

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Certican®; tablete; 0,25 mg

Certican®; tablete; 0,5 mg

INN: everolimus

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Certican; tableta; 0,25 mg: jedna tableta sadrži 0,25 mg everolimusa.

Certican; tableta; 0,5 mg: jedna tableta sadrži 0,5 mg everolimusa.

Certican; tableta; 0,25 mg: jedna tableta sadrži 2 mg laktoze, monohidrat i 51 mg laktoze, bezvodne.

Certican; tableta; 0,5 mg: jedna tableta sadrži 4 mg laktoze, monohidrat i 74 mg laktoze, bezvodne.

Spisak pomoćnih supstanci naveden je u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Certican; tableta; 0,25 mg: bele do svetlo žute okrugle, fasetirane tablete sa utisnutom oznakom C na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Certican; tableta; 0,5 mg: bele do svetlo žute okrugle, fasetirane tablete sa utisnutom oznakom CH na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Transplantacija bubrega i srca

Lek Certican je indikovano za profilaksu odbacivanja organa kod odraslih pacijenata sa malim do umerenim imunološkim rizikom koji su primili alogeni transplantat bubrega ili srca. Kod transplantacije bubrega i srca, lek Certican se koristi u kombinaciji sa ciklosporinom za mikroemulziju i kortikosteroidima.

Transplantacija jetre

Lek Certican je indikovano za profilaksu odbacivanja organa kod odraslih pacijenata koji su primili transplantat jetre. Kod transplantacije jetre, lek Certican se koristi u kombinaciji sa takrolimusom i kortikosteroidima.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Certican treba da uvedu i održavaju isključivo lekari koji imaju iskustvo u primeni imunosupresivne terapije posle transplantacije organa i koji mogu da prate koncentraciju everolimusa u punoj krvi.

Doziranje

Odrasli

Kod odraslih je odmah posle transplantacije bubrega ili srca potrebno primeniti početnu dozu od 0,75 mg, dva puta dnevno uz istovremenu primenu ciklosporina.

Kod pacijenata sa transplantiranom jetrom, preporučena doza je 1 mg dva puta dnevno sa istovremenom primenom takrolimusa, koju je potrebno uvesti približno 4 nedelje posle transplantacije.

Kod pacijenata koji primenjuju lek Certican može biti potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od postignute koncentracije leka u krvi, podnošenja leka, individualnog odgovora pacijenta na lek, promene lekova koji se primenjuju istovremeno i kliničkog stanja. Prilagođavanje doze može da se vrši u razmacima od po 4-5 dana (videti *Terapijsko praćenje leka*).

Posebne populacije

Pacijenti crne rase

Incidenca biopsijom dokazanih epizoda akutnog odbacivanja bila je značajno veća kod pacijenata crne rase sa transplantiranim bubregom u odnosu na pacijente drugih rasa. Postoje ograničeni podaci koji ukazuju da bi kod pacijenata crne rase mogla biti potrebna veća doza leka Certican za postizanje efikasnosti slične kao kod pacijenata ostalih rasa (videti odeljak 5.2). Postojeći podaci o efikasnosti i bezbednosti su veoma ograničeni da bi omogućili posebne preporuke za upotrebu everolimusa kod ljudi crne rase.

Pedijatrijska populacija

Podaci o primeni leka Certican kod dece i adolescenata su nedovoljni da bi se preporučila primena leka kod transplantacije bubrega (videti odeljke 5.1 i 5.2) i ne mogu se dati preporuke o doziranju. Lek Certican se ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranom jetrom (videti odeljak 5.1).

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Kliničko iskustvo kod pacijenata >65 godina je ograničeno. Iako su podaci ograničeni, ne postoji značajna razlika u farmakokinetici everolimusa kod pacijenata starosti ≥ 65-70 godina (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi treba pažljivo pratiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa A), dozu treba smanjiti na približno dve trećine uobičajene doze, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) na približno jednu polovinu uobičajene doze, dok kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C) na približno jednu trećinu uobičajene doze. Dalja titracija doze treba da se zasniva na terapijskom praćenju leka (videti odeljak 5.2). U nastavku navedena tabela sadrži prikaz smanjenih doza zaokruženih na najbližu jačinu tablete:

Tabela 1 Redukovanje doze leka Certican kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

	Normalna funkcija jetre	Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klasa A)	Umereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klasa B)	Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klasa C)
Transplantacija bubrega i srca	0,75 mg dva puta dnevno	0,5 mg dva puta dnevno	0,5 mg dva puta dnevno	0,25 mg dva puta dnevno
Transplantacija jetre	1 mg dva puta dnevno	0,75 mg dva puta dnevno	0,5 mg dva puta dnevno	0,5 mg dva puta dnevno

Terapijsko praćenje leka

Preporučuje se korišćenje testova sa odgovarajućim performansama za određivanje ciljnih niskih koncentracija ciklosporina ili takrolimusa.

Lek Certican ima uzak terapijski indeks koji može zahtevati prilagođavanje doze radi održavanja terapijskog odgovora. Preporučuje se rutinsko terapijsko praćenje koncentracije everolimusa u punoj krvi. Na osnovu analize efikasnosti-izloženosti i bezbednosti-izloženosti leku, otkriveno je da je incidenca biopsijom dokazanog akutnog odbacivanja transplantata bubrega, srca ili jetre manja kod pacijenata kod kojih je postignuta ukupna minimalna koncentracija everolimusa u punoj krvi $\geq 3,0$ nanograma/mL u odnosu na pacijente čija je minimalna koncentracija ispod 3,0 nanograma/mL. Preporučena gornja granica terapijskog opsega je 8 nanograma/mL. Izloženost koncentracijama višim od 12 nanograma/mL nije ispitivana. Ove preporučene granice za everolimus zasnovane su na hromatografskim metodama.

Posebno je važno pratiti koncentracije everolimusa u krvi pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, tokom istovremene primene snažnih induktora ili inhibitora CYP3A4, pri promeni formulacije i/ili kada se izrazito smanjuje doza ciklosporina (videti odeljak 4.5). Posle upotrebe disperzibilnih tableta moguće je da koncentracije everolimusa budu malo niže.

U idealnom slučaju, prilagođavanje doze leka Certican treba da se zasniva na minimalnim koncentracijama dobijenim > 4-5 dana nakon prethodne promene doze. Pošto između ciklosporina i everolimusa dolazi do interakcije, koncentracije everolimusa mogu se smanjiti u slučaju izrazito snižene izloženosti ciklosporinu (tj. minimalna koncentracija < 50 nanograma/mL).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, minimalne koncentracije je poželjno da budu u gornjem delu opsega izloženosti od 3 do 8 nanograma/mL.

Nakon započinjanja terapije ili nakon prilagođavanja doze, kontrolu je potrebno sprovoditi na svakih 4 do 5 dana sve dok 2 uzastopne minimalne koncentracije ne pokažu stabilne koncentracije everolimusa, jer produženo poluvreme eliminacije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre odlaže vreme do postizanja ravnotežnog stanja (videti odeljke 4.4 i 5.2). Prilagođavanje doze mora biti zasnovano na stabilnim minimalnim koncentracijama everolimusa.

Preporučene doze ciklosporina kod transplantacije bubrega

Lek Certican se ne sme koristiti sa punim dozama ciklosporina tokom dužeg vremenskog perioda. Smanjena izloženost ciklosporinu pacijenata sa transplantiranim bubregom koji su lečeni lekom Certican poboljšava renalnu funkciju. Na osnovu iskustava dobijenih iz studije A2309, smanjenje izloženosti ciklosporinu treba započeti odmah nakon transplantacije prema sledećim preporučenim rasponima minimalnih koncentracija u punoj krvi:

Tabela 2 Transplantacija bubrega: preporučeni ciljni rasponi minimalnih koncentracija ciklosporina u krvi

Ciljne koncentracije ciklosporina C_0 (nanogram/mL)	Mesec 1	Mesec 2-3	Mesec 4-5	Mesec 6-12
Certican grupe	100-200	75-150	50-100	25-50

(Merene C_0 i C_2 koncentracije su prikazane u odeljku 5.1).

Pre nego što se smanji doza ciklosporina potrebno je obezbediti da minimalna koncentracija everolimusa u punoj krvi u ravnotežnom stanju bude jednaka ili veća od 3 nanograma/mL.

Postoje ograničeni podaci koji se odnose na doziranje leka Certican kada su, u fazi održavanja, minimalne koncentracije ciklosporina ispod 50 nanograma/mL, ili C_2 koncentracije ispod 350 nanograma/mL. Nastavak

terapije lekom Certican trebalo bi ponovo razmotriti kod pacijenata koji ne mogu da podnesu smanjenju izloženosti ciklosporinu.

Preporučene doze ciklosporina kod transplantacije srca

Radi poboljšanja funkcije bubrega kod pacijenata sa transplantiranim srcem, potrebno je u fazi održavanja smanjiti dozu ciklosporina na podnošljiv nivo. Ukoliko dođe do progresije oštećenja bubrežne funkcije, ili je izračunati klirens kreatinina < 60 mL/min, potrebno je prilagoditi terapijski režim. Kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija srca, doza ciklosporina može se bazirati na minimalnoj koncentraciji ciklosporina u krvi. Videti odeljak 5.1 za iskustva sa smanjenom koncentracijom ciklosporina u krvi.

Kod transplantacije srca, ograničeni su podaci vezani za doziranje leka Certican pri minimalnim koncentracijama ciklosporina od 50-100 nanograma/mL posle 12 meseci.

Pre nego što se smanji doza ciklosporina, potrebno je obezbediti da minimalne koncentracije everolimusa u punoj krvi u ravnotežnom stanju budu jednake ili veće od 3 nanograma/mL.

Preporučene doze takrolimusa kod transplantacije jetre

Kod pacijenata sa transplantatom jetre izloženost takrolimusu treba da bude smanjena kako bi se smanjio rizik od pojave renalne toksičnosti povezane sa kalcineurinom. Dozu takrolimusa treba smanjiti počevši približno 3 nedelje nakon početka istovremene primene sa lekom Certican, zasnovano na ciljanim minimalnim koncentracijama takrolimusa (C_0) od 3-5 nanograma/mL. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, potpuno ukidanje leka takrolimusa je bilo povezano sa povećanim rizikom od akutnog odbacivanja.

Nije sprovedena procena leka Certican sa punom dozom takrolimusa u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Način primene

Lek Certican je namenjen samo za oralnu upotrebu.

Dnevnu dozu leka Certican treba uvek primenjivati oralnim putem u dve podeljene doze, sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2) i uvek u isto vreme sa ciklosporinom za mikroemulziju ili takrolimusom (videti *Terapijsko praćenje leka*).

Certican tablete treba progutati cele sa dovoljno vode (npr. čašom vode) i pre primene se ne smeju drobiti. Pacijenti koji ne mogu da progutaju cele tablete, mogu primeniti Certican, disperzibilne tablete (videti Sažetak karakteristika leka Certican, disperzibilne tablete).

Napomena: Certican, disperzibilne tablete nisu dostupne na tržištu Republike Srbije.

4.3. Kontraindikacije

Lek Certican je kontraindikovano kod pacijenata za koje se zna da su preosetljivi na everolimus, sirolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Imunosupresija

U kliničkim ispitivanjima, lek Certican je primenjivan istovremeno sa ciklosporinom za mikroemulziju, baziliksimumabom ili takrolimusom, i kortikosteroidima. Kombinacija leka Certican sa drugim imunosupresivnim lekovima osim prethodno navedenih nije dovoljno ispitana.

Lek Certican nije dovoljno ispitan kod pacijenata sa visokim imunološkim rizikom.

Kombinacija sa timoglobulinskom indukcijom

Treba biti posebno oprezan sa primenom timoglobulinske (anti-timocitni globulin kunića) indukcije i režima Certican/ciklosporin/steroidi. U kliničkoj studiji sa primaocima transplantata srca (Studija A2310, videti odeljak 5.1), zabeležena je povećana incidenca ozbiljnih infekcija uključujući infekcije sa smrtnim ishodom u toku prva tri meseca posle transplantacije u podgrupi pacijenata koji su primili indukciju anti-timocitnim globulinom kunića.

Teške i oportunističke infekcije

Pacijenti lečeni imunosupresivima, uključujući lek Certican, su pod povećanim rizikom od oportunističkih infekcija (bakterijske, gljivične, virusne i infekcije uzrokovane protozoama). Među ovim stanjima su i nefropatija povezana sa BK virusom i progresivna multipla leukoencefalopatija (PML) povezana sa JC virusom. Ove infekcije su često povezane sa visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih stanja ili smrtnog ishoda koje lekari treba da uzmu u obzir u diferencijalnoj dijagnozi imunosuprimiranih pacijenata sa pogoršanjem bubrežne funkcije ili neurološkim simptomima. Infekcije sa smrtnim ishodom i sepsa su prijavljivani kod pacijenata na terapiji lekom Certican (videti odeljak 4.8).

U kliničkim ispitivanjima sa lekom Certican, nakon transplantacije, naročito kod pacijenata sa povišenim rizikom od oportunističkih infekcija, bila je preporučena antimikrobna profilaksa zbog nastanka zapaljenja pluća izazvanog *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) i zbog citomegalovirusa (CMV).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre preporučuje se pažljivo praćenje minimalne koncentracije everolimusa u punoj krvi (C_0) i prilagođavanje doze everolimusa (videti odeljak 4.2).

Zbog dužeg poluvremena eliminacije everolimusa kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 5.2) potrebno je sprovesti terapijsko praćenje everolimusa posle započinjanja terapije ili posle prilagođavanja doze, sve dok se ne postignu stabilne koncentracije.

Interakcija sa oralnim supstratima CYP3A4

Potrebno je primeniti mere opreza kada se lek Certican primenjuje u kombinaciji sa oralno primenjenim supstratima CYP3A4 sa uskim terapijskim indeksom, zbog potencijalnih interakcija. Ako se lek Certican primenjuje zajedno sa oralnim CYP3A4 supstratima sa uskim terapijskim indeksom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, hinidin, ili derivati ergot alkaloida), pacijenta je potrebno pratiti kako bi se pravovremeno uočile neželjena dejstva koja su opisana u Sažetku karakteristika leka za oralno primenjene CYP3A4 supstrate (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa snažnim inhibitorima ili induktorima CYP3A4

Istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir) i induktora (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin) ne preporučuje se, osim ako korist terapije ne prevazilazi rizik. Preporučuje se praćenje minimalnih koncentracija everolimusa u punoj krvi kada se istovremeno daju induktori ili inhibitori CYP3A4 i nakon prestanka njihovog uzimanja (videti odeljak 4.5).

Limfomi i drugi maligniteti

Rizik od nastanka limfoma ili drugih malignih tumora, pogotovo na koži, povećan je kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne lekove, uključujući i lek Certican (videti odeljak 4.8). Apsolutni rizik je izgleda više povezan sa dužinom trajanja i intenzitetom imunosupresije, nego sa vrstom leka koji se koristi. Potrebno je redovno kontrolisati kožu pacijenata zbog neoplazmi na koži i treba ih savetovati da se što manje izlažu UV zračenju, sunčanju i da koriste odgovarajuća sredstva za sunčanje.

Hiperlipidemija

Istovremena upotreba leka Certican i ciklosporina za mikroemulziju ili takrolimusa kod pacijenata kod kojih je obavljena transplantacija, povezana je sa povišenjem koncentracija holesterola i triglicerida u serumu koji mogu zahtevati terapiju. Pacijente koji dobijaju lek Certican potrebno je kontrolisati zbog hiperlipidemije i ukoliko je neophodno, primeniti hipolipemijske lekove i odgovarajuću ishranu (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata sa potvrđenom hiperlipidemijom treba proceniti odnos rizik/korist pre uvođenja imunosupresivnih lekova, uključujući i lek Certican. Kod pacijenata sa teškom refraktornom hiperlipidemijom treba takođe proceniti odnos rizik/korist nastavka terapije lekom Certican.

Pacijente koji primaju inhibitore HMG-CoA reduktaze i/ili fibrate treba kontrolisati zbog mogućeg nastanka rabdomiolize i drugih neželjenih dejstava kao što je i opisano u Sažetku karakteristika leka kod ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Angioedem

Lek Certican je povezan sa razvojem angioedema. U većini prijavljenih slučajeva pacijenti su primali ACE inhibitore kao istovremenu terapiju.

Bubrežna disfunkcija indukovana inhibitorima everolimusa i kalcineurina

Kod bubrežnih i srčanih transplantata, primena leka Certican sa punom dozom ciklosporina povećava rizik od bubrežne disfunkcije. Potrebna je primena smanjenih doza ciklosporina u kombinaciji sa lekom Certican kako bi se izbegla pojava bubrežne disfunkcije. Pacijentima kod kojih dođe do povišenja vrednosti kreatinina u serumu potrebno je razmotriti odgovarajuće prilagođavanje imunosupresivnog režima, a naročito redukcija doze ciklosporina.

U studiji u kojoj su učestvovali pacijenti kojima je transplantirana jetra, nije utvrđeno da lek Certican u kombinaciji sa smanjenom izloženosti takrolimusu pogoršava bubrežnu funkciju u poređenju sa standardnom izloženosti takrolimusu bez leka Certican. Preporučuje se redovno praćenje bubrežne funkcije kod svih pacijenata. Treba obratiti pažnju prilikom istovremene primene drugih lekova za koje se zna da imaju negativan uticaj na funkciju bubrega.

Proteinurija

Primena leka Certican sa inhibitorima kalcineurina kod pacijenata sa transplantatima je povezana sa povećanom proteinurijom. Rizik se povećava sa višim koncentracijama everolimusa u krvi. Prijavljivani su slučajevi pogoršavanja proteinurije kod pacijenata sa bubrežnim transplantatom sa blagom proteinurijom za vreme terapije održavanja imunosupresivima koja je uključivala kalcineurinske inhibitore, kada je kalcineurinski inhibitor zamenjen lekom Certican. Zabeležena je reverzibilnost nakon prekida terapije lekom Certican i ponovnog uvođenja kalcineurinskog inhibitora. Bezbednost i efikasnost prelaska sa kalcineurinskog inhibitora na lek Certican kod ovih pacijenata nije ustanovljena. Pacijente koji primaju lek Certican treba pratiti zbog proteinurije.

Tromboza bubrežnog grafta

Prijavljivan je povećan rizik od tromboze arterija i vena bubrega, koja dovodi do gubitka grafta, uglavnom u toku prvih 30 dana posle transplantacije.

Komplikacije zarastanja rana

Lek Certican, kao i drugi mTOR inhibitori, može oštetiti zarastanje povećavajući mogućnost pojave post-transplantacionih komplikacija kao što je pucanje rane, nakupljanje tečnosti i infekcija rane koje mogu zahtevati hirurško zbrinjavanje. Limfokela je najčešće prijavljivan takav događaj kod primalaca bubrežnog transplantata sa trendom učestalije pojave kod pacijenata sa većim indeksom telesne mase. Učestalost perikardne i pleuralne efuzije je povećana kod primalaca transplanata srca, a učestalost incizione hernije je povećana kod primalaca transplantata jetre.

Trombotična mikroangiopatija / Trombotična trombocitopenijska purpura / Hemolitički uremijski sindrom

Istovremena primena leka Certican sa kalcineurinskim inhibitorima može povećati rizik od hemolitičkog uremijskog sindroma / trombotične trombocitopenijske purpure / trombotične mikroangiopatije indukovanih kalcineurinskim inhibitorima.

Vakcinacija

Imunosupresivi mogu da promene odgovor kod vakcinacije. Tokom terapije imunosupresivima, uključujući everolimus, vakcinacija može biti manje efektivna. Treba izbegavati primenu živih vakcina.

Intersticijalna bolest pluća / ne-infektivni pneumonitis

Dijagnozu intersticijalne bolesti pluća treba razmotriti kod pacijenata koji imaju simptome kao što je infektivna pneumonija koja ne reaguje na antibiotsku terapiju i kod kojih su infektivni, neoplastični i drugi nevezani za lek uzročnici isključeni adekvatnim ispitivanjem. Prijavljivani su slučajevi intersticijalne bolesti pluća kod terapije lekom Certican koja je uopšteno nestala posle prestanka uzimanja leka sa ili bez terapije glukokortikoidima. Međutim, javili su se takođe i smrtni ishodi (videti odeljak 4.8).

Novodijagnostikovani dijabetes melitus

Lek Certican povećava rizik od nastanka novodijagnostikovanog dijabetes melitusa posle transplantacije. Koncentraciju glukoze u krvi treba pažljivo pratiti kod pacijenata na terapiji lekom Certican.

Neploidnost kod muškaraca

Postoje literaturni izveštaji o reverzibilnoj azospermiji i oligospermiji kod pacijenata lečenih mTOR inhibitorima. Pretkliničke toksikološke studije su pokazale da everolimus može da smanji spermatogenezu, tako da se neploidnost kod muškaraca mora smatrati potencijalnim rizikom kod produžene terapije lekom Certican.

Rizik od intolerancije na pomoćne supstance

Certican tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Everolimus se uglavnom metaboliše u jetri i do izvesnog stepena u zidu creva od strane CYP3A4 i supstrat je za P-glikoprotein (PgP), efluksnu pumpu više lekova. Zbog toga resorpcija i naknadna eliminacija sistemski resorbovanog everolimusa može biti pod uticajem lekova koji utiču na CYP3A4 i/ili P-glikoprotein. Ne preporučuje se istovremena terapija snažnim 3A4 inhibitorima i induktorima. Inhibitori P-glikoproteina mogu da smanje efluks everolimusa iz zida creva i da povećaju koncentracije everolimusa u krvi. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i mešoviti inhibitor CYP2D6. U svim ispitivanjima interakcija *in vivo* ciklosporin nije korišćen istovremeno.

Tabela 3. Efekat drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca prema interakciji	Interakcija – Izmena u PIK/C_{max} everolimusa Odnos geometrijskih sredina (zabeležen opseg)	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom
Snažni CYP3A4/PgP inhibitori		
Ketokonazol	PIK ↑15,3 puta (opseg 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1 puta (opseg 2,6-7,0)	Istovremena primena sa snažnim CYP3A4/PgP-inhibitorima se ne preporučuje osim ukoliko korist ne prevazilazi rizik.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitivano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
Telitromicin, klaritromicin		

Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Umereni CYP3A4/PgP inhibitori		
Eritromicin	PIK ↑4,4 puta (opseg 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0 puta (opseg 0,9-3,5)	Potrebno je pratiti minimalne koncentracije everolimusa u punoj krvi kad god se inhibitori CYP3A4/PgP istovremeno primenjuju i nakon prestanka njihove primene.
Imatinib	PIK ↑3,7 puta C_{max} ↑2,2 puta	
Verapamil	PIK ↑3,5 puta (opseg 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3 puta (opseg 1,3-3,8)	Treba biti oprezan kada se ne može izbeći istovremena primena umerenih CYP3A4 inhibitora ili PgP inhibitora.
Ciklosporin oralni	PIK ↑2,7 puta (opseg 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8 puta (opseg 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Diltiazem, nikardipin		
Dronedaron	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Sok od grejpfruta ili druga hrana koja utiče na CYP3A4/PgP	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost (efekat ima široko variranje).	Kombinaciju treba izbegavati.
Snažni i umereni CYP3A4 induktori		
Rifampicin	PIK ↓63% (opseg 0-80%) C_{max} ↓58% (opseg 10-70%)	Istovremena primena snažnih CYP3A4 induktora se ne preporučuje osim ukoliko korist ne prevazilazi rizik.
Rifabutin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjenje izloženosti.	
Karbamazepin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjenje izloženosti.	
Fenitoin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjenje izloženosti.	

Fenobarbital	Nije ispitivano. Očekuje se smanjenje izloženosti.	Potrebno je pratiti minimalne koncentracije everolimusa u punoj krvi kad god se induktori CYP3A4 istovremeno primenjuju i nakon prestanka njihove primene.
Efavirenz, nevirapin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjenje izloženosti.	
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitivano. Očekuje se opsežno smanjenje izloženosti.	Preparate koji sadrže kantarion ne treba primenjivati tokom terapije everolimusom.

Lekovi čija koncentracija u plazmi može biti promenjena everolimusom:

Oktreotid

Istovremena primena everolimusa (10 mg dnevno) sa depo oktreotidom povećava C_{min} oktreotida sa odnosom geometrijskih sredina (everolimus/placebo) od 1,47 puta.

Ciklosporin

Lek Certican ima manji klinički uticaj na farmakokinetiku ciklosporina kod pacijenata koji primaju ciklosporin za mikroemulziju nakon transplantacije bubrega ili srca.

Atorvastatin (CYP3A4-supstrat) i pravastatin (PgP-supstrat)

Primena pojedinačne doze leka Certican zajedno sa atorvastatinom ili pravastatinom kod zdravih osoba nije uticala na farmakokinetiku atorvastatina, pravastatina i everolimusa, kao ni na ukupnu bioreaktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi u klinički značajnom obimu. Međutim, ekstrapolacija ovih rezultata ne može se izvršiti u odnosu na druge inhibitore HMG-CoA reduktaze. Treba pratiti pacijente kako bi se eventualno uočio razvoj rabdomiolize i drugih neželjenih događaja opisanih u Sažetku karakteristika leka inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Oralni supstrati enzima CYP3A4

Na osnovu *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije dobijene nakon primene oralnih dnevnih doza od 10 mg malo verovatno mogu dovesti do inhibicije PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, inhibicija CYP3A4 i PgP u crevima se ne može isključiti. Ispitivanjem interakcije lekova u kojem su učestvovali zdravi dobrovoljci je pokazano da istovremena primena oralne doze midazolama, osetljive supstratne probe enzima CYP3A4, sa everolimusom dovodi do povećanja C_{max} midazolama za 25 %, i vrednosti PIK midazolama za 30%. Dejstvo je verovatno posledica inhibicije intestinalnog CYP3A4 enzima posredovane everolimusom. Stoga everolimus može da utiče na bioraspoloživost istovremeno primenjenih oralnih supstrata enzima CYP3A4. Međutim, ne očekuje se klinički značajno dejstvo na izloženost sistemski primenjenih supstrata enzima CYP3A4. Ako se everolimus istovremeno primenjuje sa oralnom primenom supstrata enzima CYP3A4 sa uskim terapijskim indeksom (npr. pimoqid, terfenadin, astemizol, cisaprid, hinidin, ili derivati ergot alkaloida), potrebna je kontrola pacijenta kako bi se pravovremeno uočila neželjena dejstva opisana u Sažetku karakteristika leka za oralno primenjeni supstrat enzima CYP3A4.

Vakcinacija

Imunosupresivni lekovi mogu da utiču na odgovor na vakcinaciju i vakcinacija u toku terapije lekom Certican može da bude manje efektivna. Treba izbegavati upotrebu živih vakcina.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su izvedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi leka Certican kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala toksična dejstva na reprodukciju, uključujući i embriotoksičnost i fetotoksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li postoji potencijalni rizik kod ljudi. Lek Certican ne treba davati trudnicama, izuzev u slučaju da očekivana korist nadmašuje mogući rizik za fetus. Ženama u reproduktivnom dobu savetuje se da koriste efikasne metode kontracepcije dok su na terapiji lekom Certican i još 8 nedelja posle završetka terapije.

Dojenje

Nije poznato da li se everolimus izlučuje u majčino mleko. U ispitivanjima na životinjama, došlo je do lakog izlučivanja everolimusa i/ili njegovih metabolita u mleko ženki pacova. Zbog toga, žene koje uzimaju lek Certican ne treba da doje.

Plodnost

Postoje izveštaji u literaturi o reverzibilnoj azospermiji i oligospermiji kod pacijenata na terapiji mTOR inhibitorima (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.3). Nije poznat potencijal everolimusa da uzrokuje neplodnost kod muškaraca i žena, međutim, uočeni su slučajevi neplodnosti kod muškaraca i sekundarne amenoreje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu obavljena ispitivanja uticaja na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a) Sažetak bezbednosnog profila

Učestalosti pojave neželjenih reakcija navedenih u daljem tekstu su izvedene iz analize incidence neželjenih događaja prijavljenih tokom 12 meseci u multicentričnim, randomizovanim, kontrolisanim studijama sa lekom Certican u kombinaciji sa inhibitorima kalcineurina (CNI) i kortikosteroidima kod odraslih primaoca transplantata. U svim tim ispitivanjima, osim u dva ispitivanja (sa transplantacijom bubrega) su postojale i grupe pacijenata koji su primali standardnu terapiju baziranu na CNI, bez leka Certican. Lek Certican u kombinaciji sa ciklosporinom je ispitivan u pet studija sa pacijentima kojima je transplantiran bubreg sa ukupno 2497 pacijenata (uključujući dva ispitivanja bez kontrolne grupe koja nije primala Certican), i tri studije sa primaocima transplantata srca sa ukupno 1531 pacijenata (ITT populacija, videti odeljak 5.1).

Lek Certican u kombinaciji sa takrolimusom je ispitivan u jednoj studiji, koja je uključivala 719 primaoca transplantata jetre (ITT populacija, videti odeljak 5.1).

Najčešći događaji su: infekcije, anemija, hiperlipidemija, novonastali dijabetes melitus, insomnia, glavobolja, hipertenzija, kašalj, konstipacija, mučnina, periferni edem, otežano zarastanje (uključujući pleuralni i perikardijalni izliv).

Pojava neželjenih događaja može da zavisi od režima imunosupresivne terapije (tj. stepena i trajanja). U ispitivanjima u kojima su učestvovali pacijenti koji su primali lek Certican u kombinaciji sa ciklosporinom, porast kreatinina u serumu češće je beležen kod pacijenata koji su primali lek Certican u kombinaciji sa punom dozom ciklosporina za mikroemulziju nego u kontrolnim grupama pacijenata. Ukupna učestalost neželjenih događaja bila je niža kod sniženih doza ciklosporina za mikroemulziju (videti odeljak 5.1).

Bezbednosni profil leka Certican kada je primenjen sa sniženom dozom ciklosporina bio je sličan onom opisanom u 3 pivotalne studije u kojima je primenjena puna doza ciklosporina, osim što je porast kreatinina u serumu ređe beležen, a srednja vrednost i medijana vrednosti kreatinina u serumu su bili niži, nego u studijama faze III.

b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 4 prikazuje neželjene reakcije koje su moguće ili verovatno povezane sa primenom leka Certican u kliničkim ispitivanjima faze III. Osim ukoliko nije drugačije navedeno, ovi poremećaji su identifikovani preko povećane incidence u studijama faze III u kojima su upoređivani pacijenti na standardnom terapijskom režimu sa lekom Certican sa pacijentima na režimu standardne terapije bez leka Certican, ili jednakom

učestalosti u slučaju da je događaj poznata neželjena reakcija komparatora MPA u ispitivanjima presađivanja bubrega i srca (videti odeljak 5.1). Osim gde je to drugačije navedeno, profil neželjenih reakcija je konzistentan u svim indikacijama za presađivanje. Rezultati su sastavljeni u skladu sa MedDRA standardnim klasama organa:

Neželjene reakcije navedene su prema svojoj učestalosti koja je definisana na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$).

Tabela 4: Neželjene reakcije moguće ili verovatno povezane sa lekom Certican

Klasa sistema organa i učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Veoma često	Infekcije (virusne, bakterijske, gljivične), infekcije gornjih delova respiratornog trakta, infekcije donjeg dela respiratornog trakta i pluća (uključujući pneumoniju) ¹ , infekcije mokraćnih puteva ²
Često	Sepsa, infekcija rana
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Često	Maligni ili nespecifični tumori, maligne i nespecifične neoplazme kože
Povremeno	Limfomi/posttransplantacioni limfoproliferativni poremećaji (PTLP)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	Leukopenija, anemija/eritropenija, trombocitopenija ¹
Često	Pancitopenija, trombotične mikroangiopatije (uključujući trombotičnu trombocitopenijsku purpuru/hemolitički uremijski sindrom)
Endokrini poremećaji	
Povremeno	Muški hipogonadizam (snižen testosteron, povišene vrednosti FSH i LH)
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Hiperlipidemija (holesterol i trigliceridi), novodijagnostikovani dijabetes melitus, hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma često	Insomnija, anksioznost
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja
Kardiološki poremećaji	
Veoma često	Perikardijalna efuzija ³
Često	Tahikardija
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	Hipertenzija, venski tromboembolijski događaji
Često	Limfokela ⁴ , epistaksa, tromboza renalnog grafta
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često	Pleuralna efuzija ¹ , kašalj ¹ , dispnea ¹

Povremeno	Intersticijalna bolest pluća ⁵
Gastrointestinalni poremećaji Veoma često	Bol u abdomenu, dijareja, mučnina, povraćanje
Često	Pankreatitis, stomatitis/ulceracije u ustima, orofaringealni bol
Hepatobilijarni poremećaji Povremeno	Neinfektivni hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često	Angioedem ⁶ , akne, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva Često	Mialgija, artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema Često	Proteinurija ² , nekroza bubrežnih tubula ⁷
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki Često	Eretilna disfunkcija, menstrualni poremećaj (uključujući amenoreju i menoragiju)
Povremeno	Ovarijalne ciste
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene Veoma često	Periferni edem, bol, otežano zarastanje rana, pireksija
Često	Inciziona hernija
Ispitivanja Često	Poremećaj vrednosti enzima jetre ⁸

¹ često kod transplantacije bubrega i jetre

² često kod transplantacije srca i jetre

³ kod transplantacije srca

⁴ kod transplantacije bubrega i srca

⁵ ispitivanje intersticijalne bolesti pluća (IBP) zasnovano na SMQ-u pokazalo je učestalost IBP-a u kliničkim ispitivanjima. Ta opsežna pretraga je uključivala i slučajeve uzrokovane povezanim događajima, npr. infekcijama. Kategorija učestalosti koja je navedena ovde je izvedena iz medicinske revizije poznatih slučajeva.

⁶ pretežno kod pacijenata koji istovremeno primenjuju ACE inhibitore

⁷ kod transplantacije bubrega

⁸ povišeni γ -GT, AST, ALT

c) Opis odabranih neželjenih reakcija

Prekliničke toksikološke studije su pokazale da everolimus može da smanji spermatogenezu, neplodnost kod muškaraca se mora smatrati potencijalnim rizikom kod produžene terapije lekom Certican. Postoje izveštaji u literaturi o reverzibilnoj azospermiji i oligospermiji kod pacijenata na terapiji sa mTOR inhibitorima.

U kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je ukupno 3256 pacijenata primalo lek Certican u kombinaciji sa drugim imunosupresivima, praćeno je tokom najmanje 1 godine, a kod ukupno 3,1% je došlo do razvoja maligniteta, sa tim da se kod 1,0% razvio malignitet kože, a kod 0,60% je došlo do razvoja limfoma ili limfoproliferativnih poremećaja.

Slučajevi intersticijalne bolesti pluća, sa plućnom intraparenhimskom inflamacijom (pneumonitis) i/ili fibrozom neinfektivne etiologije, neki sa smrtnim ishodom, javili su se kod pacijenata koji su primali rapamicin i derivate, uključujući lek Certican. Uglavnom je dolazilo do oporavka posle prekida terapije lekom Certican i/ili dodavanja glukokortikoida. Međutim, zabeleženi su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

d) Neželjene reakcije iz spontanijh prijava nakon stavljanja leka u promet

Sledeće neželjene reakcije su izvedene iz iskustva nakon stavljanja leka Certican u promet putem spontanog prijavljivanja slučajeva i slučajeva iz literature. Budući da se te neželjene reakcije prijavljuju dobrovoljno iz

populacije neutvrđene veličine, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost, koja se stoga kategorizuje kao nepoznata. Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa prema MedDRA. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tabela 5 Neželjene reakcije iz spontanog prijavljivanja i literature (učestalost nepoznata)

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Vaskularni poremećaji	Nepoznata	Leukocitoklastični vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznata	Plućna alveolarna proteinoza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznata	Eritroderma

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima na životinjama everolimus je pokazao nizak potencijal za akutnu toksičnost. Ni kod miševa ni kod pacova nije zapažen letalitet ni teška toksičnost nakon što im je data pojedinačna oralna doza od 2000 mg/kg (granični test).

Opisana iskustva u vezi predoziranja kod ljudi su veoma ograničena; postoji jedan zadesnog gutanja 1,5 mg everolimusa od strane dvogodišnjeg deteta, ali nisu zapaženi neželjeni događaji. Pojedinačne doze do najviše 25 mg primenjene su kod pacijenata sa transplantatima, uz prihvatljivu akutnu podnošljivost.

Opšte suportivne mere primenjuju se u svim slučajevima predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi; Selektivni imunosupresivi

ATC šifra: L04AA18

Mehanizam dejstva

Everolimus, inhibitor signala proliferacije, sprečava odbacivanje alografta na modelu alotransplantacije kod glodara i ne-humanih primata. On ispoljava svoje imunosupresivno delovanje tako što inhibira proliferaciju i klonalnu ekspanziju antigenom-aktivirajućih T-ćelija koja je pod uticajem T-ćelijskih specifičnih interleukina, npr. interleukina-2 i interleukina-15. Everolimus inhibira put intraćelijske signalizacije koja se aktivira nakon vezivanja faktora rasta ovih T-ćelija za njihove odgovarajuće receptore, što normalno dovodi do ćelijske proliferacije. Blokada ovog signala od strane everolimusa dovodi do zaustavljanja ćelija na stadijumu G1 ćelijskog ciklusa.

Na molekulskom nivou, everolimus stvara kompleks sa citoplazmatskim proteinom FKBP-12. Fosforilacija p70 S6 kinaze koju stimulise faktor rasta je inhibirana u prisustvu everolimusa. Pošto je fosforilacija p70 S6 kinaze pod kontrolom FRAP (koji se takođe zove i m-TOR), ovaj nalaz ukazuje da se everolimus-FKBP-12 kompleks vezuje za FRAP i time ometa njegovu funkciju. FRAP je ključni regulatorni protein koji upravlja ćelijskim metabolizmom, rastom i proliferacijom; zaustavljanje ćelijskog ciklusa koji izaziva everolimus objašnjava se ovim kočenjem FRAP funkcije.

Način delovanja everolimusa i ciklosporina se razlikuju. U pretkliničkim modelima alotransplantacije, kombinacija everolimusa i ciklosporina bila je efikasnija od pojedinačne primene lekova.

Delovanje everolimusa nije ograničeno na T-ćelije. Everolimus inhibira proliferaciju hematopoetskih ćelija i ne-hematopoetskih ćelija, kao što su ćelije glatkih mišića krvnih sudova, koje stimulise faktor rasta. Ključnu ulogu u patogenezi hroničnog odbacivanja igra proliferacija ćelija glatkih mišića krvnih sudova, koju stimulise faktor rasta, a koju pokreće oštećenje ćelija endotela, dovodeći do stvaranja neointime. Pretklinička ispitivanja everolimusa pokazala su da on inhibira stvaranje neointime kod modela alotransplantacije aorte kod pacova.

Klinička efikasnost i bezbednost

Transplantacija bubrega

Lek Certican je ispitivan u dve studije faze III kod *de novo* transplantata bubrega kod odraslih (B201 i B251), u fiksnim dozama od 1,5 mg/dnevno i 3 mg/dnevno, u kombinaciji sa standardnim dozama ciklosporina za mikroemulziju i sa kortikosteroidima. Za poređenje je korišćen mikofenolat mofetil (MMF) u dozi od 1 g dva puta dnevno. Primarni kompozitni parametri praćenja bili su neefikasnost (akutno odbacivanje dokazano biopsijom, gubitak grafta, smrt ili gubitak praćenja pacijenta) nakon 6 meseci i gubitak grafta, smrt ili gubitak praćenja pacijenta nakon 12 meseci. Lek Certican je sveukupno pokazao neinferiornost u odnosu na MMF u ovim studijama. U studiji B201, incidenca akutnog odbacivanja nakon šestog meseca, dokazana biopsijom, u grupi koja je dobijala lek Certican u dozi od 1,5 mg/dnevno iznosila je 21,6%, u grupi koja je dobijala 3 mg/dnevno iznosila je 18,2%, a u grupi koja je dobijala MMF iznosila je 23,5%. U studiji B251 incidenca je u grupi koja je dobijala lek Certican u dozi od 1,5 mg/dnevno iznosila 17,1%, u grupi koja je dobijala 3 mg/dnevno iznosila 20,1%, a u grupi koja je dobijala MMF iznosila 23,5%.

Smanjena funkcija alografta sa povišenim koncentracijama kreatinina u serumu zapažena je češće među osobama koje su koristile lek Certican u kombinaciji sa punom dozom ciklosporina za mikroemulziju nego kod pacijenata koji su koristili MMF. Ovaj efekt ukazuje da lek Certican povećava nefrotoksičnost ciklosporina. Farmakodinamska analiza koncentracije leka-pokazala je da bubrežna funkcija nije bila oštećena sa smanjenom izloženosti ciklosporinu dok je efikasnost bila očuvana i trajala onoliko dugo koliko je minimalna koncentracija everolimusa održavana iznad 3 nanograma/mL. Ovaj koncept je zatim potvrđen u dve sledeće studije faze III (A2306 sa 237 pacijenata i A2307 sa 256 pacijenata) koje su procenjivale efikasnost i bezbednost leka Certican u dnevnoj dozi od 1,5 mg i 3 mg (početno doziranje; naknadno doziranje na osnovu ciljane minimalne koncentracije ≥ 3 nanograma/mL) u kombinaciji sa smanjenom izloženosti ciklosporinu. U obe studije, bubrežna funkcija je očuvana bez kompromitovanja efikasnosti. U ovim studijama ipak nije bilo komparativne grupe bez leka Certican.

Završena je multicentrična, randomizovana, otvorena, kontrolisana studija faze III (A2309), u kojoj je 833 *de novo* primalaca bubrežnog transplantata randomizovano na jedan od dva terapijska režima sa lekom Certican, koji se razlikuju u dozi, i u kombinaciji sa redukovanom dozom ciklosporina ili standardnim terapijskim režimom sa natrijum-mikofenolatom (MPA) + ciklosporin i koji su na terapiji bili 12 meseci. Svi pacijenti su primili indukciju terapiju baziliksimumabom pre transplantacije i 4. dana posle transplantacije. Steroidi su davani posle transplantacije prema potrebi.

Početne doze u dve grupe sa lekom Certican su bile 1,5 mg dnevno i 3 mg, uzete dva puta dnevno, a zatim promenjene od 5. dana na dalje da bi se održavala ciljna minimalna koncentracija od 3 – 8 nanograma/mL odnosno 6 – 12 nanograma/mL everolimusa. Doza natrijum-mikofenolata je bila 1,44 g/dnevno. Doze ciklosporina su bile prilagođene da bi se održali ciljni rasponi minimalne koncentracije u krvi, kao što je i

prikazano u tabeli 6. Izmerene vrednosti koncentracije everolimusa i ciklosporina u krvi (C_0 i C_2) su prikazane u tabeli 7.

Iako je terapijski režim sa višim dozama leka Certican bio efikasan kao i terapijski režim sa nižim dozama, ukupna bezbednost je bila niža tako da se terapijski režim sa višim dozama ne preporučuje.

Terapijski režim sa nižim dozama leka Certican je onaj koji se preporučuje (videti odeljak 4.2).

Tabela 6 Studija A2309: Ciljni rasponi minimalne koncentracije ciklosporina u krvi

Ciljna koncentracija ciklosporina C_0 (nanogram/mL)	Mesec 1	Mesec 2-3	Mesec 4-5	Mesec 6-12
Certican grupa	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA grupa	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabela 7 Studija A2309: Izmerene minimalne koncentracije ciklosporina i everolimusa u krvi

Minimalne koncentracije (nanogram/mL)	Certican grupa (niska doza ciklosporina)				MPA (standardna doza ciklosporina)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
Ciklosporin						
Dan 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mesec 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mesec 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mesec 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mesec 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mesec 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Ciljni C_0 3-8)		(Ciljni C_0 6-12)		-	
Dan 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Mesec 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Mesec 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Mesec 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Mesec 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Mesec 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Brojevi su srednje vrednosti ± SD od merenih vrednosti sa C_0 = minimalna koncentracija, C_2 = vrednost 2 sata posle doze.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bila kompozitna varijabla neuspešnih ishoda (akutno odbacivanje dokazano biopsijom, gubitak grafta, smrt ili gubitak praćenja pacijenta). Ishod je prikazan u tabeli 8.

Tabela 8 Studija A2309: Kompozitni i individualni parametri praćenja efikasnosti nakon 6 i 12 meseci (incidenca u ITT populaciji)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 m	12 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Kompozitni parametri praćenja (1° kriterijum)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Razlika % (Certican - MPA) 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)	-	-
Individualni parametri praćenja (2° kriterijum)						
Terapija BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Gubitak grafta	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)
Gubitak praćenja pacijenta	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombinovani parametri praćenja (2° kriterijum)						
Gubitak grafta / Smrt	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Gubitak grafta / Smrt / gubitak praćenja pacijenta	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

m-mesec, 1°= primarni, 2° = sekundarni, CI= interval pouzdanosti, margina ne-inferiornosti je bila 10%

Kompozitni parametar praćenja: terapija akutnog odbacivanja dokazana biopsijom (BPAR), gubitak grafta, smrt ili gubitak praćenja pacijenta

Promene u bubrežnoj funkciji, prema izračunatoj brzini glomerularne filtracije (GFR) korišćenjem MDRD formule, prikazane su u tabeli 9.

Proteinurija je procenjivana na zakazanim pregledima tačkastom analizom proteina u urinu/kreatinina (videti tabelu 10). Efekti koncentracije su prikazani u odnosu na nivo proteinurije prema minimalnim koncentracijama everolimusa naročito pri vrednostima C_{min} iznad 8 nanograma/mL.

Neželjeni događaji koji su češće prijavljivani pri preporučenom (niže doze) terapijskom režimu lekom Certican nego u MPA kontrolnoj grupi uključene su u tabelu u prethodnom delu teksta (Tabela 4). Niža učestalost virusnih infekcija prijavljivana kod pacijenata lečenih lekom Certican bila je uglavnom zbog niskih učestalosti prijavljivanih za CMV infekciju (0,7% u odnosu na 5,95%) i BK virusnu infekciju (1,5% u odnosu na 4,8%).

Tabela 9 Studija A2309: Bubrežna funkcija (GFR izračunato prema MDRD) nakon 12 meseci (ITT populacija)

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

12-mesečna GFR pripisana usled nedostajuće vrednosti: gubitak grafta = 0; smrt ili gubitak praćenja bubrežne funkcije = LOCF1 (engl. *last-observation-carried-forward approach* 1: završetak terapije (do 12 meseci)).

MDRD – modifikacija ishrane u bubrežnoj bolesti

Tabela 10 Studija A2309: Odnos proteina i kreatinina u urinu

	Terapija	Kategorija proteinurije (mg/mmol)			
		normalno %(n) (<3,39)	blago %(n) (3,39-<33,9)	sub-nefrotsko %(n) (33,9-<339)	nefrotsko %(n) (>339)
Mesec 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: Terapijski ishod (12. mesec ili poslednje posmatranje izvedeno unapred (engl. *last observation carried forward*))

Transplantacija srca

U kardiološkoj studiji faze III (B253), izvršeno je poređenje leka Certican u dozi od 1,5 mg/dnevno i 3 mg/dnevno, u kombinaciji sa standardnim dozama ciklosporina za mikroemulziju i kortikosteroidima, u odnosu na azatioprin (AZA) 1-3 mg/kg/dnevno. Primarni parametar sastojao se od incidence akutnog odbacivanja \geq ISHLT, stepen 3A, akutnog odbacivanja udruženog sa hemodinamskim poremećajem, gubitkom grafta, smrću pacijenta ili gubitkom praćenja pacijenta nakon šestog, dvanaestog i dvadesetčetvrtog meseca. Obe doze leka Certican su bile superiorne u odnosu na AZA nakon šestog, dvanaestog i dvadesetčetvrtog meseca. Incidenca akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom \geq ISHLT stepena 3A nakon šestog meseca iznosila je 27,8% za grupu koja je dobijala 1,5 mg/dnevno, 19% za grupu koja je dobijala 3 mg/dnevno i 41,6% za AZA grupu ($p=0,003$ za 1,5 mg u odnosu na kontrolu, $< 0,001$ za dozu od 3 mg u odnosu na kontrolu).

Na osnovu podataka dobijenih intravaskularnim ultrazvučnim pregledom koronarne arterije u podgrupi studijske populacije, obe doze leka Certican bile su statistički značajno efikasnije u poređenju sa AZA u sprečavanju vaskulopatije alografta (definisane kao porast maksimalne debljine intime u odnosu na početne vrednosti $\geq 0,5$ mm u najmanje jednom odgovarajućem preseku automatske *pullback* sekvence), što predstavlja važan faktor rizika za dugoročni gubitak grafta.

Povišen serumski kreatinin se češće javljao kod ispitanika koji su koristili lek Certican u kombinaciji sa punom dozom ciklosporina za mikroemulziju nego kod AZA pacijenata. Ovi rezultati ukazuju na to da lek Certican povećava nefrotoksičnost izazvanu ciklosporinom.

A2411 je bila randomizovana, 12-mesečna, otvorena studija u kojoj se upoređuje lek Certican u kombinaciji sa redukovanim dozama ciklosporina za mikroemulziju i kortikosteroidima u odnosu na mikofenolat-mofetil (MMF) i standardne doze ciklosporina za mikroemulziju i kortikosteroidima kod *de-novo* pacijenata posle transplantacije srca. Početna doza leka Certican je bila 1,5 mg/dan i doza je prilagođena da bi se održavala minimalna koncentracija everolimusa između 3-8 nanograma/mL. Početna doza MMF je bila 1500 mg dva puta dnevno. Doze ciklosporina za mikroemulziju su prilagođene na ciljane minimalne koncentracije (nanogram/mL):

Tabela 11 Ciljne najniže koncentracije ciklosporina po mesecu

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

Izmerene koncentracije u krvi su prikazane u tabeli 12.

Tabela 12 Studija A2411: Sažet prikaz statističkih podataka za koncentracije ciklosporina (CsA) u krvi* (srednja vrednost ± SD)

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

*: minimalne koncentracije u punoj krvi (C₀)

Promene u bubrežnoj funkciji su prikazane u tabeli 13. Rezultati efikasnosti su prikazani u tabeli 14.

Tabela 13 Studija A2411: Promene u klirensu kreatinina tokom studije (pacijenti sa uparenim vrednostima)

		Procenjeni klirens kreatinina (Cockcroft-Gault)* mL/min		
		Početna srednja vrednost (± SD)	Vrednost pri određivanju Srednja vrednost (± SD)	Razlike između grupa Srednja vrednost (95% CI)
Mesec 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1, 3,4)
Mesec 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6, 2,9)
Mesec 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2, 7,5)

* uključujući pacijente sa vrednostima na početku i pri pregledu

Tabela 14 Studija A2411: Stopa efikasnosti događaja (incidenca u ITT populaciji)

Parametar praćenja efikasnosti	Certican n=92	MMF n=84	Razlike u stopama događaja Srednja vrednost (95% CI)
Nakon 6 meseci			
Akutno odbacivanje dokazano biopsijom ≥ ISHLT stepena 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Kompozitni nedostatak efikasnosti *	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
Nakon 12 meseci			
Akutno odbacivanje dokazano biopsijom ≥ ISHLT stepena	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)

3A			
Kompozitni nedostatak efikasnosti *	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Smrt ili gubitak grafta/retransplantacija	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Kompozitni nedostatak efikasnosti: bilo šta od navedenog - akutno odbacivanje \geq stepen 3A, akutno odbacivanje sa hemodinamskim poremećajem, gubitak grafta, smrt ili gubitak praćenja pacijenta.

A2310 je multicentrična, randomizovana, otvorena studija faze III u kojoj se porede dva terapijska režima Certican/redukovana doza ciklosporina naspram standardni mikofenolat mofetil (MMF)/ ciklosporin tokom 24 meseca. Primena indukciono terapije je bila specifična za ustanovu (bez indukcije ili baziliksimum ili timoglobulin). Svi pacijenti su primali kortikosteroide.

Početne doze u Certican grupama su bile 1,5 mg/dan i 3 mg/dan, i bile su prilagođene do ciljne minimalne koncentracije everolimusa od 3-8 nanograma/mL odnosno 6-12 nanograma/mL. Doza MMF je bila 3 g/dan.

Doze ciklosporina su kao i u studiji A2411 za iste minimalne koncentracije u krvi. Koncentracije everolimusa i ciklosporina u krvi su prikazane u tabeli 15.

Uvođenje u eksperimentalnu terapijsku grupu sa višim dozama leka Certican je prevremeno prekinuto zbog povišene stope smrtnih ishoda, usled infekcije i kardiovaskularnih poremećaja, koji su se javljali u toku prvih 90 dana posle randomizacije.

Tabela 15 Studija A2310: Merene minimalne koncentracije ciklosporina (CsA) i everolimusa u krvi

Poseta lekaru	Certican 1,5 mg/redukovana doza CsA N=279	MMF 3 g/ CsA u standardnoj dozi N=268	
	everolimus (C ₀ nanogram/mL)	ciklosporin (C ₀ nanogram/mL)	
Dan 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mesec 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mesec 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mesec 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mesec 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mesec 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Brojevi predstavljaju srednju vrednost (standardna devijacija) izmerenih vrednosti C₀= minimalna koncentracija

Rezultati efikasnosti nakon 12 meseci su prikazani u tabeli 16.

Tabela 16 Studija A2310: Stope učestalosti parametara praćenja efikasnosti u terapijskoj grupi (ITT populacija – analiza nakon 12 meseci)

Parametri praćenja efikasnosti	Certican 1,5 mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Primarno: Kompozitni nedostatak efikasnosti	99 (35,1)	91 (33,6)
- akutno odbacivanje povezano sa hemodinamskim poremećajem	11 (3,9)	7 (2,6)
- akutno odbacivanje dokazano biopsijom (BPAR) sa ISHLT stepenom \geq 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- smrt	22 (7,8)	13 (4,8)

- gubitak grafta/retransplantacija	4 (1,4)	5 (1,8)
- gubitak praćenja pacijenta	9 (3,2)	10 (3,7)
Kompozitni nedostatak efikasnosti: epizode akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom (BPAR) sa ISHLT stepenom $\geq 3A$, akutno odbacivanje povezano sa hemodinamskim poremećajem, gubitak grafta/retransplantacija, smrt, gubitak praćenja pacijenta		

Viša stopa smrtnih ishoda u grupi sa lekom Certican u odnosu na grupu sa MMF je uglavnom bila rezultat povećane stope smrtnih ishoda od infekcije u toku prva tri meseca kod pacijenata na leku Certican koji su primali indukcionu terapiju timoglobulinom. Neuravnoteženost smrtnih ishoda u podgrupi sa timoglobulinom se naročito javljala među pacijentima hospitalizovanim pre transplantacije i sa uređajima koji potpomažu funkciju leve komore (videti odeljak 4.4).

Bubrežna funkcija tokom trajanja studije A2310, procenjena izračunavanjem brzine glomerularne filtracije (GFR) koristeći MDRD formulu, je bila niža za 5,5 mL/min/1,73 m² (97,5% CI -10,9, -0,2) u grupi sa 1,5 mg everolimusa nakon 12 meseci.

Ova razlika je uglavnom zabeležena u ustanovama gde su srednje koncentracije ciklosporina slične tokom perioda studije kod pacijenata koji su uzimali Certican i kod pacijenata randomizovanih u kontrolnu grupu. Ovaj nalaz naglašava važnost smanjivanja koncentracije ciklosporina u kombinaciji sa everolimusom kao što je prikazano u tabeli 17 (takođe videti odeljak 4.2):

Tabela 17 Ciljne minimalne koncentracije ciklosporina po mesecu

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

Dodatno, razlika je uglavnom izvedena iz razlike razvijene tokom prvog meseca posle transplantacije kada su pacijenti još uvek bili u nestabilnom hemodinamskom stanju koje je potencijalno bilo doprinoseći faktor u analizi bubrežne funkcije. Nakon toga, smanjenje srednje vrednosti GFR od 1. do 12. meseca je bilo značajno manje u grupi sa everolimusom nego u kontrolnoj grupi (-6,4 prema -13,7 mL/min, p= 0,002).

Proteinurija, izražena kao proteini u urinu: koncentracije kreatinina izmerene u tačkastim uzorcima urina imala je tendencu rasta u grupi pacijenata na terapiji lekom Certican. Sub-nefrotične vrednosti su zabeležene kod 22% pacijenata koji su uzimali lek Certican u poređenju sa pacijentima na MMF (8,6%). Nefrotički nivoi su takođe prijavljivani (0,8%), kod 2 pacijenta u svakoj terapijskoj grupi (videti odeljak 4.4).

Neželjene reakcije u grupi sa 1,5 mg everolimusa u studiji A2310 se slažu sa neželjenim reakcijama na lek prikazanim u tabeli 4. Niža stopa virusnih infekcija koja je prijavljivana kod pacijenata na terapiji lekom Certican uglavnom je bila rezultat niže stope prijavljivanja CMV infekcije u poređenju sa MMF (7,2% prema 19,4%).

Transplantacija jetre

U studiji faze III koja je sprovedena kod odraslih pacijenata sa transplantacijom jetre (H2304), sa redukovanom izloženosti pacijenata takrolimusu i leku Certican u dozi od 1 mg dva puta dnevno s tim da je početna doza leka Certican uvedena približno 4 nedelje posle transplantacije i upoređena je sa standardnom izloženosti takrolimusu. Doza leka Certican je prilagođena kako bi se održala ciljana minimalna koncentracija everolimusa između 3-8 nanograma/mL u grupi koja je bila na režimu Certican + redukovana izloženost takrolimusu. Doze takrolimusa su posledično prilagođene kako bi postigle ciljanu minimalnu koncentraciju između 3-5 nanograma/mL tokom 12 meseci u grupi koja je bila na režimu Certican + redukovana izloženost takrolimusu.

Samo 2,6% učesnika u studiji H2304 su bili crne rase tako da ova studija daje ograničene podatke o efikasnosti i bezbednosti u ovoj populaciji (videti odeljak 4.2).

Sveukupno, u analizi nakon 12 meseci, incidenca kompozitnog parametra praćenja (tBPAR, gubitak grafta ili smrt) bila je niža kod pacijenata koji su primali lek Certican + redukovana izloženost takrolimusu (6,7%) u poređenju sa kontrolnom takrolimus grupom (9,7%) i konzistentni rezultati su zabeleženi nakon 24 meseca (videti tabelu 18).

Rezultati individualnih komponenti kompozitnog parametra praćenja su prikazani u tabeli 19.

Tabela 18 Studija H2304: Poređenje između ispitivanih grupa, prema Kaplan-Meier (KM) metodi, stope incidence primarnih parametara praćenja efikasnosti (ITT populacija- analiza nakon 12 i 24 meseca)

Statistika	EVR+Sniženi TAC N=245		TAC Kontrola N=243	
	12 meseci	24 meseca	12 meseci	24 meseca
Broj kompozitnog nedostatka efikasnosti (tBPAR, gubitak grafta ili smrt) od randomizacije do meseca 24/12	16	24	23	29
KM procena stope incidence kompozitnog nedostatka efikasnosti (tBPAR*, gubitak grafta ili smrt) nakon meseca 24/12	6,7%	10,3%	9.7%	12.5%
Razlike u KM procenama (u odnosu na kontrolu)	-3,0%	2,2%		
97,5% CI za razliku	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
P-vrednost Z-test (EVR+redukovani TAC - kontrola = 0) (Testiranje hipoteze da nema razlike)	0,230	0,452		
P-vrednost* Z-test (EVR+Redukovani TAC - kontrola \geq 0,12) (Test neinferiornosti)	<0,001	<0,001		

*tBAR= terapija, biopsijom potvrđena epizoda akutnog odbacivanja

Tabela 19 Studija H2304: Poređenje između ispitivanih grupa stopa incidenci sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (ITT populacija- analiza nakon 12 i 24 meseci)

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

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

*Sve p-vrednosti su za dvostrani test i poredene su sa stepenom značajnosti od 0,05

Poređenje između ispitivanih grupa na promenu u eGFR (MDRD4) [mL/min/1,73 m²] od početka randomizacije (dan 30) do 12. meseca i 24. meseca je pokazalo superiorniju bubrežnu funkciju u grupi sa lekom Certican + redukovani takrolimus (videti tabelu 20).

Tabela 20 Studija H2304: Poređenje između ispitivanih grupa za eGFR (MDRD 4) nakon 12 meseci (ITT populacija – analiza nakon 12 i 24 meseca)

Razlika vs kontrola						
Terapija	N	LS srednja vrednost (SE)	LSM srednja vrednost (SE)	97,5% CI	P-vrednost (1)	P-vrednost (2)
EVR + redukovani TAC						
12 meseci	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 meseci	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC kontrola						
12 meseci	243	-10,73 (1,54)				
24 mseca	243	-14,60 (1,54)				

Srednje vrednosti dobijene metodom najmanjih kvadrata (LSM), interval pouzdanosti (CI) od 97,5% i p-vrednost su iz ANCOVA modela koji se sastoji od terapije i HCV statusa kao faktora, i početne vrednosti eGFR kao kovarijata.

P-vrednost (1): Test neinferiornosti sa dozvoljenom vrednosti neinferiornosti = $-6 \text{ mL/min/1,73m}^2$, na jednostranom nivou od 0,0125.

P-vrednost (2): Dvostrani test superiornosti sa nivoom od 0,025.

Pedijatrijska populacija

Podaci o primeni leka Certican kod dece i adolescenata su nedovoljni da bi se preporučila primena leka kod pacijenata sa transplantiranim bubregom (videti odeljak 4.2). Lek Certican se ne sme primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranom jetrom (videti odeljak 4.2).

Transplantacija bubrega

Kod pedijatrijskih primalaca alogenog bubrežnog transplantata (uzrasta od 1-18 godina; n=30), lek Certican je procenjivan u 12-mesečnom, multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju sa dve paralelne grupe (1:1) kojim je procenjivana primena leka Certican u kombinaciji sa sniženom dozom takrolimusa i prekidom primene kortikosteroida 6 meseci nakon presađivanja, u poređenju sa mikofenolat mofetilom sa standardnom dozom takrolimusa. Efikasnost leka Certicana sa sniženom dozom takrolimusa i prekidom primene kortikosteroida bila je uporediva sa mikofenolat mofetilom sa standardnom dozom takrolimusa, 13,3% (2/15) u odnosu na 6,7% (1/15) za primarni parametar praćenja kompozitnog nedostatka efikasnosti u vidu akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom, gubitka grafta i smrti. Nije bilo smrtnih slučajeva ili gubitka grafta. Ekstrapolacijom iz podataka o leku Certican kod odraslih sa bubrežnim transplantatom na podatke iz ispitivanja leka Certican kod pedijatrijskih pacijenata i iz literature, pokazano je da je primarni parametar praćenja kompozitne efikasnosti bio niži od onog uočenog kod odraslih. Bubrežna funkcija izračunata procenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) bila je brožčano bolja uz lek Certican u poređenju sa mikofenolat mofetilom sa standardnom dozom takrolimusa. Srednja razlika u eGFR-u od randomizacije do 12. meseca između grupa bila je $7,2 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

Ukupno je 6/15 pacijenata u grupi koja je primala lek Certican u odnosu na 1/15 u kontrolnoj grupi bilo povučeno iz studije ispitivane terapije. Razlozi za prekid primene ispitivanog leka u grupi koja je primala lek Certican bili su: 1 aftozni stomatitis, 1 post-transplantacioni limfoproliferativni poremećaj, 1 povišeni trigliceridi u krvi, 1 odbacivanje, 1 povlačenje pristanka, 1 administrativni razlog; u kontrolnoj grupi: 1 povišeni kreatinin/toksičnost takrolimusa. To utiče na mogućnost ocenjivanja efikasnosti u smislu dugoročne bubrežne funkcije. Dva pacijenta u grupi koja je primala lek Certican u odnosu na jednog pacijenta u kontrolnoj grupi imalo je odbacivanje dokazano biopsijom.

Presadivanje jetre

Kod pedijatrijskih primaoca transplantata jetre (uzrasta 1 mesec do 18 godina; n=25) koji su primili ili celokupan alogeni jetreni graft ili tehnički modifikovani alogeni graft jetre od preminulog ili živog donora, lek Certican sa sniženom dozom takrolimusa ili ciklosporinom bio je procenjen u 12-mesečnom, multicentričnom ispitivanju sa jednom grupom. Na osnovu ovog ispitivanja sa ekstrapolacijom na podatke iz ispitivanja na odraslima, efikasnost leka Certican sa sniženom dozom takrolimusa ili ciklosporinom uporediva je sa onom zabeleženom kod odraslih u odnosu na primarni parametar praćenja kompozitne efikasnosti lečenog akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom, gubitka grafta i smrti (0%, u odnosu na 6,7%). Povećanje procenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) od randomizacije do 12. meseca bilo je veće kod pedijatrijskih pacijenata lečenih lekom Certican ($9,1 \text{ mL/min/1,73m}^2$) nego u odraslih lečenih lekom Certican ($8,50 \text{ mL/min/1,73m}^2$ u odnosu na kontrolnu grupu (videti Tabelu 20)).

Kod pedijatrijskih primaoca transplantata jetre, nije zabeležen negativni uticaj na rast ili polno sazrevanje, međutim, u poređenju sa odraslima i objavljenom literaturom, postoje više stope ozbiljnih infekcija i gastrointestinalnih poremećaja (posebno gastroenteritisa, povraćanja, dijareje i stomatitisa). Stope incidence post-transplantacionog limfoproliferativnog poremećaja u grupi dece mlađe od 7 godina, zatim naročito kod EBV negativne dece mlađe od 2 godine, bile su više u poređenju sa odraslima i objavljenom literaturom. Na osnovu podataka o bezbednosti, profil koristi/rizika ne podržava preporuke za primenu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije everolimusa postižu se 1-2 sata posle davanja oralne doze. Koncentracije everolimusa u krvi kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija, srazmerne su dozi koja je u opsegu između 0,25 do 15 mg. Relativna bioraspoloživost tableta za oralnu suspenziju u poređenju sa tabletama iznosi 0,90 (90% CI 0,76-1,07) i zasniva se na odnosu vrednosti PIK.

Dejstvo hrane

C_{max} i PIK everolimusa smanjuju se za 60% odnosno za 16%, ako se tableta daje sa obrokom koji ima visok sadržaj masti. Kako bi se odstupanja smanjila, neophodno je dosledno uzimati lek Certican sa hranom ili bez hrane.

Raspodela

Odnos everolimusa u krvi i u plazmi, koji zavisi od koncentracije u opsegu između 5-5000 nanograma/mL, iznosi od 17% do 73%. Kod zdravih osoba, kao i kod onih sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, 74% leka vezuje se za proteine plazme. Volumen raspodele vezan za terminalnu fazu (V_z/F) kod pacijenata sa transplantatom bubrega koji dobijaju dozu održavanja, iznosi 342 ± 107 L.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat za CYP3A4 i P-glikoprotein. Nakon oralne primene, everolimus je glavno jedinjenje prisutno u cirkulaciji. Šest glavnih metabolita everolimusa je otkriveno u humanoј krvi, uključujući tri monohidroksilovana metabolita, dva hidrolitička proizvoda sa otvorenim prstenom i fosfatidilholin konjugat everolimusa. Ovi metaboliti su takođe identifikovani kod životinjskih vrsta koje su učestovale u studijama toksičnosti, i za koje se pokazalo da su približno 100 puta manje aktivni od samog everolimusa. Zbog toga se smatra da neizmenjena supstanca najviše doprinosi ukupnoj farmakološkoj aktivnosti everolimusa.

Eliminacija

Nakon davanja pojedinačne doze radioaktivno obeleženog everolimusa pacijentima koji dobijaju ciklosporin posle transplantacije, većina radioaktivnosti (80%) otkrivena je u stolici, a samo mala količina (5%) izlučuje se u urinu. Neizmenjeni lek nije otkriven ni u stolici ni u urinu.

Farmakokinetika u ravnotežnom stanju

Farmakokinetika leka bila je uporediva kod pacijenata kojima je izvršena transplantacija bubrega i srca koji su dva puta dnevno dobijali everolimus u kombinaciji sa ciklosporinom za mikroemulziju. Ravnotežno stanje postiže se do četvrtog dana, sa dvostrukim i trostrukim koncentracijama leka u krvi u poređenju sa izlaganjem posle prve doze. Do T_{max} dolazi jedan do dva sata posle uzimanja doze. U dozi od 0,75 i 1,5 mg dva puta dnevno, C_{max} iznosi u proseku $11,1 \pm 4,6$ odnosno $20,3 \pm 8,0$ nanograma/mL, PIK iznosi u proseku 75 ± 31 odnosno 131 ± 59 nanogram.h/mL. U dozama od 0,75 i 1,5 mg dva puta dnevno minimalne koncentracije (C_{min}) u krvi pre sledeće doze iznose u proseku $4,1 \pm 2,1$ i $7,1 \pm 4,6$ nanograma/mL. Izloženost everolimusu ostaje stabilna sve vreme u prvoj godini posle transplantacije. C_{min} je u znatnoj meri povezan sa PIK, sa koeficijentom korelacije između 0,86 i 0,94. Na osnovu analiza populacione farmakokinetike klirens oralne doze (CL/F) iznosi 8,8 L/h (vrednost varira među pacijentima za 27%), a centralni volumen distribucije (V_c/F) je 110 L (vrednost varira među pacijentima za 36%). Režidualna odstupanja koncentracija u krvi iznose 31%. Poluvreme eliminacije iznosi 28 ± 7 h.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Kod 6 pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pough klasa A) PIK everolimusa bila je prosečno 1,6 puta veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre; u dve nezavisne ispitivane grupe od 8 i 9 pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pough klasa B) prosečna PIK je bila 2,1 odnosno 3,3 puta veća; i kod 6 pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pough klasa C) prosečna PIK je bila 3,6 puta veća. Srednje vrednosti poluvremena eliminacije su bile 52, 59 i 78 sati kod pacijenata sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Produženo poluvreme eliminacije produžava vreme do postizanja ravnotežne koncentracije everolimusa u krvi.

Oštećenje funkcije bubrega

Posttransplantacioni poremećaj funkcije bubrega (CLcr opseg: 11-107 mL/min) nije uticao na farmakokinetiku everolimusa.

Pedijatrijska populacija

Četrnaest pedijatrijskih pacijenata sa *de novo* transplantatima bubrega (uzrasta 2-16 godina) su primili lek Certican tablete za oralnu suspenziju u dozi od 0,8 mg/m² (maksimalno 1,5 mg) dva puta dnevno, zajedno sa ciklosporinom za mikroemulziju. Njihove doze su posledično individualizovane na osnovu terapijskog praćenja leka, radi održavanja minimalnih koncentracija everolimusa pre sledeće doze od ≥ 3 nanograma/mL. U ravnotežnom stanju, minimalne vrednosti everolimusa su bile $6,2 \pm 2,4$ nanograma/mL, C_{max} $18,2 \pm 5,5$ nanograma/mL, i PIK je bila 118 ± 28 nanograma.h/mL, što je uporedivo sa vrednostima kod odraslih koji su ciljano primali lek Certican sa sličnim minimalnim koncentracijama leka pre sledeće doze. Kod pedijatrijskih pacijenata CL/F u ravnotežnom stanju je bio $7,1 \pm 1,7$ L/h/m², a poluvreme eliminacije je iznosilo 30 ± 11 h.

Stariji pacijenti

Kod odraslih (obuhvaćeni pacijenti uzrasta 16-70 godina) procenjeno je da postoji ograničeno smanjenje oralnog klirensa everolimusa od 0,33% po godini. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Etnička pripadnost

Na osnovu analiza populacione farmakokinetike, oralni klirens (CL/F) u proseku je za 20% viši kod pacijenta crne rase kod kojih je izvršena transplantacija. Videti odeljak 4.2.

Veza između izloženosti i odgovora

Prosečna minimalna koncentracija everolimusa tokom prvih 6 meseci posle transplantacije bila je povezana sa incidencom akutnog odbacivanja potvrđenog biopsijom i sa trombocitopenijom kod pacijenata kod kojih je obavljena transplantacija bubrega ili srca (videti tabelu 21). Kod pacijenata kod kojih je transplantirana jetra, veza između prosečne minimalne koncentracije everolimusa i incidence akutnog odbacivanja potvrđenog biopsijom je slabije definisana. Nije zabeležena povezanost između velike izloženosti everolimusu i neželjenih događaja kao što je trombocitopenija (videti tabelu 21).

Tabela 21 Odnosi izloženosti i odgovora na everolimus kod pacijenata koji su primili transplant

Transplantacija bubrega:					
Minimalna koncentracija (nanogram/mL)	$\leq 3,4$	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Bez odbacivanja	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenija ($<100 \times 10^9/L$)	10%	9%	7%	14%	17%
Transplantacija srca:					
Minimalna koncentracija (nanogram/mL)	$\leq 3,5$	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Bez odbacivanja	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenija ($<75 \times 10^9/L$)	5%	5%	6%	8%	9%
Transplantacija jetre:					
Minimalna koncentracija (nanogram/mL)	$\leq 3,0$	3-8		≥ 8	
Bez opasnosti od terapije BPAR	88%	98%		92%	
Trombocitopenija ($\leq 75 \times 10^9/L$)	35%	13%		18%	

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil everolimusa određivan je kod miševa, pacova, zamoraca, majmuna i kunića. Glavni ciljni organi bili su muški i ženski reproduktivni sistem (tubularna degeneracija testisa, smanjena količina sperme u epididimisu i atrofija uterusu) kod nekoliko vrsta i samo u plućima pacova (povećan broj makrofaga u alveolama) i očima pacova (zamućenost prednje ivice sočiva). Manje promene na bubrezima zabeležene su kod pacova (pogoršanje lipofuscina vezanog za starenje u tubularnom epitelu) i kod miševa (pogoršanje osnovne lezije). Nije bilo pokazatelja bubrežne toksičnosti kod miševa ni kod zamoraca.

Izgleda da je terapija everolimusom spontano pogoršavala osnovno oboljenje (hronični miokarditis kod pacova, infekcija *Coxsackie* virusom u plazmi i srcu majmuna, kokcidijska infestacija gastrointestinalnog trakta zamoraca, lezije kože kod miševa i majmuna). Ovi nalazi su uopšte zapaženi pri sistemskom izlaganju koncentracijama koje su više ili jednake terapijskom opsegu, sa izuzetkom nalaza kod pacova, koji su se javili na nivou ispod terapijskih doza, a posledica je velike raspodele u tkivima.

Ciklosporin u kombinaciji sa everolimusom izazvao je veću sistemsku izloženost everolimusu i veću toksičnost. Nije bilo novih ciljnih organa kod pacova. Kod majmuna je nađena hemoragija i arteritis na nekoliko organa.

U ispitivanjima plodnosti kod mužjaka pacova, morfologija testisa bila je ugrožena pri dozama od i iznad 0,5 mg/kg, a motilitet sperme, broj spermatozoida i koncentracija testosterona u plazmi bili su smanjeni pri dozama od 5 mg/kg, što predstavlja doze koje odgovaraju opsegu terapijskih doza, što je dovelo do smanjene plodnosti mužjaka. Postoje dokazi da su ovi efekti bili reverzibilni. Fertilitet ženki nije bio ugrožen, ali je everolimus prolazio kroz placentu i toksično delovao na zametak. Everolimus je kod pacova izazvao embrio/fetalnu toksičnost pri sistemskom izlaganju dozama koje su manje od terapijskih, a koja se manifestovala mortalitetom i smanjenom težinom ploda. Povećana je incidenca skeletnih varijacija i malformacija koje su se javile pri dozama od 0,3 i 0,9 mg/kg (npr. rascep sternuma). Kod kunića je embriotoksičnost bila evidentna sa porastom kasne resorpcije.

Studije genotoksičnosti sa značajnim parametrima genotoksičnosti nisu pružile dokaze o klastogenoj ili mutagenoj aktivnosti. Primena everolimusa u toku maksimalno 2 godine nije ukazala na onkogeni potencijal kod miševa i pacova pri najvišim dozama koje odgovaraju 8,6 odnosno 0,3 puta od procenjenih kliničkih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Certican; tableta; 0,25 mg:

- butilhidroksitoluen (E 321);
- magnezijum-stearat;
- laktoza, monohidrat;
- hipromeloza;
- krospovidon;
- laktoza, bezvodna.

Certican; tableta; 0,5 mg:

- butilhidroksitoluen (E 321);
- magnezijum-stearat;
- laktoza, monohidrat;
- hipromeloza;
- krospovidon;
- laktoza, bezvodna.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje leka je Al-PA/Al/PVC blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Certican, tableta, 60 x 0,25 mg: 515-01-02091-17-001

Certican, tableta, 60 x 0,5 mg: 515-01-02095-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Certican, tableta, 60 x 0,25 mg: 09.07.2007.

Certican, tableta, 60 x 0,5 mg: 09.07.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Certican, tableta, 60 x 0,25 mg: 17.01.2018.

Certican, tableta, 60 x 0,5 mg: 17.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2018.