosteroidy.

Počáteční dávky ve skupinách s Certicanem byly 1,5 mg/den a 3 mg/den a byly upraveny tak, aby udržovací cílové minimální koncentrace everolimu v krvi byly v rozmezí 3-8 ng/ml a 6-12 ng/ml. MMF dávka byla 3 g/den. Dávky cyklosporinu pro mikroemulzi byly upraveny s cílem dosáhnout koncentrací (ng/ml) uvedených ve studii A2411. Koncentrace everolimu a cyklosporinu v krvi jsou uvedeny v tabulce 16.

Nábor pacientů pro léčbu vyššími dávkami Certicanu byl předčasně ukončen z důvodů zvýšeného výskytu úmrtí zapříčiených infekcí a kardiovaskulárními nemocemi vyskytujícími se během prvních 90 dní po první dávce.

Tabulka 16 Studie A2310: Naměřené minimální koncentrace cyklosporinu (CsA) a everolimu v krvi (průměr ± SD)

Návštěva	Certican 1,5 mg/snížená dávka CsA (N=279)		MMF 3,g/ std.dávka CsA (N=268)
	everolimus (C ₀ ng/ml)	cyklosporin (C ₀ ng/ml)	cyklosporin (C ₀ ng/ml)
Den 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Měsíc 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Měsíc 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Měsíc 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Měsíc 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Měsíc 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Čísla jsou průměry ± standardní odchylky naměřených hodnot s C₀ = minimální koncentrací

Výsledek po 12 měsících je uveden v tabulce 17.

Tabulka 17 Studie A2310: Výskyt parametrů účinnosti (poměru příhod) během studie (ITT populace – analýza 12 měsíců)

Parametry účinnosti	Certican 1,5mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Primární: Souhrn selhání účinnosti	99 (35,1)	91 (33,6)
- Akutní rejekce související s HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- Biopsií potvrzená akutní rejekce ≥ ISHLT stupeň 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Úmrtí	22 (7,8)	13 (4,8)
- Ztráta štěpu/ retransplantace	4 (1,4)	5 (1,8)
- Ztráta pro sledování	9 (3,2)	10 (3,7)

Kompozitní parametr selhání účinnosti: epizoda biopsií prokázané akutní rejekce [BPAR] >= ISHLT stupeň 3A, Akutní rejekce (AR) s hemodynamickým postižením (HDC), ztráta štěpu, smrt nebo ztráta pro sledování.

Vyšší úmrtnost v rameni s Certicanem oproti rameni s MMF byla především výsledkem zvýšeného výskytu úmrtí zapříčiených infekcí vyskytující se během prvních 3 měsíců u pacientů užívajících Certican s thymoglobulinovou indukční terapií. Nerovnováha úmrtnosti v thymoglobulinové podskupině byla zaznamenána zvláště u pacientů hospitalizovaných před transplantací a pacientů s levostrannou mechanickou srdeční podporou (viz bod 4.4).

V průběhu studie A2310 byly renální funkce vyhodnoceny podle glomerulární filtrace (GFR) vypočítané s použitím MDRD vzorce, hodnota GFR ve 12 měsíci byla nižší ve skupině s 1,5 mg everolimu a činila 5,5 ml/min/1,73 m² (97,5% CI -10,9, -0,2).

Tento rozdíl byl především pozorován v centrech, kde průměrné koncentrace cyklosporinu byly v průběhu celého studijního období podobné u pacientů užívajících Certican a pacientů randomizovaných do kontrolní větve. Tento nález zdůrazňuje význam ke snížení koncentrace cyklosporinu, pokud je kombinován s everolimem, jak je uvedeno v tabulce 18 (viz také bod 4.2):

Tabulka 18 Cílové měsíční minimální koncentrace cyklosporinu

Cílové koncentrace cyklosporinu C ₀	Mo1	Mo2	Mo3-4	Mo5-6	Mo7-12
Certican skupina	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF skupina	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Dále, rozdíl byl způsoben především rozdílem vzniklým během 1. měsíce po transplantaci, kdy jsou pacienti ještě v nestabilní hemodynamické situaci, která může zkreslovat analýzy renálních funkcí. Poté pokles průměrné GRF (glomerulární filtrace) od měsíce 1 do měsíce 12 byl podstatně menší ve skupině s everolimem než v kontrolní skupině (-6,4 vs -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteinurie vyjádřená naměřenými hladinami kreatininu (proteinu v moči) ve vzorku moči vykazovala u pacientů užívajících Certican zvýšení hodnot. Sub-nefrotické hodnoty byly zaznamenány u 22 % pacientů užívajících Certican ve srovnání s pacienty užívajícími MMF (8,6 %). Byly také hlášeny nefrotické hodnoty (0,8 %), což představuje 2 pacienty v každé léčené skupině (viz bod (4,4)).

Nežádoucí reakce pro pacienty užívající everolimus 1,5 mg ve studii A2310 jsou v souladu s nežádoucími reakcemi uvedenými v tabulce 4. Nižší výskyt virových infekcí byl hlášen u pacientů užívajících Certican a vyplývá především z nižších četností hlášení pro CMV infekce ve srovnání s MMF (7,2 % vs 19,4 %).

Transplantace jater

Ve třetí fázi studie (H2304) u dospělých pacientů po transplantaci jater byla podávána redukováná dávka takrolimu a Certican 1,0 mg dvakrát denně pacientům s první dávkou Certicanu podanou 4 týdny po transplantaci a byla sledována oproti standardní dávce takrolimu. Ve větvi Certican + redukováná dávka takrolimu byla dávka Certicanu byla upravena tak, aby bylo dosaženo cílové koncentrace everolimu v krvi mezi 3-8 ng/ml. Ve větvi Certican + redukováná dávka takrolimu byly dávky takrolimu následně upraveny tak, aby bylo dosaženo cílových koncentrací mezi 3-8 ng/ml během 12 měsíců.

Pouze 2,6 % účastníků studie H2304 bylo tmavé rasy, proto tato studie poskytuje pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u této populace (viz bod 4.2).

Ve 12 měsíční analýze byla celková incidence souborného koncového parametru (tBPAR, ztráta štěpu nebo smrt) nižší ve větvi Certican + redukováná dávka takrolimu (6,7 %) v porovnání s kontrolní skupinou s takrolimem (9,7 %) a po 24 měsících byly pozorovány obdobné výsledky (viz tabulka 19).

Výsledky jednotlivých složek souborného koncového parametru jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 19 Studie H2304: Srovnání léčebných skupin podle Kaplanova-Meierova (KM) poměru incidence primárních parametrů účinnosti (ITT populace – 12 a 24měsíční analýza)

Statistika	EVR+redukový TAC n=245		Kontrolní TAC n=243	
	12 měsíců	24 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
Počet souborného selhání účinnosti (tBPAR, ztráta štěpu nebo úmrtí) od randomizace do 24/12 měsíců	16	24	23	29
KM odhad poměru incidence souborného selhání účinnosti (tBPAR*, ztráta štěpu nebo úmrtí) ve 24./12. měsíci	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %

Statistika	EVR+redukovaný TAC n=245		Kontrolní TAC n=243
	Rozdíl v KM odhadech (vs. kontrola)	-3,0 %	2,2 %
97,5% interval spolehlivosti (CI) pro rozdíl	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)	
P-hodnota Z-test (EVR+redukovaný TAC - kontrola = 0) (No difference test)	0,230	0,452	
P-hodnota* Z-test (EVR+redukovaný TAC - kontrola \geq 0,12) (Non-inferiority test)	<0,001	<0,001	

* tBPAR = léčená biopsií prokázaná akutní rejekce

Tabulka 20 Studie H2304: Srovnání léčebných skupin podle poměru incidence sekundárních parametrů účinnosti (ITT populace – 12 a 24měsíční analýza)

Parametry účinnosti	EVR/redukovaný TAC n=245 n (%)	Kontrolní TAC n=243 n (%)	Rozdíl rizika (95% CI)	P-hodnota*
Ztráta štěpu				
12 měsíců	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 měsíců	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
Úmrtí				
12 měsíců	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 měsíců	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR¹				
12 měsíců	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 měsíců	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR²				
12 měsíců	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 měsíců	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9; 2,2)	0,203

¹ BPAR = biopsií prokázaná akutní rejekce

² tBPAR = léčená biopsií prokázaná akutní rejekce

* Všechny P-hodnoty jsou pro dvoustranný test a byly porovnávány s 0,05 hladinou významnosti.

Srovnání léčebných skupin podle změn v eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] od randomizace (den 30) do 12. a 24. měsíce prokázalo lepší renální funkce ve větvi Certican + redukovaná dávka takrolimu (viz tabulka 21).

Tabulka 21 Studie H2304: Srovnání léčebných skupin podle eGFR (MDRD 4) ve 12. měsíci (ITT populace – 12 a 24měsíční analýza)

Rozdíl vs kontrola						
Léčba	n	LS průměr (SE)	LSM průměr (SE)	97,5% CI	P- hodnota (1)	P-hodnota (2)
EVR+redukovaný TAC						
12 měsíců	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
24 měsíců	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
Kontrolní TAC						
12 měsíců	243	-10,73 (1,54)				
24 měsíců	243	-14,60 (1,54)				

Průměry nejmenších čtverců (LS), 97,5% interval spolehlivosti (CI) a p-hodnoty pocházejí z ANCOVA modelu obsahujícího léčbu a HCV stav jako faktory a výchozí hodnotu eGFR jako kovariát.

P-hodnota(1): test non-inferiority s hranicí NI = -6 ml/min/1,73m² (jednostranná 0,0125 hladina).

P-hodnota(2): test superiority (dvoustranné 0,025 hladiny).

24měsíční multicentrická otevřená randomizovaná kontrolovaná studie (H2307) byla provedena u dospělých příjemců transplantovaných jater od žijících dárců (LDLT) s everolimem v kombinaci se sníženým takrolimem (EVR+rTAC) ve srovnání s takrolimem se standardní expozicí (sTAC) k prokázání srovnatelné účinnosti měřené kompozitním selháním účinnosti (tBPAR, ztráta štěpu nebo úmrtí) a alespoň srovnatelné eGFR. Doporučená koncentrace v plné krvi před ranní dávkou (C-0h) při minimální expozici (3 až 8 ng/ml) pro rameno EVR+rTAC byla během studie zachována. Pro rameno sTAC bylo zvoleno cílové rozmezí takrolimu 3 až 5 ng/ml v kombinaci s everolimem. Tento přístup byl podpořen 12měsíčními údaji ze studie H2304. V této studii byla většina pacientů (n = 223, 78,5 %) asijského původu. 284 pacientů bylo randomizováno do skupiny EVR+rTAC (n = 142) nebo sTAC (n = 142). KM odhady incidence primárních kompozitních případů selhání účinnosti (tBPAR, ztráta štěpu nebo úmrtí) ve 12. a 24. měsíci byly pro kontrolní ramena EVR+rTAC a sTAC srovnatelné. eGFR se zlepšila ve 12. měsíci a konzistentně se udržela až do 24. měsíce. Nežádoucí účinky ve skupině EVR+rTAC ve studii H2307 jsou v souladu s bezpečnostními výsledky z pivotních studií uvedených v bodě „Nežádoucí účinky“.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů po transplantaci ledvin a jater by se Certican neměl užívat. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Certican u pediatrických pacientů po transplantaci srdce (viz bod 4.2).

Certican byl zkoumán u pediatrických příjemců alogenního transplantátu ledvin (1-18 let; n=106) v 12měsíční studii s 24měsíčním dalším sledováním. Tato multicentrická randomizovaná otevřená studie se dvěma paralelními skupinami (1:1) hodnotila používání Certicanu v kombinaci se sníženou dávkou takrolimu a vysazením kortikosteroidů 6 měsíců po transplantaci ve srovnání s mykofenolát mofetilem se standardní dávkou takrolimu. Po 12 měsících byla účinnost Certicanu se sníženou dávkou takrolimu a vysazením kortikosteroidů srovnatelná s mykofenolát mofetilem se standardní dávkou takrolimu [9,6 % (5/52) vs. 5,6 % (3/54)] pro cílový ukazatel primárního složeného selhání účinnosti BPAR, ztráty štěpu a úmrtí. Všechny případy, ke kterým došlo, byly BPAR, nedošlo k úmrtí ani ztrátě štěpu. Po 36 měsících sledování byl primární cílový ukazatel CEF podobný v obou léčebných skupinách, zatímco léčený BPAR se vyskytl u pěti pacientů v každé skupině. Ztráta štěpu byla hlášena u jednoho pacienta (2,1 %) ve skupině užívající Certican se sníženým obsahem takrolimu oproti dvěma pacientům (3,8 %) ve skupině užívající mykofenolát mofetil se standardním takrolimem. Během studie nebyla hlášena žádná úmrtí. Extrapolace údajů dospělých pacientů užívajících Certican po transplantaci ledvin na data z pediatrických studií a literatury ukázala, že primární kompozitní parametr účinnosti byl nižší než u dospělých. Renální funkce stanovená pomocí odhadované glomerulární filtrace (eGFR) byla mezi oběma studovanými skupinami srovnatelná.

Celkem 35 % (18/52) pacientů ze skupiny Certicanu vs. 17 % (9/54) pacientů z kontrolní skupiny bylo vyřazeno ze studie z důvodu výskytu nežádoucích účinků/infekcí. Většina nežádoucích účinků/infekcí vedoucích k předčasnému ukončení užívání studijní medicíny byly ojedinělé případy, které nebyly pozorovány u více než jednoho pacienta. Ve skupině Certicanu se sníženou dávkou takrolimu byli nahlášeni dva pacienti s post-transplantační lymfoproliferativní poruchou (PTLD = post-transplant lymphoproliferative disease) a jeden pacient s hepatocelulárním karcinomem.

Certican v kombinaci se sníženou dávkou takrolimu nebo cyklosporinem byl u pediatrických příjemců transplantátu jater (1 měsíc – 18 let; n=56), kteří dostali buď jaterní štěp v plné velikosti nebo technicky modifikovaný jaterní štěp od zemřelého či živého dárce, hodnocen v 24měsíční multicentrické jednoramenné studii. Selhání účinnosti bylo definováno jako kombinovaný cílový parametr skládající se z následujících složek: tBPAR, ztráta štěpu nebo úmrtí po 12 měsících. Z celkového počtu 56 pacientů, 2 pacienti dosáhli primárního kombinovaného selhání účinnosti nebo některé z jeho složek. Za dobu 24 měsíců nebyly zaznamenány žádné případy ztráty štěpu nebo úmrtí

pacienta. Zlepšení renální funkce, měřené jako, zvýšení eGFR od randomizace do 12 měsíců bylo (6,3 ml/min/1,73 m²). Zlepšení renální funkce bylo také pozorováno po 24 měsících, kde zvýšení průměrné eGFR od základní hladiny dosáhlo hodnoty 4,5 ml/min/1,73 m².

U pediatrických pacientů po transplantaci jater nebyl pozorován žádný negativní vliv na růst nebo pohlavní zrání. Nicméně z analýzy bezpečnosti u pediatrických pacientů po transplantaci jater v porovnání s dospělými a publikovanou literaturou byla identifikována 3 hlavní bezpečnostní rizika. Byl zde vyšší poměr předčasného ukončení užívání studijní medikace, výskytu závažných infekcí, vedoucích k hospitalizaci a PTLD. Poměr výskytu PTLD ve skupině 2 - <18 let, a zejména u EBV negativních dětí mladších 2 let, byl vyšší v porovnání s dospělými a publikovanou literaturou. Na základě údajů o bezpečnosti poměr rizika a přínosu nepodporuje doporučení k užívání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholu koncentrace everolimu dosaženo mezi 1. a 2. hodinou po podání. U pacientů po transplantaci byla v rozmezí dávek 0,25 až 15 mg koncentrace everolimu v krvi úměrná dávce. Podle poměru AUC je relativní biologická dostupnost dispergovatelných tablet, ve srovnání s tabletami 0,90 (90% CI 0,76 - 1,07).

Vliv potravy

Pokud jsou tablety podávány s potravou s vysokým obsahem tuků, může být c_{max} everolimu sníženo o 60 % a AUC o 16 %. Aby se minimalizovalo toto kolísání, měl by být Certican stabilně užíván buď s jídlem, nebo nalačno.

Distribuce

Poměr krev/plazma pro everolimus je závislý na koncentraci a pohybuje se v rozmezí od 17 % do 73 % při rozmezí 5 až 5 000 ng/ml. Vazba na proteiny plazmy je 74 % u zdravých dobrovolníků a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Distribuční objem sdružený s terminální fází (V_z/F) je u pacientů po transplantaci ledvin při udržovací léčbě 342 ± 107 l.

Biotransformace

Everolimus je substrátem pro CYP3A4 a P-glykoprotein. Po perorálním podání je hlavní cirkulující složkou v lidské krvi. V lidské krvi bylo identifikováno šest hlavních metabolitů everolimu, včetně tří monohydroxylovaných metabolitů, dvou produktů s hydrolyzou rozpojenou cyklickou vazbou a fosfatidylcholinového konjugátu everolimu. Tyto metabolity byly rovněž identifikovány u zvířecích druhů použitých v toxikologických studiích a prokazovaly přibližně 100krát menší aktivitu, než samotný everolimus. Z toho důvodu je mateřská látka považována za hlavní zdroj celkového farmakologického účinku everolimu.

Eliminace

Po jednorázovém podání značeného everolimu pacientům po transplantaci, kteří užívali také cyklosporin, byla většina (80 %) nalezena ve stolici a pouze minimální množství (5 %) bylo vyloučeno močí. Výchozí mateřská látka nebyla nalezena ani v moči ani ve stolici.

Farmakokinetika v rovnovážném stavu

U pacientů po transplantaci ledvin a srdce, kteří užívali everolimus 2x denně společně s cyklosporinem pro mikroemulzi, byly farmakokinetiky srovnatelné. Rovnovážného stavu je dosaženo 4. den a ve srovnání s expozicí po první dávce je akumulace v krvi 2–3x větší. T_{max} je dosaženo za 1 až 2 hodiny po podání dávky. Průměrné hodnoty c_{max} byly po dávkách 0,75 mg a 1,5 mg dvakrát denně $11,1 \pm 4,6$ a $20,3 \pm 8,0$ ng/ml a průměrné hodnoty AUC byly po stejných dávkách 75 ± 31 a $131,1 \pm 59$ ng·h/ml. Před podáním dávek 0,75 mg nebo 1,5 mg dvakrát denně byly minimální průměrné koncentrace v krvi c_{min} $4,1 \pm 2,1$ a $7,1 \pm 4,6$ ng/ml. Expozice everolimu zůstává stabilní po dobu jednoho roku po transplantaci. Minimální koncentrace c_{min} signifikantně koreluje s AUC, s korelačním koeficientem mezi 0,86 a 0,94. Na základě populačních analýz farmakokinetiky po perorálním podání je clearance (Cl/F) 8,8 l/h (variabilita mezi pacienty 27 %) a centrální distribuční objem (V_c/F) je 110 l (variabilita mezi pacienty 36 %). Variabilita reziduálních koncentrací v krvi je 31 %. Poločas vylučování je 28 ± 7 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

V porovnání s AUC everolimu u subjektů s normální funkcí jater byla průměrná hodnota AUC u 6 pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) 1,6krát vyšší; ve dvou nezávisle sledovaných skupinách s 8 a 9 pacienty se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) byla průměrná hodnota AUC 2,1krát, resp. 3,3krát vyšší; a u 6 pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla průměrná hodnota AUC 3,6krát vyšší. Průměrný poločas byl 52, 59 a 78 hodin u mírné, středně závažné a závažné poruchy funkce jater. Prodloužený poločas oddaluje dobu dosažení ustáleného stavu koncentrace everolimu v krvi.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin po transplantaci (Ccr rozmezí 11 – 107 ml/min) neovlivňuje farmakokinetiku everolimu.

Pediatrická populace

Čtrnáct pediatrických pacientů po *de novo* transplantaci ledvin (2-16 let) dostávalo Certican dispergovatelné tablety v startovací dávce 0,8 mg/m² (maximum 1,5 mg) dvakrát denně s cyklosporinem pro mikroemulzi. Jejich dávka byla následně individualizována na základě monitorování koncentrace léku v krvi k udržení minimální koncentrace everolimu ≥ 3 ng/ml před podáním dávky. V rovnovážném stavu byly minimální koncentrace everolimu $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} byla $18,2 \pm 5,5$ ng/ml, a AUC byla 118 ± 28 ng.h/ml, což bylo podobné jako u dospělých, kteří dostávali Certican při podobných minimálních koncentracích před podáním dávky. U dětí byl Cl/F v rovnovážném stavu $7,1 \pm 1,7$ l/h/m² a poločas vylučování byl 30 ± 11 hodin.

Starší pacienti

U dospělých (věkové rozmezí 16-70 let) bylo stanoveno omezené snížení clearance everolimu po perorálním podání o 0,33 % za rok. Není nutné uvažovat o úpravě dávky.

Etnická příslušnost

Na základě populačních analýz farmakokinetiky je po perorálním podání clearance (Cl/F) v průměru o 20 % vyšší u pacientů černé pleti po transplantaci. Viz bod 4.2.

Vztah expozice-odpověď

Průměrné dolní hodnoty koncentrace everolimu během prvních 6 měsíců u pacientů po transplantaci ledvin a srdce souvisely s incidencí biopsií prokázané akutní rejekce a trombocytopenie (viz tabulka 22). U pacientů po transplantaci jater není vztah mezi průměrnými hodnotami minimální koncentrace everolimu a incidencí biopsií prokázané akutní rejekce moc dobře definován. Nebyl pozorován vzájemný vztah mezi vyšší expozicí everolimu a nežádoucími účinky jako je trombocytopenie (viz tabulka 22).

Tabulka 22 Vztah expozice-odpověď pro everolimus u pacientů po transplantaci

Transplantace ledvin					
Minimální koncentrace (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 - 7,7	7,8 - 15,0
Bez rejekce	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Transplantace srdce					
Minimální koncentrace (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 - 10,2	10,3 - 21,8
Bez rejekce	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocytopenie ($<75 \times 10^9/l$)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Transplantace jater					
Minimální koncentrace	≤ 3		3 - 8		≥ 8

(ng/ml)				
Bez léčené BPAR	88 %		98 %	92 %
Trombocytopenie ($\leq 75 \times 10^9/l$)	35 %		13 %	18 %

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický profil bezpečnosti everolimu byl stanoven na myších, potkanech, miniprasatech, opicích a králících. Hlavními cílovými orgány byly u některých druhů reprodukční orgány samců a samic (degenerace testikulárních tubulů, snížení obsahu spermií v nadvarlatech, atrofie uteru) a pouze u potkanů plíce (zvýšení alveolárních makrofágů) a oči (zákal přední části čočky). U potkanů byly pozorovány malé změny v ledvinách (exacerbace věk doprovázejícího lipofuscinu v tubulárním epitelu) a u myši exacerbace základních lézí. U miniprasat a opic nebyly projevy toxicity ledvin.

Spontánně se vyskytující základní onemocnění (chronická myokarditida u potkanů, infekce virem Cocksackie v plazmě a srdci opic, kokcidióza, parazitární onemocnění zažívacího traktu miniprasat, kožní léze myši a opic) mohou při léčbě everolimem exacerbovat. Tyto nálezy byly obvykle pozorovány při systémové expozici v rozmezí terapeutické expozice nebo vyšší, s výjimkou nálezů u potkanů, které se vzhledem k vysoké tkáňové distribuci vyskytovaly pod terapeutickou expozicí.

Cyklosporin v kombinaci s everolimem byl příčinou vyšší systémové expozice k everolimu a zvýšení toxicity. U potkanů nebyly další nové cílové orgány. U opic se v některých orgánech objevily hemoragie a arteritidy.

Při studiu fertility potkaních samců byla morfologie testes ovlivněna dávkami 0,5 mg/kg a vyššími. Motilita spermií, počet spermií a hladina testosteronu v plazmě byly po dávce 5,0 mg/kg sníženy, což je v rozmezí terapeutické expozice a způsobily pokles mužské fertility. V tomto případě byla prokázána reverzibilita. Fertilita samic nebyla ovlivněna, ale everolimus přestupoval přes placentu a byl toxický pro zárodek. U potkanů byl everolimus příčinou embryu/fetotoxicity při systémové expozici nižší než je terapeutická, což se projevilo úmrtností plodů a snížením jejich hmotnosti. Při dávkách 0,3 a 0,9 mg/kg byl zvýšen výskyt změn skeletu a malformací (např. rozštěp sterna). U králíků se embryotoxicita projevila zvýšením pozdních resorpcí.

Studie genotoxicity, pokrývající relevantní parametry genotoxicity, neprokázaly klastogenní nebo mutagenní účinek. Podávání everolimu po dobu dvou let v nejvyšších dávkách, které odpovídaly 8,6 a 0,3násobku klinické expozice, neindikovalo u myši a potkanů onkogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxytoluen (E 321), magnesium-stearát (E 470 B), monohydrát laktosy, hypromelosa 2910, krosповidon A, laktosa.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/polyamid/Al/ PVC blistr

Velikost balení:

50, 60, 100, 250 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Certican 0,25 mg tablety: 59/014/05-C

Certican 0,75 mg tablety: 59/016/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: Certican 0,25 mg tablety, Certican 0,75 mg tablety: 26. 1. 2005

Datum prodloužení registrace: Certican 0,25 mg tablety, Certican 0,75 mg tablety: 29. 5. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. prosince 2023