CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Certican, 0,25 mg, tabletki
Certican, 0,5 mg, tabletki
Certican, 0,75 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera odpowiednio 0,25 mg, 0,5 mg lub 0,75 mg ewerolimusu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera odpowiednio 2 mg, 4 mg lub 7 mg laktozy jednowodnej oraz 51 mg, 74 mg lub 112 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki są białe lub żółtawe, o wzorze przypominającym marmur, okrągłe, płaskie ze ściętymi brzegami.
0,25 mg (o średnicy 6 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „C" po jednej stronie i „NVR" po drugiej stronie tabletki.
0,5 mg (o średnicy 7 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „CH" po jednej stronie i „NVR" po drugiej stronie tabletki.
0,75 mg (o średnicy 8,5 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „CL" po jednej stronie i „NVR" po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Transplantacja nerki lub serca
Produkt leczniczy Certican jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. W przypadku transplantacji nerki lub serca Certican należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami.

Transplantacja wątroby
Produkt leczniczy Certican jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców przeszczepów wątroby. W przypadku transplantacji wątroby produkt leczniczy Certican należy stosować w skojarzeniu z takrolimusem i kortykosteroidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Certican powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów, posiadających możliwość kontrolowania stężenia ewerolimusu we krwi pełnej.

Dawkowanie

Dorośli

U pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca zalecana początkowa dawka wynosi 0,75 mg dwa razy na dobę, podawana z cyklosporyną. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po transplantacji.

W populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby zalecana dawka wynosi 1,0 mg dwa razy na dobę, podawana z takrolismusem, a leczenie rozpoczyna się po około 4 tygodniach od transplantacji.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Certican może być konieczne dostosowanie zmiana dawkowania, w zależności od stężenia produktu leczniczego we krwi, tolerancji, indywidualnej odpowiedzi na leczenie, zmiany innych jednocześnie stosowanych leków oraz stanu klinicznego. Zmiany w dawkowaniu można wprowadzać w odstępach 4-5 dniowych (patrz: *Monitorowanie terapeutycznych stężeń leku*).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci rasy czarnej

Częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji była istotnie większa wśród czarnoskórych biorców przeszczepów nerki w porównaniu z pacjentami innych ras. Istnieją ograniczone dane wskazujące na konieczność zastosowania większej dawki produktu leczniczego Certican u pacjentów rasy czarnej, aby osiągnąć skuteczność odpowiadającą skuteczności u pacjentów innych ras (patrz punkt 5.2). Obecnie, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są zbyt skąpe, by móc na ich podstawie sformułować szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania ewerolimusu u pacjentów rasy czarnej.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Certican nie należy stosować u dzieci i młodzieży po przeczepieniu nerki i wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Certican u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem produktu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone. Pomimo, że dane są ograniczone, jednak nie zaobserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce ewerolimusu u pacjentów w wieku powyżej 65-70 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy ściśle monitorować stężenia ewerolimusu we krwi pełnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę należy zmniejszyć do około dwóch trzecich normalnej dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Child-Pugh), do około połowy normalnej dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) i do około jednej trzeciej normalnej dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh). Dalsze dostosowanie dawki należy ustalać na podstawie monitorowania terapeutycznych stężeń produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). W poniższej tabeli przedstawiono zmniejszone dawki produktu leczniczego w zaokrągleniu do najbardziej zbliżonej do nich dawki tabletek:

Tabela 1 Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Certican u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

	Prawidłowa czynność wątroby	**Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh)**	**Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh)**	**Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh)**
Transplantacja nerki lub serca	0,75 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*	0,25 mg *b.i.d*
Transplantacja wątroby	1 mg *b.i.d*	0,75 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*	0,5 mg *b.i.d*

b.i.d = dwa razy na dobę

Monitorowanie terapeutycznych stężeń produktu leczniczego
Zaleca się stosowanie odpowiednio czułych metod oznaczania stężeń cyklosporyny lub takrolimusu w przypadku konieczności utrzymywania docelowych niskich stężeń terapeutycznych tych leków. Produkt leczniczy Certican posiada wąski indeks terapeutyczny, co może wymagać dostosowywania dawki celem zachowania odpowiedzi na leczenie. Zaleca się prowadzenie rutynowego monitorowania terapeutycznych stężeń ewerolimusu we krwi pełnej. Dane z analizy zależności AUC i skuteczności oraz AUC i bezpieczeństwa stosowania wskazują, że pacjenci, u których najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej były równe lub większe niż 3,0 ng/ml rzadziej doświadczali epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby, w porównaniu z pacjentami, u których najmniejsze stężenia były mniejsze niż 3,0 ng/ml. Zalecana górna granica stężeń terapeutycznych wynosi 8 ng/ml. Nie badano wartości powyżej 12 ng/ml. Zalecane zakresy stężeń zostały zdefiniowane w oparciu o metody chromatograficzne.

Szczególne znaczenie ma monitorowanie stężenia ewerolimusu we krwi pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących jednocześnie leki o silnym działaniu pobudzającym lub hamującym CYP3A4, podczas zmiany leczenia na inną postać farmaceutyczną i (lub) po znacznym zmniejszeniu dawki cyklosporyny (patrz punkt 4.5). Stężenia ewerolimusu mogą ulec nieznacznemu zmniejszeniu po podaniu produktu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Najlepiej, aby dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Certican było przeprowadzone na podstawie najmniejszego stężenia produktu leczniczego mierzonego po upływie ponad 4-5 dni po uprzedniej zmianie dawkowania. Cyklosporyna i ewerolimus wchodzą w interakcję i z tego względu stężenia ewerolimusu mogą ulec zmniejszeniu, jeśli AUC cyklosporyny znacznie się zmniejszy (np. gdy stężenie będzie mniejsze niż 50 ng/ml).

Najlepiej, aby u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby najmniejsze stężenie mieściło się w górnych wartościach przedziału 3-8 ng/ml.

Po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki należy kontrolować stężenie co 4 do 5 dni aż do chwili, gdy w 2 kolejnych oznaczeniach najmniejsze stężenia ewerolimusu będą stabilne, ponieważ wydłużony okres półtrwania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby opóźnia czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dostosowanie dawki należy przeprowadzać na podstawie stabilnego najmniejszego stężenia ewerolimusu.

Zalecane dawkowanie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki
Nie należy długotrwale stosować produktu leczniczego Certican z pełnymi dawkami cyklosporyny. Zmniejszona wielkość pola pod krzywą (AUC) cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych produktem Certican poprawia czynność nerek. Na podstawie doświadczeń z badania A2309, zmniejszanie ekspozycji na cyklosporynę należy rozpocząć natychmiast po dokonaniu przeszczepienia, przy następujących zalecanych zakresach najmniejszych stężeń we krwi pełnej:

Tabela 2 Przeszczepienie nerki: zalecane docelowe zakresy najmniejszych stężeń cyklosporyny we krwi

Docelowe stężenie C0 cyklosporyny (ng/ml)	**Miesiąc 1.**	**Miesiące 2.-3.**	**Miesiące 4.-5.**	**Miesiąc 6.-12.**
Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Oznaczone stężenia C_0 i C2 przedstawiono w punkcie 5.1).

Przed zmniejszeniem dawki cyklosporyny należy upewnić się, że najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej, w stanie stacjonarnym są równe lub większe niż 3 ng/ml.

Dane dotyczące dawkowania produktu leczniczego Certican przy stężeniach cyklosporyny C_0 mniejszych niż 50 ng/ml lub stężeniach C2 mniejszych niż 350 ng/ml w fazie terapii podtrzymującej są ograniczone. Jeśli pacjent nie toleruje zmniejszenia AUC cyklosporyny, należy rozważyć celowość dalszego podawania produktu leczniczego Certican.

Zalecane dawkowanie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu serca
U pacjentów po przeszczepieniu serca w fazie terapii podtrzymującej należy zmniejszać dawkę cyklosporyny w celu poprawy czynności nerek. Jeśli zaburzenie czynności nerek postępuje lub jeśli obliczony klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min, należy dostosować schemat leczenia. W przypadku pacjentów po przeszczepieniu serca, dawkę cyklosporyny należy ustalić na podstawie najmniejszego stężenia cyklosporyny we krwi. Patrz punkt 5.1 – dane dotyczące badania ze zmniejszonymi stężeniami cyklosporyny we krwi.

U pacjentów po przeszczepieniu serca, dostępne są ograniczone dane dotyczące dawkowania produktu leczniczego Certican przy minimalnych stężeniach cyklosporyny z zakresu 50-100 ng/ml po 12 miesiącach.

Przed zmniejszeniem dawki cyklosporyny należy upewnić się, że najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej, w stanie stacjonarnym są równe lub większe niż 3 ng/ml.

Zalecane dawkowanie takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby
U pacjentów po przeszczepieniu wątroby należy ograniczać ekspozycję na takrolimus, aby zminimalizować toksyczne działania na nerki związane z podawaniem inhibitora kalcyneuryny. Dawkę takrolimusu należy zmniejszyć, począwszy od około 3 tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania produktu leczniczego Certican, na podstawie docelowego minimalnego stężenia takrolimusu we krwi (C_0), wynoszącego 3-5 ng/ml. W kontrolowanym badaniu klinicznym całkowite przerwanie leczenia takrolimusem było związane ze zwiększonym ryzykiem ostrego odrzucania.

Działanie produktu leczniczego Certican w skojarzeniu z pełną dawką takrolimusu nie było oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Sposób podawania
Certican jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Dobową dawkę produktu leczniczego Certican należy zawsze podawać doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z jedzeniem lub bez (patrz punkt 5.2) i w tym samym czasie, co cyklosporynę w postaci mikroemulsji lub takrolimus (patrz *Monitorowanie terapeutycznych stężeń leku*).

Produkt leczniczy Certican w postaci tabletek należy zawsze połykać w całości, popijając szklanką wody, tabletek nie należy rozdrabniać przed zażyciem. Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki produkt leczniczy Certican jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican tabletki do sporządzania zawiesiny).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Certican jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na ewerolimus, syrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępowanie w immunosupresji
W badaniach klinicznych produkt leczniczy Certican podawano jednocześnie z cyklosporyną w mikroemulsji, bazyliksymabem lub z takrolimusem i kortykosteroidami. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących podawania produktu leczniczego Certican w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań u pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym.

Skojarzenie z indukcją tymoglobuliną
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania indukcji tymoglobuliną (króliczą globuliną antytymocytarną) i schematów leczenia produktem leczniczym Certican w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidem. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów po przeszczepieniu serca (badanie A2310, patrz punkt 5.1), obserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń, w tym zakończonych zgonem, w ciągu pierwszych trzech miesięcy po przeszczepieniu serca w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali indukcję króliczą globuliną antytymocytarną.

Ciężkie zakażenia oraz zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi
U pacjentów przyjmujący produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym, w tym produkt Certican, występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniakowych). Do takich powikłań należą, m.in. nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK oraz postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multiple leukoencephalopathy*) związana z zakażeniem wirusem JC. Zakażenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zakończonych zgonem powikłań, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogorszenie czynności nerek lub objawami neurologicznymi. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican zgłaszano przypadki zakażeń i posocznicy zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Certican, po przeszczepieniu zalecano profilaktyczne podawanie antybiotyków przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jiroveci (carinii*) i wirusowi cytomegalii (CMV, ang. *Cytomegalovirus*), zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ścisłe monitorowanie minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi pełnej (C_0) oraz dostosowanie dawki ewerolimusu (patrz punkt 4.2).

Z uwagi na dłuższy okres półtrwania ewerolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), należy kontrolować terapeutyczne stężenie ewerolimusu po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki, aż do uzyskania stabilizacji tych stężeń.

Interakcje z doustnymi substratami CYP3A4
Należy zachować ostrożność, gdy Certican jest przyjmowany w skojarzeniu z doustnie podawanymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji między lekami. Jeśli Certican jest przyjmowany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozyd, terfenadyna, astemizol, cisapryd, chinidyna lub pochodne alkaloidów sporyszu), należy monitorować pacjenta w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych substratów CYP3A4 podawanych doustnie (patrz punkt 4.5).

Interakcje z silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 CYP3A4 i (lub) glikoproteiną P (PgP)
Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) wielolekową pompą glikoproteiny P (PgP) (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, rytonawirem) może zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi i nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) PgP (np. ryfampicyną, ryfabutyną, karbamazepiną, fenytoiną) nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 lub PgP, zaleca się kontrolowanie minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi pełnej oraz stanu klinicznego pacjenta podczas ich jednoczesnego podawania z ewerolimusem i po przerwaniu leczenia. Może być konieczna modyfikacja dawki ewerolimusu (patrz punkt 4.5).

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe
U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym Certican zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.8). Bezwzględne ryzyko rozwoju choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i czasem trwania immunosupresji, niż z zastosowaniem konkretnego produktu leczniczego. Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani w kierunku ewentualnych nowotworów skóry oraz powinni ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV oraz stosować kremy z filtrem ochronnym.

Hiperlipidemia
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Certican i cyklosporyny w mikroemulsji lub takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi, co może wymagać leczenia. Pacjenci otrzymujący Certican powinni być obserwowani w kierunku hiperlipidemii, a w razie konieczności należy zastosować leczenie lekami zmniejszającymi stężenie lipidów oraz zmodyfikować dietę (patrz punkt 4.5). U pacjentów z rozpoznaną hiperlipidemią przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, zawierającego produkt leczniczy Certican, należy przeprowadzić analizę ryzyka i korzyści. Podobna ocena korzyści i ryzyka jest konieczna podczas ciągłego podawania produktu leczniczego Certican pacjentom z ciężką, oporną na leczenie hiperlipidemią. Pacjenci otrzymujący inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty powinni być monitorowani w kierunku możliwego rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomiolizy) lub innych działań niepożądanych, opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla odpowiedniego(ch) produktu(ów) leczniczego(ych) (patrz punkt 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy
Stosowanie produktu leczniczego Certican było związane z występowaniem obrzęku naczynioruchowego. W większości zgłaszanych przypadków pacjenci otrzymywali jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE).

Zaburzenia czynności nerek związane ze skojarzonym stosowaniem ewerolimusu i inhibitora kalcyneuryny
U biorców przeszczepów nerki lub serca, produkt leczniczy Certican stosowany z pełną dawką cyklosporyny zwiększa ryzyko zaburzeń czynności nerek. Aby tego uniknąć, w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych konieczne jest zmniejszenie dawek cyklosporyny. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy należy rozważyć odpowiednie zmiany w schemacie leczenia immunosupresyjnego, a zwłaszcza zmniejszenie dawki cyklosporyny.

W badaniu z udziałem biorców przeszczepów wątroby, produkt leczniczy Certican podawany podczas zmniejszonej ekspozycji na takrolimus nie pogarszał czynności nerek w porównaniu z takrolimusem w standardowej ekspozycji bez produktu leczniczego Certican.
U wszystkich pacjentów należy regularnie kontrolować czynność nerek. Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych o znanym negatywnym wpływie na nerki wymaga zachowania ostrożności.

Białkomocz
Stosowanie produktu leczniczego Certican wraz z inhibitorami kalcyneuryny u biorców przeszczepów było związane ze zwiększonym wydalaniem białka z moczem. Ryzyko to zwiększa się przy większych stężeniach ewerolimusu we krwi. U pacjentów po przeszczepieniu nerki, z łagodnym białkomoczem, u których stosuje się podtrzymujące leczenie immunosupresyjne inhibitorem kalcyneuryny (CNI) zgłaszano nasilenie białkomoczu po zastąpieniu CNI produktem leczniczym Certican. Obserwowano odwracalność tego zjawiska po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Certican i ponownym wprowadzeniu CNI. Bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z CNI na leczenie produktem leczniczym Certican u tych pacjentów nie zostały ustalone. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Certican powinni być monitorowani w kierunku białkomoczu.

Zakrzepica w obrębie przeszczepu nerki
Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy w naczyniach tętniczych lub żylnych nerki, skutkującej utratą przeszczepu, zazwyczaj w ciągu pierwszych 30 dni po przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia dotyczące gojenia się ran
Produkt leczniczy Certican, podobnie jak inne inhibitory mTOR może zaburzać proces gojenia, zwiększając częstość występowania powikłań po przeszczepieniu, takich jak rozchodzenie się brzegów rany, gromadzenie się płynu i zakażenie rany, mogących wymagać dalszej interwencji chirurgicznej. U biorców przeszczepów nerki najczęściej zgłaszanym zdarzeniem tego rodzaju jest torbiel limfatyczna, z tendencją do częstszego występowania u pacjentów z większym wskaźnikiem masy ciała. U biorców przeszczepów serca zwiększona jest częstość występowania wysięku osierdziowego i opłucnowego, a u biorców przeszczepów wątroby zwiększona jest częstość występowania przepuklin pooperacyjnych.

Mikroangiopatia zakrzepowa/Zakrzepowa plamica małopłytkowa (choroba Moschowitza)/Zespół hemolityczno-mocznicowy
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Certican z inhibitorem kalcyneuryny (CNI) może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego/zakrzepowej plamicy małopłytkowej/mikroangiopatii zakrzepowej wywołanych przez CNI.

Szczepienia
Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. W czasie leczenia lekami immunosupresyjnymi, w tym ewerolimusem, szczepienie może być mniej skuteczne. Należy unikać podawania żywych szczepionek.

Choroby śródmiąższowe płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc
Należy rozważyć rozpoznanie choroby tkanki śródmiąższowej płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) u pacjentów z objawami wskazującymi na zapalenie płuc o etiologii infekcyjnej, jednak nieodpowiadających na antybiotykoterapię oraz u pacjentów, u których na podstawie odpowiednich badań wykluczono infekcyjne, nowotworowe oraz inne czynniki etiologiczne niezwiązane z lekiem. U pacjentów przyjmujących Certican zgłaszano przypadki choroby tkanki śródmiąższowej płuc, która na ogół ustępowała po przerwaniu podawania produktu z lub bez leczenia glikokortykosteroidami. Jednak przypadki zakończone zgonem również występowały (patrz punkt 4.8).

Wystąpienie cukrzycy
Wykazano, że produkt leczniczy Certican zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy po przeszczepieniu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican należy prowadzić ścisłą kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niepłodność mężczyzn
W piśmiennictwie donoszono o występowaniu odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR. Ponieważ przedkliniczne badania toksykologiczne wykazały, że ewerolimus może zmniejszać spermatogenezę, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia niepłodności u mężczyzn podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Certican.

Ryzyko nietolerancji substancji pomocniczych
Tabletki produktu leczniczego Certican zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A4 w wątrobie, a także w pewnym stopniu w ścianie jelita. Ewerolimus jest substratem dla glikoproteiny P (PgP) - pompy wypływowej (efflux pump) dla wielu leków. Z tego względu, wchłanianie, a następnie wydalanie ewerolimusu po podaniu układowym może ulegać zaburzeniu przez inne leki, wpływające na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Certican oraz leków o silnym działaniu hamującym bądź pobudzającym CYP3A4. Inhibitory glikoproteiny P mogą zmniejszyć wypływ ewerolimusu z komórek jelit i zwiększać stężenie tego związku we krwi.
W badaniach *in vitro* ewerolimus był kompetycyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6. W żadnym z badań *in vivo* dotyczących interakcji nie stosowano jednocześnie cyklosporyny.

Tabela 3 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna w zależności od interakcji	**Interakcja – zmiana w stosunku średnich geometrycznych AUC/C_{max} ewerolimusu (obserwowany zakres)**	**Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego**
***Silne* inhibitory CYP3A4/PgP**		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Itrakonazol, posakonazol, worikonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego zwiększenia stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir		
***Umiarkowane* inhibitory CYP3A4/PgP**		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4/PgP i po przerwaniu leczenia takimi inhibitorami należy monitorować stężenie minimalne ewerolimusu we krwi pełnej. Należy zachować ostrożność, jeśli nie można uniknąć
Imatynib	AUC ↑3,7-krotnie C_{max} ↑2,2-krotnie	
Werapamil	AUC ↑3.5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	

Cyklosporyna doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub inhibitorów PgP. Należy ściśle obserwować pacjenta pod względem działań niepożądanych i w razie konieczności dostosować dawkę ewerolimusu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	AUC ↑ 2,5-krotnie C_{max} ↑ 2,5-krotnie	
Flukonazol	Nie badano. Należy spodziewać się zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Diltiazem **Nikardypina**		
Dronedaron	Nie badano. Należy spodziewać się zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Należy spodziewać się zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Sok z grejpfruta lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Należy spodziewać się zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego przyjmowania.
Silne i umiarkowane **induktory CYP3A4**		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C_{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4 nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Ryfabutyna	Nie badano. Należy spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Karbamazepina	Nie badano. Należy spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Fenytoina	Nie badano. Należy spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Fenobarbital	Nie badano. Należy spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy.	Za każdym razem, kiedy inhibitory CYP3A4/PgP są stosowane jednocześnie oraz po ich odstawieniu należy monitorować najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej.
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Należy spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy.	
Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)	Nie badano. Należy spodziewać się znacznego zmniejszenia ekspozycji na produkt leczniczy.	Podczas leczenia ewerolimusem nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca.

<u>Środki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu:</u>

<u>Oktreotyd</u>
Jednoczesne podawanie ewerolimusu (10 mg na dobę) z oktreotydem w postaci depot powodowało 1,47 krotne zwiększenie C_{min} oktreotydu w stosunku średnich geometrycznych (ewerolimus/placebo).

Cyklosporyna
Produkt leczniczy Certican wywierał nieznaczny wpływ kliniczny na farmakokinetykę cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących cyklosporynę w mikroemulsji.

Atorwastatyna (substrat CYP3A4) i prawastatyna (substrat PgP)
Podanie pojedynczej dawki produktu leczniczego Certican z atorwastatyną lub prawastatyną zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, prawastatyny i ewerolimusu, ani też na całkowitą bioreaktywność reduktazy HMG-CoA w osoczu. Jednak wyniki te nie są wiążące dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Należy monitorować pacjentów w kierunku ewentualnego rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych i innych działań niepożądanych, opisanych w tekstach Charakterystyk Produktu Leczniczego inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Doustne substraty CYP3A4A
Na podstawie badań *in vitro*, stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek 10 mg nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie. Badanie interakcji prowadzone u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podawanie doustnych dawek midazolamu, czułego znacznika dla substratu CYP3A4 i ewerolimusu spowodowało 25% zwiększenie stężenia C_{max} midazolamu oraz 30% zwiększenie AUC midazolamu. Działanie to jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem aktywności jelitowego CYP3A4 przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną substratów CYP3A4 podawanych doustnie. Nie należy jednak spodziewać się klinicznie istotnego wpływu na AUC substratów CYP3A4 podawanych ogólnoustrojowo. Jeśli ewerolimus jest przyjmowany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozyd, terfenadyna, astemizol, cisapryd, chinidyna lub pochodne alkaloidów sporyszu), należy monitorować pacjenta w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnie podawanych substratów CYP3A4.

Szczepienia
Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie i szczepienie w czasie leczenia produktem leczniczym Certican może być mniej skuteczne. Należy unikać podawania żywych szczepionek.

Dzieci i młodzież
Badania interakcji przeprowadzono tylko u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak odpowiednich danych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Certican u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym toksyczny wpływ na zarodek i płód badanych zwierząt (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Certican nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności stosowania antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Certican oraz do 8 tygodni po zakończeniu terapii.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy ewerolimus przenika do ludzkiego mleka. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ewerolimus i (lub) jego metabolity przenikały do mleka samic szczura w okresie laktacji. Z tego względu kobiety przyjmujące produkt leczniczy Certican nie powinny karmić piersią.

Płodność
Istnieją doniesienia w piśmiennictwie o występowaniu odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.3). Nie wiadomo, czy ewerolimus może powodować niepłodność u pacjentów obu płci, jednak obserwowano niepłodność u mężczyzn i przypadki wtórnego braku miesiączki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Certican nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej została opracowana na podstawie analizy częstości zdarzeń występujących w ciągu 12 miesięcy w trakcie wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych, w których badano Certican w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny (CNI) i kortykosteroidami u dorosłych biorców przeszczepów. We wszystkich badaniach z wyjątkiem dwóch (z udziałem biorców przeszczepów nerki) występowały grupy otrzymujące standardową terapię CNI, bez produktu leczniczego Certican. Certican w skojarzeniu z cyklosporyną analizowano w ramach pięciu badań z udziałem biorców przeszczepu nerki – w sumie 2497 pacjentów (w tym w dwóch badaniach bez grupy kontrolnej nieprzyjmującej produktu leczniczego Certican), oraz trzech badań z udziałem biorców przeszczepu serca – w sumie 1 531 pacjentów (populacje z zaplanowanym leczeniem – ITT, ang. *intent to treat*; patrz punkt 5.1).

Leczenie skojarzone produktem leczniczym Certican i takrolimusem było przedmiotem jednego badania z udziałem 719 biorców przeszczepów wątroby (populacja ITT, patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: zakażenia, niedokrwistość, hiperlipidemia, wystąpienie cukrzycy po raz pierwszy, bezsenność, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, zaparcie, nudności, obrzęk obwodowy, zaburzenia gojenia (w tym wysięk opłucnowy i osierdziowy).

Występowanie działań niepożądanych może zależeć od schematu leczenia immunosupresyjnego (tzn. od stopnia i czasu trwania immunosupresji). W badaniach z leczeniem skojarzonym produktem leczniczym Certican i cyklosporyną, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących Certican w połączeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Ogółem częstość występowania działań niepożądanych była mniejsza wśród pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę cyklosporyny w mikroemulsji (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Certican, podawanego wraz z cyklosporyną w zmniejszonej dawce było podobne do profilu bezpieczeństwa opisanego w 3 badaniach rejestracyjnych, z wyjątkiem faktu, że zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało rzadziej, a wartości średnie i mediana stężenia kreatyniny w surowicy była mniejsza niż w badaniach III fazy.

b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Tabela 4 zawiera działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z leczeniem produktem leczniczym Certican, obserwowane w badaniach klinicznych III fazy. O ile nie zaznaczono inaczej, zaburzenia te zidentyfikowano na podstawie zwiększonej częstości występowania w badaniach III fazy porównujących pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Certican z pacjentami leczonymi według standardowych schematów bez produktu leczniczego Certican lub na podstawie takiej samej częstości występowania, jeśli dane zdarzenie jest znanym działaniem niepożądanym porównawczego leku MPA w badaniach z przeszczepianiem nerek i serca (patrz punkt 5.1). Jeśli nie zaznaczono inaczej, profil działań niepożądanych jest względnie stały we wszystkich wskazaniach transplantacyjnych. Działania niepożądane zestawiono w formacie zgodnym ze standardową klasyfikacją układów i narządów MedDRA:

Działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

Tabela 4 Działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z produktem leczniczym Certican

Układ/Narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze), zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia płuc (w tym zapalenie płuc)[1], zakażenia układu moczowego[2]
	Często	Posocznica, zakażenia ran
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Często	Guzy złośliwe lub nieokreślone, złośliwe i nieokreślone nowotwory skóry
	Niezbyt często	Chłoniaki/ potransplantacyjne zaburzenia limfoproliferacyjne (ang. *post-transplant lymphoproliferative disorders*, PTLD)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia[4], niedokrwistość/erytropenia, trombocytopenia[1]
	Często	Pancytopenia, mikroangiopatie zakrzepowe (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa /zespół hemolityczno-mocznicowy)
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność gonad u mężczyzn (zmniejszenie stężenia testosteronu, zwiększenie stężenia FSH i LH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperlipidemia (cholesterol i trójglicerydy), nowe przypadki cukrzycy[9], hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często	Wysięk osierdziowy[3]
	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył
	Często	Torbiel limfatyczna[4], krwawienie z nosa, zakrzepica przeszczepu nerki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Wysięk opłucnowy[1], kaszel[1], duszności[1]
	Niezbyt często	Choroby śródmiąższowe płuc[5]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej/owrzodzenia w jamie ustnej, ból jamy ustnej

		i gardła
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niezakaźne zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obrzęk naczynioruchowy[6], trądzik, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz[2], martwica kanalików nerkowych[7]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i nadmierne krwawienie miesiączkowe)
	Niezbyt często	Torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki obwodowe, ból, zaburzenia gojenia, gorączka
	Często	Przepuklina pooperacyjna
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych[8]

[1] często w transplantacji nerki i wątroby
[2] często w transplantacji serca i wątroby
[3]w transplantacji serca
[4] w transplantacji nerki i serca
[5] Częstość występowania ILD w badaniach klinicznych została określona w wyniku poszukiwania przypadków ILD wg metodyki SMQ. Uwzględniono także przypadki ILD wywołanej przez zdarzenia powiązane, np. przez zakażenia. Podana tu kategoria częstości została określona na podstawie medycznej oceny znanych przypadków.
[6] przede wszystkim u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny
[7] w transplantacji nerki
[8] zwiększona aktywność γ-GT, AST, ALT

c) Opis wybranych działań niepożądanych
Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Certican należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia niepłodności u mężczyzn, ponieważ przedkliniczne badania toksykologiczne wykazały, że ewerolimus może zmniejszać spermatogenezę. W piśmiennictwie donoszono o występowaniu odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których łącznie 3 256 pacjentów otrzymujących Certican w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi monitorowano przez co najmniej 1 rok, u 3,1% z nich rozwinęły się nowotwory złośliwe, przy czym u 1,0% były to złośliwe nowotwory skóry, a u 0,60% - chłoniak lub zaburzenie limfoproliferacyjne.

U pacjentów otrzymujących rapamycynę i jej pochodne, w tym Certican, występowały przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym śródmiąższowego zapalenia płuc i (lub) zwłóknienia o etiologii nieinfekcyjnej, niektóre prowadzące do zgonu. W większości przypadków choroba ta ustępuje po przerwaniu podawania produktu leczniczego Certican i (lub) dodaniu glikokortykosteroidów. Jednak przypadki zakończone zgonem również występowały.

d) Działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu
Podane niżej działania niepożądane pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego Certican do obrotu z doniesień spontanicznych i przypadków opisanych w piśmiennictwie. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania nie jest możliwe, dlatego zostały one sklasyfikowane jako działania o nieznanej częstości występowania. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane wymieniono poczynając od najcięższych.

Tabela 5 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i piśmiennictwa (częstość nieznana)

Układ narządów wewnętrznych	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Niedobór żelaza
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, obrzęk limfatyczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Proteinoza pęcherzyków płucnych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Erytrodermia

Dzieci i młodzież
Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży oparte są na danych z 36 miesięcy po przeczepieniu nerki i z 24 miesięcy po przeszczepieniu wątroby w populacji pediatrycznej (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49-21-301
fax: +48 22 49-21-309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach, ewerolimus wykazywał małą zdolność wywoływania ostrych reakcji toksycznych. Nie stwierdzono przypadków zgonu lub ciężkiej toksyczności po podaniu pojedynczych dawek w wysokości 2000 mg/kg mc. (dawka graniczna testu) myszom i szczurom.

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem produktu leczniczego Certican u ludzi jest bardzo ograniczone. Znane jest pojedyncze doniesienie o przypadkowym zażyciu 1,5 mg ewerolimusu przez 2-letnie dziecko, po którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Pacjentom po przeszczepieniu narządu podawano pojedyncze dawki do 25 mg, które były dobrze tolerowane.

W przypadkach przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory kinazy serynowo – treoninowej (mTOR), kod ATC: L04AH02

Mechanizm działania
Ewerolimus, inhibitor sygnału proliferacji, zapobiega odrzucaniu przeszczepu w modelach przeszczepów allogenicznych u gryzoni i naczelnych, z wyjątkiem ludzi. Działanie immunosupresyjne ewerolimusu polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy, inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w normalnych warunkach prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G_1 cyklu komórkowego.

Na poziomie molekularnym ewerolimus tworzy kompleks z białkiem cytoplazmatycznym FKBP-12. Obecność ewerolimusu powoduje zahamowanie fosforylacji kinazy p70 S6 stymulowanej przez czynnik wzrostu. Fosforylacja ta jest kontrolowana przez białko FRAP (zwane także m-TOR), co oznacza, że kompleks ewerolimus-FKBP-12 wiąże się z FRAP i w ten sposób zaburza jego czynność. FRAP jest głównym białkiem sterującym procesami przemian, wzrostu i proliferacji komórek; zatem zaburzenie czynności FRAP tłumaczy zatrzymanie cyklu komórkowego spowodowane podaniem ewerolimusu.

Ewerolimus ma zatem odmienny mechanizm działania od cyklosporyny. W badaniach nieklinicznych z przeszczepami allogenicznymi, jednoczesne stosowanie ewerolimusu i cyklosporyny okazało się bardziej skuteczne niż zastosowanie każdej z tych substancji oddzielnie.

Działanie ewerolimusu nie ogranicza się wyłącznie do limfocytów T. Substancja ta ma ogólnie hamujące działanie na proliferację komórek krwiotwórczych i niekrwiotwórczych, stymulowaną przez czynnik wzrostu, np. na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Proliferacja mięśni gładkich naczyń stymulowana przez czynnik wzrostu, wywołana przez uszkodzenie komórek śródbłonka i prowadząca do wytworzenia się nowej błony wewnętrznej naczynia odgrywa kluczową rolę w patogenezie przewlekłego odrzucania przeszczepu. Badania niekliniczne z użyciem ewerolimusu wykazały zahamowanie powstawania nowej błony wewnętrznej naczynia u szczurów po allogenicznym przeszczepieniu aorty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Przeszczepienie nerki
Certican podawany w stałych dawkach 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę w skojarzeniu ze standardowymi dawkami cyklosporyny w mikroemulsji i kortykosteroidami był przedmiotem dwóch badań klinicznych III fazy z udziałem dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* (B201 i B251). Do porównania użyto mykofenolanu mofetylu (MMF) w dawce 1 g dwa razy na dobę. Pierwszorzędowe złożone punkty końcowe obejmowały: niepowodzenie w leczeniu (ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji, utrata przeszczepu, zgon lub utrata dla dalszej obserwacji) po 6 miesiącach oraz utrata przeszczepu, zgon lub utrata dla dalszej obserwacji po 12 miesiącach. W badaniach tych produkt leczniczy Certican okazał się nie gorszy od MMF. Częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji po 6 miesiącach w badaniu B201 wynosiła 21,6%, 18,2% i 23,5%, odpowiednio w grupach: Certican 1,5 mg na dobę, Certican 3 mg na dobę i MMF. W badaniu B251, analogiczne wartości wynosiły: 17,1%, 20,1% i 23,5% odpowiednio w grupach: Certican 1,5 mg na dobę, Certican 3 mg na dobę i MMF.

Obniżoną czynność przeszczepu allogenicznego z towarzyszącym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi obserwowano częściej wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican

w skojarzeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji w porównaniu z pacjentami leczonymi MMF. Fakt ten wskazuje na zwiększoną nefrotoksyczność cyklosporyny pod wpływem produktu leczniczego Certican. Analiza farmakodynamiki i stężeń leku wykazała, że czynność nerek nie ulegała zaburzeniu przy zmniejszonej ekspozycji na cyklosporynę i jednoczesnym zachowaniu skuteczności, o ile najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi utrzymywały się powyżej 3 ng/ml. Hipoteza ta została potwierdzona w dwóch kolejnych badaniach fazy III (A2306 i A2307, z udziałem odpowiednio 237 i 256 pacjentów), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Certican w dawce 1,5 mg i 3 mg na dobę (dawki początkowe, następne dawki ustalano na podstawie docelowych stężeń minimalnych ≥3 ng/ml) w skojarzeniu ze zmniejszoną ekspozycją na cyklosporynę. W obu badaniach czynność nerek została zachowana bez niekorzystnego wpływu na skuteczność. W badaniach tych, jednak, nie było grupy porównawczej, niestosującej produktu Certican.
Ukończono wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie III fazy A2309, w którym 833 biorców przeszczepu nerki *de novo* przydzielono losowo do jednej z dwóch grup stosujących schematy leczenia produktem leczniczym Certican w różnych dawkach, w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką cyklosporyny lub do grupy otrzymującej standardowy schemat leczenia: mykofenolan sodu (MPA) + cyklosporyna. Pacjenci otrzymywali leczenie przez 12 miesięcy.
U wszystkich pacjentów stosowano terapię indukcyjną bazyliksymabem przed przeszczepieniem oraz w czwartym dniu po przeszczepieniu. W razie konieczności po dokonaniu przeszczepienia można było podawać steroidy.

Dawki początkowe stosowane w grupach otrzymujących produkt leczniczy Certican wynosiły 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę, podawane w dwóch podzielonych dawkach, a następnie od dnia 5. były modyfikowane tak, by utrzymywać docelowe minimalne stężenia ewerolimusu we krwi w przedziale odpowiednio 3-8 ng/ml i 6-12 ng/ml. Dawka mykofenolanu sodu wynosiła 1,44 g na dobę. Dawki cyklosporyny dostosowywano tak, by utrzymywać docelowe minimalne stężenia we krwi w przedziałach przedstawionych w Tabeli 6. Rzeczywiste wartości stężeń ewerolimusu i cyklosporyny we krwi (C_0 i C2) przedstawiono w Tabeli 7.

Mimo, iż schemat leczenia większą dawką produktu leczniczego Certican był równie skuteczny jak schemat leczenia mniejszą dawką leku, ogólne bezpieczeństwo stosowania było mniejsze i z tego względu stosowanie schematu z podawaniem większych dawek nie jest zalecane.

Schemat leczenia mniejszymi dawkami produktu leczniczego Certican jest schematem zalecanym (patrz punkt 4.2).

Tabela 6 Badanie A2309: Docelowe zakresy minimalnych stężeń cyklosporyny we krwi

Docelowe wartości C0 (ng/ml)	**Miesiąc 1.**	**Miesiąc 2.-3.**	**Miesiąc 4.-5.**	**Miesiąc 6.-12.**
Grupy przyjmujące Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupa leczona MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabela 7 Badanie A2309: Oznaczane minimalne stężenia cyklosporyny i ewerolimusu we krwi

Najmniejsze stężenia (ng/ml)	**Grupy otrzymujące Certican** (mała dawka cyklosporyny)				**Grupa leczona MPA** (standardowa dawka cyklosporyny)	
	Certican 1,5 mg		**Certican 3,0 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Cyklosporyna	C0	C2	C0	C2	C0	C2
Dzień 7.	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Miesiąc 1.	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Miesiąc 3.	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Miesiąc 6.	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Miesiąc 9.	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Miesiąc 12.	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Ewerolimus	(Docelowe C0 3-8)		(Docelowe C0 6-12)		-	
Dzień 7.	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Miesiąc 1.	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Miesiąc 3.	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Miesiąc 6.	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Miesiąc 9.	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Miesiąc 12.	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Podane liczby są średnimi ± SD mierzonych wartości, gdzie C_0 = najmniejsze stężenie, C2 = stężenie oznaczane 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zbiorcza zmienna niepowodzenia leczenia (ostre odrzucenie potwierdzone biopsją, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji). Wyniki przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8 Badanie A2309: Złożone i pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności po 6 i 12 miesiącach (częstość występowania w populacji ITT)

	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**
Złożony punkt końcowy (1° kryterium)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
Różnica % (*Certican – MPA)*	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% CI	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	(-8,3; 4,4)	(-9,7; 4,3)	-	-
Pojedyncze punkty końcowe (2° kryteria)						
Leczone BPAR	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10,0** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17,0** (47)
Utrata przeszczepu	**4,0** (11)	**4,3** (12)	**3,9** (11)	**4,7** (13)	**2,9** (8)	**3,2** (9)
Zgon	**2,2** (6)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)	**1,1** (3)	**2,2** (6)
Utrata dla dalszej obserwacji	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Złożone punkty końcowe (2° kryteria)						
Utrata przeszczepu /Zgon	**5,8 (**16)	**6,5 (**18)	**5,7 (**16)	**7,5 (**21)	**4,0 (**11)	**5,4 (**15)
Utrata przeszczepu /Zgon /Utrata dla dalszej obserwacji	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10,0** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

m = miesiące, 1° = pierwszorzędowe, 2° = drugorzędowe, CI = przedział ufności, margines braku niższości („non-inferiority") wyniósł 10%.
Złożony punkt końcowy: leczone ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone w biopsji (BPAR), utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji

Zmiany w czynności nerek, znajdujące wyraz we wskaźniku przesączania kłębuszkowego (GFR) obliczanym za pomocą wzoru MDRD przedstawiono w Tabeli 9.

Podczas wyznaczonych wizyt oceniano białkomocz za pomocą kroplowej analizy stosunku stężenia białka/kreatyniny w moczu (patrz Tabela 10). Wykazano wpływ stężenia leku, ukazując związek pomiędzy białkomoczem a minimalnymi stężeniami ewerolimusu, zwłaszcza przy wartościach C_{min} przekraczających 8 ng/ml.

Powyżej uwzględniono zdarzenia niepożądane zgłaszane częściej w grupie stosującej schemat z zalecanym (mniejszym) dawkowaniem produktu leczniczego Certican niż w grupie kontrolnej MPA (Tabela 4). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican zgłaszano mniejszą częstość występowania zakażeń wirusowych, co wynikało głównie z mniejszej częstości występowania zakażenia CMV (0,7% w porównaniu do 5,95%) i zakażenia BK (1,5% w porównaniu do 4,8%).

Tabela 9 Badanie A2309: Czynność nerek (GFR obliczone za pomocą MDRD) po 12 miesiącach (populacja ITT)

	Certican 1,5 mg N=277	**Certican 3,0 mg N=279**	**MPA 1,44 g N=277**
średni GFR (ml/min/1,73^2) po 12 miesiącach	54,6	51,3	52,2
Różnica w średniej (ewerolimus-MPA) 95% CI	2,37 (-1,7; 6.4)	-0,89 (-5,0; 3,2)	- -

Sposób uzupełniania braku danych dla GFR po 12 miesiącach: utrata przeszczepu = 0, zgon lub utrata dla dalszej obserwacji czynności nerek = LOCF1 (ekstrapolacja ostatniej obserwacji 1: moment zakończenia leczenia (do miesiąca 12.)).
MDRD: modyfikacja diety w chorobach nerek

Tabela 10 Badanie A2309: Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu

Klasyfikacja białkomoczu (mg/mmol)					
	Leczenie	**norma** % (n) (<3,39)	**łagodny** % (n) (3,39-<33,9)	**umiarkowany** % (n) (33,9 - <339)	**nerczycowy** % (n) (>339)
Miesiąc 12. **(TED)**	Certican 1,5 mg	**0,4** (1)	**64,2** (174)	**32,5** (88)	**3,0** (8)
	Certican 3,0 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: Punkt końcowy leczenia (wartość z miesiąca 12. lub ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

W 24-miesięcznym, randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu z 2 grupami terapeutycznymi (A2433) 2 037 dorosłych biorców z małym ryzykiem immunologicznym zostało w ciągu 24 godzin od transplantacji nerki losowo przydzielonych do leczenia ewerolimusem i CNI o zmniejszonej ekspozycji (EVR+rCNI) lub MPA i CNI o standardowej ekspozycji (MPA+sCNI). W grupie leczonej EVR+rCNI początkowa dawka ewerolimusu wynosiła 3 mg na dobę podawana po 1,5 mg dwa razy na dobę (gdy stosowano skojarzenie z takrolimusem) lub 1,5 mg na dobę podawana po 0,75 mg dwa razy na dobę (gdy stosowano skojarzenie z cyklosporyną). W Tabeli 11 przedstawiono częstości występowania wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności po 12 i 24 miesiącach. Uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa są spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu, MPA, cyklosporyny i takrolimusu. Częstość występowania

zakażeń wirusowych, takich jak CMV i BKV wyniosła odpowiednio 28 (2,8%) i 59 (5,8%) w grupie otrzymującej EVR+rCNI oraz 137 (13,5%) i 104 (10,3%) w grupie leczonej MPA+sCNI.

Tabela 11 Badanie A2433: Porównanie grup terapeutycznych pod względem częstości występowania złożonych punktów końcowych (pełna analizowana grupa)

Punkty końcowe dotyczące skuteczności	**EVR+ rCNI N = 1022**	**MPA+ sCNI N = 1015**	**Różnica (95% CI)**	***Wartość p***	**EVR+ rCNI N = 1022**	**MPA+ sCNI N = 1015**	**Różnica (95% CI)**	***Wartość p***
	Miesiąc 12				**Miesiąc 24**			
eGFR < 50ml/min/ 1,73m^2 lub 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, utrata przeszczepu lub zgon	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
Utrata przeszczepu	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
Zgon	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
Utrata przeszczepu lub zgon	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 i wartość p do przeprowadzenia testu braku różnic ([EVR+rCNI] – [MPA+sCNI] = 0); punkt końcowy oznaczony symbolem # został porównany z użyciem surowych częstości występowania, inne punkty końcowe zostały porównane z użyciem częstości występowania obliczonej metodą Kaplana-Meiera;
tBPAR: leczone ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji; CI: przedział ufności; eGFR: wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego; EVR: ewerolimus; MPA: kwas mykofenolowy; rCNI: inhibitor kalcyneuryny o zmniejszonej ekspozycji; sCNI: inhibitor kalcyneuryny o standardowej ekspozycji

Przeszczepienie serca
W badaniu III fazy z udziałem pacjentów po przeszczepieniu serca (B253), Certican podawany w dawkach 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę w skojarzeniu ze standardowymi dawkami cyklosporyny w mikroemulsji i kortykosteroidami porównywano z azatiopryną (AZA) w dawce 1-3 mg/kg mc. na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu była złożona częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu ≥ stopnia 3A wg ISHLT, ostrego odrzucania przeszczepu związanego z pogorszeniem parametrów hemodynamicznych, utrata przeszczepu, zgon pacjenta lub utrata dla dalszej obserwacji w 6., 12. i 24. miesiącu badania. Certican w obu dawkach dał lepsze wyniki niż AZA w 6., 12. i 24. miesiącu badania. Częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji ≥ stopień 3A wg ISHLT w miesiącu 6 wynosiła 27,8% w grupie dawki 1,5 mg na dobę, 19% w grupie dawki 3 mg na dobę i 41,6% w grupie AZA (p=0,003 dla dawki 1,5 mg na dobę w porównaniu z grupą kontrolną, <0,001 dla dawki 3 mg na dobę w porównaniu z grupą kontrolną).

W oparciu o wewnątrznaczyniową ultrasonografię naczyń wieńcowych wykonaną w podgrupie pacjentów uczestniczących w badaniu, obie dawki produktu leczniczego Certican okazały się

statystycznie istotnie skuteczniejsze niż AZA w zapobieganiu waskulopatii przeszczepu allogenicznego (rozumianej jako wzrost maksymalnej grubości błony wewnętrznej naczynia od wartości wyjściowych ≥ 0,5 mm w co najmniej jednym obrazie sekwencji zdjęć). Waskulopatia jest ważnym czynnikiem ryzyka odległej utraty przeszczepu.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican w skojarzeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji niż u pacjentów otrzymujących AZA. Wyniki te wykazały, że Certican nasila nefrotoksyczne działanie cyklosporyny.

Badanie A2411 było randomizowanym, 12 miesięcznym otwartym badaniem porównującym Certican w skojarzeniu ze zmniejszonymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami z mykofenolanem mofetylu (MMF) i standardowymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami u pacjentów po przeszczepieniu serca *de novo*. Podawanie produktu leczniczego Certican rozpoczynano od dawki 1,5 mg na dobę, która była dostosowywana tak, by utrzymać najmniejsze docelowe stężenia ewerolimusu we krwi w zakresie 3-8 ng/ml. MMF podawano w dawce początkowej 1 500 mg dwa razy na dobę. Dawkę cyklosporyny w postaci mikroemulsji dostosowywano, by uzyskać następujące docelowe stężenia (ng/ml):

Tabela 12 Docelowe stężenia minimalne w poszczególnych miesiącach

Docelowe stężenie cyklosporyny C_0	Mies. 1.	Mies. 2.	Mies. 3.-4.	Mies. 5.-6.	Mies. 7.-12.
Grupa produktu Certican	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
Grupa MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Rzeczywiste oznaczenia stężeń we krwi przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13 Badanie A2411: Statystyka podsumowująca dla stężeń CsA we krwi* (średnia ± SD)

	Grupa produktu Certican (N=91)	**Grypa MMF (N=83)**
Wizyta	**C_0**	**C0**
Dzień 4.	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Miesiąc 1.	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Miesiąc 3.	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Miesiąc 6.	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Miesiąc 9.	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Miesiąc 12.	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*: stężenia minimalne we krwi pełnej (C_0)

Zmiany czynności nerek przedstawia Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 14 Badanie A2411: Zmiany klirensu kreatyniny podczas badania (pacjenci, u których porównano dwie wartości)

		Szacunkowy klirens kreatyniny (wzór Cockrofta- Gaulta)* ml/mn		
		Wartości wyjściowe Średnia (± SD)	**Wartość w punkcie czasowym Średnia (± SD)**	**Różnica pomiędzy grupami Średnia (95% CI)**
Miesiąc 1.	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	-7,3 (-18,1; 3,4)
Miesiąc 6.	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	-5,0 (-13,6; 2,9)
Miesiąc 12.	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	-1,8 (-11,2; 7,5)

* z uwzględnieniem pacjentów zarówno z wartościami wyjściowymi jak i wartościami podczas wizyt

Tabela 15 Badanie A2411: Częstość zdarzeń dotyczących skuteczności (częstość występowania w populacji ITT)

Parametr skuteczności	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Różnica w częstości zdarzeń Średnia (95% CI)**
Po 6 miesiącach			
Ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji ≥ ISHLT stopnia 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Złożony parametr niepowodzenia leczenia*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
Po 12 miesiącach			
Ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji ≥ ISHLT stopnia 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Złożony parametr niepowodzenia leczenia*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Zgon lub utrata przeszczepu /ponowny przeszczep	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

*Złożony parametr niepowodzenia leczenia: którakolwiek z następujących sytuacji – ostre odrzucanie ≥ stopnia 3A, ostre odrzucanie z zaburzeniem hemodynamiki, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji.

Badanie A2310 to wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów leczenia z produktem leczniczym Certican i zmniejszonymi dawkami cyklosporyny względem standardowego schematu leczenia mykofenolanem mofetylu (MMF)/cyklosporyną przez 24 miesiące. Stosowanie terapii indukcyjnej zależało od danego ośrodka (brak indukcji bądź indukcja bazyliksymabem lub tymoglobuliną). Wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy.

Dawki początkowe stosowane w dwóch grupach otrzymujących produkt leczniczy Certican wynosiły 1,5 mg na dobę oraz 3 mg na dobę i były modyfikowane tak, by utrzymać docelowe minimalne stężenie ewerolimusu we krwi w przedziale odpowiednio 3-8 ng/ml i 6-12 ng/ml. Dawka MMF wynosiła 3 g na dobę. Dawkowanie cyklosporyny dostosowywano w taki sposób, by docelowe

minimalne stężenia we krwi utrzymywały się w takim samym przedziale, jak w badaniu A2411. Stężenia ewerolimusu i cyklosporyny we krwi przedstawiono w Tabeli 16.

Rekrutację do eksperymentalnego ramienia badania otrzymującego większe dawki produktu leczniczego Certican przedwcześnie przerwano z powodu zwiększonej częstości występowania zgonów w tej grupie leczenia. Przyczyną zgonów były zakażenia i zaburzenia układu sercowo-naczyniowego występujące w ciągu 90 dni po randomizacji.

Tabela 16 Badanie A2310: Minimalne stężenia cyklosporyny (CsA) i ewerolimusu oznaczane we krwi

Czas wizyty	**Certican 1,5 mg/zmniejszona dawka CsA N=279**		**MMF 3 g/standardowa dawka CsA N=268**
	ewerolimus (C_0 ng/ml)	**cyklosporyna (C_0 ng/ml)**	**cyklosporyna (C_0 ng/ml)**
Dzień 4.	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Miesiąc 1.	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Miesiąc 3.	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Miesiąc 6.	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Miesiąc 9.	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Miesiąc 12.	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Wartości średnie oznaczonych stężeń minimalnych (C0). W nawiasach podano wartości odchylenia standardowego.

Wyniki dotyczące skuteczności, uzyskane po 12 miesiącach przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17 Badanie A2310: Odsetek pacjentów, u których osiągnięto poszczególne punkty końcowe w poszczególnych grupach (populacja ITT – analiza po 12 miesiącach)

	Certican 1,5 mg N=279	**MMF N=271**
Punkty końcowe oceny skuteczności	**n (%)**	**n (%)**
Pierwszorzędowy: złożony parametr niepowodzenia leczenia (ang. *Composite efficacy failure*)	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR związane z HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR stopnia ≥ 3A wg ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- Zgon	22 (7,8)	13 (4,8)
- Utrata przeszczepu / ponowny przeszczep	4 (1,4)	5 (1,8)
- Utrata dla dalszej obserwacji	9 (3,2)	10 (3,7)

Złożony parametr niepowodzenia leczenia: ostre odrzucenie potwierdzone w biopsji (BPAR) stopnia ≥ 3A wg ISHLT, ostre odrzucanie (AR) z upośledzeniem hemodynamiki (HDC), utrata przeszczepu/ponowny przeszczep, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji.

Większy wskaźnik śmiertelności w ramieniu produktu leczniczego Certican w porównaniu z ramieniem MMF był głównie wynikiem zwiększonej częstości zgonów z powodu zakażeń występujących w pierwszych trzech miesiącach wśród pacjentów stosujących Certican, w podgrupie pacjentów otrzymujących indukcję tymoglobuliną. Różnice w liczbie zgonów w obrębie podgrupy otrzymującej tymoglobulinę były szczególnie wyraźne wśród pacjentów hospitalizowanych przed dokonaniem przeszczepu oraz u osób korzystających z urządzeń wspomagających pracę komór serca (patrz punkt 4.4).

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) obliczany wzorem MDRD służący ocenie czynności nerek w przebiegu badania A2310, był mniejszy o 5,5 ml/min/1,73m^2 (97,5% CI -10,9, -0,2) w grupie z ewerolimusem 1,5 mg po 12. miesiącu.

Różnica ta była głównie obserwowana w ośrodkach, gdzie średnie stężenia cyklosporyny były podobne przez cały okres trwania badania u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Certican oraz u pacjentów randomizowanych do grupy kontrolnej. Wynik ten podkreśla znaczenie zmniejszenia stężenia cyklosporyny w połączeniu z ewerolimusem, jak pokazano to w Tabeli 18 (patrz także punkt 4.2):

Tabela 18 Docelowe minimalne stężenia cyklosporyny w poszczególnych miesiącach

Docelowe stężenie cyklosporyny C0	**Mies. 1.**	**Mies. 2.**	**Mies. 3.-4.**	**Mies. 5.-6.**	**Mies. 7.-12.**
Grupa leczona produktem Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupa leczona MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Ponadto, obserwowana różnica zaznaczała się głównie w pierwszych trzech miesiącach po przeszczepieniu, gdy pacjenci są nadal niestabilni hemodynamicznie, co utrudnia analizę czynności nerek. Po tym czasie, zmniejszenie średniej wartości GFR w okresie od 1. miesiąca do 12. miesiąca było istotnie mniejsze w grupie z ewerolimusem niż w grupie kontrolnej (-6,4 w porównaniu do -13,7 ml/min, p=0,002).

Białkomocz, wyrażony stosunkiem białka w moczu do stężenia kreatyniny w moczu mierzonej w pojedynczej próbce moczu wykazywał tendencję do większych wartości w grupie pacjentów otrzymujących Certican. Białkomocz na poziomie subnerczycowym obserwowano u 22% pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican a u 8,6% pacjentów otrzymujących MMF. Zgłaszano również wartości kwalifikowane jako zespół nerczycowy u 2 pacjentów w każdej z grup leczenia (u 0,8% populacji badanej) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane występujące w grupie ewerolimusu 1,5 mg w badaniu A2310 pokrywają się z działaniami niepożądanymi przedstawionymi w Tabeli 4. U pacjentów otrzymujących Certican zgłaszano mniejszą częstość występowania zakażeń wirusowych, co wynikało głównie z mniejszej częstości zgłaszania zakażenia CMV w porównaniu z grupą MMF (7,2% w porównaniu do 19,4%).

Przeszczepienie wątroby
W badaniu III fazy z dorosłymi biorcami przeszczepów wątroby (H2304) zmniejszoną ekspozycję na takrolimus oraz produkt leczniczy Certican w dawce 1,0 mg dwa razy na dobę stosowano rozpoczynając podawanie produktu leczniczego Certican po 4 tygodniach od transplantacji, a następnie dokonywano oceny tego leczenia w porównaniu z takrolimusem w standardowej ekspozycji. Dawkowanie produktu leczniczego Certican było dostosowywane w celu utrzymania docelowych minimalnych stężeń ewerolimusu we krwi w przedziale 3-8 ng/ml w grupie otrzymującej Certican w skojarzeniu ze zmniejszoną ekspozycją na takrolimus. Dawkowanie takrolimusu było następnie dostosowywane tak, aby docelowe stężenia minimalne mieściły się w przedziale 3-5 ng/ml przez 12 miesięcy w grupie otrzymującej Certican i zmniejszoną ekspozycję na takrolimus.

W populacji badania H2304 pacjenci rasy czarnej stanowili 2,6%, zatem badanie to dostarcza jedynie ograniczonych danych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Podsumowując, analiza przeprowadzona po 12 miesiącach leczenia wykazała, że częstość występowania złożonego punktu końcowego (leczone BPAR, utrata przeszczepu lub zgon) była mniejsza w grupie otrzymującej Certican w skojarzeniu ze zmniejszoną ekspozycją na takrolimus (6,7%) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą takrolimus (9,7%) i analogiczne wyniki obserwowano po 24 miesiącach (patrz Tabela 19).

W Tabeli 20 przedstawiono wyniki uzyskane dla poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego.

Tabela 19 Badanie H2304: Porównanie grup leczenia w zakresie częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności w analizie Kaplana-Meiera (KM) (populacja ITT – analiza 12-miesięczna i 24-miesięczna)

Statystyka	**EVR+zmniejszona ekspozycja na TAC N=245**		**TAC grupa kontrolna N=243**	
	12-miesięcy	**24-miesiące**	**12-miesięcy**	**24-miesiące**
Liczba niepowodzeń w zakresie złożonego punktu końcowego niepowodzenia leczenia (leczone BPAR, utrata przeszczepu lub zgon) od randomizacji do Miesiąca 24/12	16	24	23	29
Szacunkowa częstość niepowodzeń w zakresie złożonego punktu końcowego w analizie KM (leczone BPAR, utrata przeszczepu lub zgon) w Miesiącu 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Różnica w wartościach szacunkowych wg KM (w porównaniu z grupą kontrolną)	-3,0%	2,2%		
97,5% CI dla różnicy	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%; 4,4%)		
Wartość p testu Z (zmniejszona ekspozycja na TAC – Grupa kontrolna = 0) (Test braku różnic) (Test braku różnic)	0,230	0,452		
Wartość p* testu Z (zmniejszona ekspozycja na TAC – Grupa kontrolna ≥ 0,12) (Test braku niższości, „*non-inferiority”*)	<0,001	<0,001		

*leczone BPAR = leczone ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją

Tabela 20 Badanie H2304: Porównanie grup leczenia w odniesieniu do częstości występowania drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (populacja ITT – analiza 12-miesięczna i 24-miesięczna)

Punkty końcowe skuteczności	EVR/Zmniejszona ekspozycja na TAC n=245 n (%)	TAC Grupa kontrolna n=243 n (%)	Różnica ryzyka (95% CI)	Wartość p*
Utrata przeszczepu				
12 miesięcy	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 miesiące	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
Zgon				
12 miesięcy	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 miesiące	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR[1]				
12 miesięcy	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 miesiące	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
tBPAR[2]				
12 miesięcy	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 miesiące	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

[1]BPAR = ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją; [2]leczone BPAR = leczone ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją.

*Wszystkie wartości p zostały obliczone dla testu dwustronnego i porównane z poziomem istotności 0,05.

Porównanie grup leczenia w odniesieniu do zmiany w eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m^2] od randomizacji (dzień 30.) do miesiąca 12. i 24 wykazało przewagę w zakresie czynności nerek w grupie produktu leczniczego Certican ze zmniejszoną ekspozycją na takrolimus (patrz Tabela 21).

Tabela 21 Badanie H2304: Porównanie grup leczenia w odniesieniu do eGFR (MDRD 4) w Miesiącu 12. (populacja ITT – analiza 12-miesięczna i 24-miesięczna)

Różnica w porównaniu z grupą kontrolną						
Leczenie	**n**	**Średnia LS (SE)**	**Średnia LSM (SE)**	**97,5% CI**	**Wartość p (1)**	**Wartość p (2)**
EVR+zmniejszona ekspozycja na TAC						
12 miesięcy	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
24 miesiące	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC grupa kontrolna						
12 miesięcy	243	-10,73 (1,54)				
24 miesiące	243	-14,60 (1,54)				

Średnie najmniejszych kwadratów, 97,5% przedziały ufności oraz wartości p zostały obliczone na podstawie modelu ANCOVA z leczeniem i statusem HCV jako czynnikami oraz wyjściową wartością eGFR jako współzmienną.

Wartość p (1): Test braku niższości (*„non-inferiority”*) z marginesem braku niższości = -6 ml/min/1,73 m^2, przy jednostronnym poziomie 0,0125.

Wartość p (2): Test przewagi (*„superiority”*) przy dwustronnych poziomach istotności 0,025.

Przeprowadzono 24-miesięczne, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie z grupą kontrolną (H2307) z udziałem dorosłych biorców przeszczepu wątroby od żywego dawcy (LDLT, ang. *living donor liver transplant*), leczonych ewerolimusem w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką takrolimusu (EVR+rTAC) w porównaniu z takrolimusem o standardowej ekspozycji (sTAC) w celu wykazania porównywalnej skuteczności mierzonej za pomocą złożonego parametru niepowodzenia leczenia (leczone BPAR, utrata przeszczepu lub zgon) i przynajmniej porównywalnej wartości eGFR. Podczas badania w grupie otrzymującej EVR+rTAC utrzymano zalecaną minimalną ekspozycję ocenianą na podstawie stężenia we krwi pełnej przed przyjęciem porannej dawki (C-0h) (3 do 8 ng/ml). Dla grupy terapeutycznej leczonej sTAC wybrano docelowy zakres stężeń takrolimusu z przedziału od 3 do 5 ng/ml w skojarzeniu z ewerolimusem. Za tym podejściem przemawiały dane uzyskane po 12 miesiącach w badaniu H2304. W obecnym badaniu większość (N=223, 78,5%) pacjentów była pochodzenia azjatyckiego. 284 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej EVR+rTAC (N = 142) lub do grupy leczonej sTAC (N = 142). Estymatory KM dotyczące częstości występowania pierwszorzędowych zdarzeń złożonego parametru niepowodzenia leczenia (leczone BPAR, utrata przeszczepu lub zgon) po 12 i 24 miesiącach były porównywalne dla grupy EVR+rTAC i grupy kontrolnej sTAC. Wartość eGFR poprawiła się po 12 miesiącach, a poprawa ta utrzymywała się aż do miesiąca 24. Działania niepożądane występujące w grupie leczonej EVR+rTAC w badaniu H2307 są spójne z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania uzyskanymi w badaniach rejestracyjnych, przedstawionymi w punkcie „Działania niepożądane".

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Certican nie należy stosować u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki i wątroby. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z udziałem dzieci po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Certican był oceniany u dzieci i młodzieży będących biorcami allogenicznego przeszczepu nerki (w wieku 1 - 18 lat; n=106) w ramach 12-miesięcznego badania z dodatkowym okresem obserwacji trwającym 24 miesiące. W tym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z dwiema grupami równoległymi (1:1) oceniano stosowanie produktu leczniczego Certican w skojarzeniu ze zredukowaną dawką takrolimusu i odstawieniem glikokortykosteroidów po 6 miesiącach od przeszczepienia, w porównaniu ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu z takrolimusem w standardowych dawkach. Po 12 miesiącach skuteczność produktu leczniczego Certican podawanego z takrolimusem w zredukowanej dawce i z odstawieniem glikokortykosteroidów była porównywalna ze skutecznością mykofenolanu mofetylu podawanego ze standardowymi dawkami takrolimusu [9,6% (5/52) w porównaniu z 5,6% (3/54)] w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego niepowodzenia leczenia (ang. *composite efficacy failure*, CEF), definiowanego jako BPAR, utrata przeszczepu lub zgon. Wszystkie zdarzenia były zdarzeniami BPAR; nie odnotowano utraty przeszczepu i zgonu. Po 36 miesiącach obserwacji punkt końcowy CEF był podobny w obu grupach terapeutycznych, natomiast leczone BPAR wystąpiło u pięciu pacjentów z każdej grupy. Utratę przeszczepu zgłoszono u jednego pacjenta (2,1%) z grupy otrzymującej Certican z takrolimusem w zmniejszonej dawce w porównaniu z dwoma pacjentami (3,8%) z grupy otrzymującej mykofenolan mofetylu z takrolimusem w standardowej dawce. Podczas badania nie zgłoszono żadnego zgonu. Ekstrapolacja danych dotyczących transplantacji nerki u dorosłych stosujących produkt leczniczy Certican na dane dotyczące dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu z produktem leczniczym Certican oraz dane z piśmiennictwa wykazały, że wartość złożonego punktu końcowego skuteczności była mniejsza niż analogiczna wartość wykazana w badanej populacji pacjentów dorosłych. Wartości liczbowe czynności nerek oceniane na podstawie wyliczonego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) były porównywalne w obu grupach badanych.

Łącznie 35% (18/52) pacjentów z grupy otrzymującej Certican i 17% (9/54) pacjentów z grupy kontrolnej zostało wycofanych ze stosowania badanej terapii z powodu AE/zakażeń. Większość AE/zakażeń prowadzących do przedwczesnego odstawienia leku badanego stanowiły pojedyncze zdarzenia, które nie były zgłaszane u więcej niż jednego pacjenta. Z grupy otrzymującej Certican z takrolimusem w zmniejszonej dawce zostało zgłoszonych dwóch pacjentów z powodu choroby limfoproliferacyjnej po transplantacji i jeden pacjent z rakiem wątrobowokomórkowym.

U dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat; n=56) będących biorcami przeszczepu wątroby, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep wątroby pełnej wielkości lub technicznie zmodyfikowany allogeniczny przeszczep wątroby od zmarłego lub żyjącego dawcy, stosowanie produktu leczniczego Certican z takrolimusem w zmniejszonej dawce lub cyklosporyną oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu trwającym 24 miesiące. Niepowodzenie w zakresie skuteczności definiowano jako złożony punkt końcowy (tBPAR, utrata przeszczepu lub zgon po 12 miesiącach). Spośród 56 pacjentów, dwóch pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący niepowodzenia w zakresie skuteczności lub dowolny z jego elementów składowych. W ciągu 24 miesięcy leczenia nie odnotowano zgonów ani utraty przeszczepu. Poprawa czynności nerek mierzona zyskiem w średnim wyliczanym wskaźniku przesączania kłębuszkowego (eGFR) w okresie 12 miesięcy od randomizacji wyniosła 6,3 ml/min/1,73m^2 pc. Poprawę czynności nerek obserwowano także po 24 miesiącach, ze zwiększeniem średniego eGFR o 4,5 ml/min/1,73m^2 pc. od wartości wyjściowych.

U dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepu wątroby nie obserwowano negatywnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe. Jednak analiza bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepu wątroby w porównaniu z pacjentami dorosłymi i przegląd opublikowanego piśmiennictwa ujawniły trzy główne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa: duży odsetek przedwczesnego zakończenia leczenia lekiem badanym, ciężkie zakażenia prowadzące do hospitalizacji i PTLD. Częstość występowania PTLD w grupie dzieci w wieku 2 - <18 lat, a w szczególności wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat bez zakażenia EBV, była większa w porównaniu do wartości obserwowanych u osób dorosłych i danych z piśmiennictwa. Stosunek korzyści do ryzyka ustalony w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa nie uzasadnia sformułowania zaleceń dotyczących stosowania w tym wskazaniu w populacji pediatrycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia ewerolimusu występują po 1–2 godzinach od podania dawki. Stężenia ewerolimusu we krwi są proporcjonalne do dawki, w zakresie dawek od 0,25 do 15 mg podawanych pacjentom po przeszczepieniu. Względna biodostępność tabletek do sporządzania zawiesiny w porównaniu ze zwykłymi tabletkami wynosi 0,90 (90% CI 0,76 – 1,07), na podstawie stosunku AUC tych postaci farmaceutycznych.

Wpływ pokarmu
Wartości C_{max} i AUC ewerolimusu ulegają zmniejszeniu odpowiednio o 60% i 16%, jeśli tabletki przyjmowane są z bogatotłuszczowym posiłkiem. Aby zminimalizować te różnice, Certican należy przyjmować konsekwentnie z posiłkiem lub bez.

Dystrybucja
Stosunek dystrybucji we krwi pełnej do osocza dla ewerolimusu zależy od stężenia i waha się od 17% do 73% w przedziale od 5 do 5000 ng/ml. U zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ewerolimus wiąże się z białkami osocza w około 74%. Objętość dystrybucji związana z fazą końcową (Vz/F) u pacjentów po przeszczepieniu nerki pozostających otrzymujących leczenie podtrzymujące wynosi 342 ± 107 l.

Metabolizm
Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i glikoproteiny P. Po podaniu doustnym jest on głównym składnikiem krążącym we krwi człowieka. W ludzkiej krwi wykryto sześć głównych metabolitów ewerolimusu, w tym trzy metabolity monohydroksylowane, dwa produkty hydrolizy o otwartym pierścieniu oraz produkt sprzężenia ewerolimusu z fosfotydylocholiną. Metabolity te zostały także zidentyfikowane u zwierząt uczestniczących w badaniach toksyczności i wykazywały u nich 100-krotnie mniejszą aktywność niż sam ewerolimus. Dlatego uważa się, że substancja macierzysta ma istotny udział w większości farmakologicznych działań ewerolimusu.

Eliminacja
Po podaniu pojedynczej dawki ewerolimusu znakowanego radioaktywnie pacjentom po przeszczepieniu otrzymującym cyklosporynę, większość (80%) radioaktywności była wydalane z kałem, a zaledwie niewielka ilość (5%) w moczu. Związku macierzystego nie stwierdzano w moczu i kale.

Farmakokinetyka w stanie stacjonarnym
Farmakokinetyka ewerolimusu była porównywalna u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących ewerolimus dwa razy na dobę jednocześnie z cyklosporyną w mikroemulsji. Stan stacjonarny osiągany jest najpóźniej 4 dnia leczenia, a lek ulega kumulacji we krwi w stężeniach 2-3-krotnie większych od wartości AUC po podaniu pierwszej dawki. Czas t_{max} osiągany jest 1-2 godziny po podaniu dawki leku. Średnie wartości C_{max} wynoszą 11,1 ± 4,6 i 20,3 ± 8,0 ng/ml, a średnie wartości AUC: 75 ± 31 i 131 ± 59 ng h/ml odpowiednio dla dawki 0,75 i 1,5 mg dwa razy na dobę. Stężenia minimalne przed zażyciem kolejnej dawki (C_{min}) wynoszą 4,1 ± 2,1 oraz 7,1 ± 4,6 ng/ml odpowiednio dla dawki 0,75 i 1,5 mg dwa razy na dobę. W ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu pole pod krzywą AUC dla ewerolimusu nie zmienia się. Istnieje znaczna korelacja pomiędzy C_{min} a AUC, a współczynnik tej korelacji waha się od 0,86 do 0,94. Analiza farmakokinetyki populacyjnej ewerolimusu wykazała, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosi 8,8 l/h (27% zmienność międzyosobnicza), a objętość dystrybucji w kompartmencie centralnym (Vc/F) wynosi 110 l (36% zmienność międzyosobnicza). Zmienność wewnątrzgrupowa w zakresie stężenia ewerolimusu we krwi wynosi 31%. Okres półtrwania w fazie eliminacji to 28 ± 7 h.

Szczególne populacje pacjentów
Zaburzenia czynności wątroby
W porównaniu do pola pod krzywą AUC ewerolimusu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, średnie pole AUC u 6 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Child-Pugh) było 1,6-krotnie większe; w dwóch niezależnie badanych grupach obejmujących po 8 i 9 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh), średnie pole AUC było odpowiednio 2,1-krotnie oraz 3,3-krotnie większe; a u 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh) średnie pole AUC było 3,6-krotnie większe. Średni okres półtrwania wyniósł 52, 59 i 78 godzin w łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. Wydłużony okres półtrwania opóźnia czas do osiągnięcia przez ewerolimus stężeń w stanie stacjonarnym.

Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia czynności przeszczepionej nerki (C_{cr} w zakresie 11-107 ml/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę ewerolimusu.

Dzieci i młodzież
Certican w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny podawano 14 dzieciom i młodzieży (w wieku 2 do 16 lat) po przeszczepieniu nerki *de novo*, w dawce początkowej 0,8 mg/m^2 (maksymalnie 1,5 mg) podawanej dwa razy na dobę jednocześnie z cyklosporyną w mikroemulsji. Dawkowanie było następnie indywidualnie dostosowywane w zależności od monitorowania terapeutycznych stężeń leku, aby utrzymać minimalne stężenia ewerolimusu ≥3 ng/ml przed podaniem dawki. W stanie stacjonarnym minimalne stężenie ewerolimusu wyniosło 6,2 ± 2,4 ng/ml, C_{max} wyniosło 18,2 ± 5,5 ng/ml, a AUC wyniosło 118 ± 28 ng.h/ml, co jest porównywalne z wartościami odnotowanymi u osób dorosłych otrzymujących Certican, u których starano się utrzymać podobne stężenia minimalne przed podaniem dawki leku. U dzieci i młodzieży wartości CL/F w stanie stacjonarnym wyniosły 7,1 ± 1,7 l/h/m^2, a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 30 ± 11 h.

Pacjenci w podeszłym wieku
Ocenia się, że klirens po doustnym podaniu ewerolimusu zmniejszają się o 0,33% na rok u osób dorosłych (zakres wiekowy: 16-70 lat). Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Grupy etniczne
Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że klirens ewerolimusu po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepieniu narządu. Patrz punkt 4.2.

Związek pomiędzy ekspozycją na lek i odpowiedzią na leczenie
Średnie najmniejsze stężenie ewerolimusu przez 6 miesięcy po przeszczepieniu miało związek z częstością występowania ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji oraz z częstością występowania trombocytopenii u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca (patrz Tabela 22).U pacjentów po przeszczepieniu wątroby związek pomiędzy średnim stężeniem ewerolimusu w zakresie stężeń minimalnych a częstością występowania ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego biopsją jest określony w mniejszym stopniu. Nie obserwowano korelacji pomiędzy większą ekspozycją na ewerolimus a takimi zdarzeniami niepożądanymi jak małopłytkowość (patrz Tabela 22).

Tabela 22 Związek pomiędzy ekspozycją na lek a odpowiedzią na leczenie ewerolimusem u biorców przeszczepów

Przeszczepienie nerki:					
Najmniejsze stężenie (ng/ml)	≤3,4	3,5-4, 5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Brak odrzucania	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocytopenia (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Przeszczepienie serca:					
Najmniejsze stężenie (ng/ml)	≤3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Brak odrzucania	65%	69%	80 %	85%	85%
Trombocytopenia (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Przeszczepienie wątroby:					
Stężenie minimalne ((ng/ml)	≤3	3-8			≥8
Brak leczonego BPAR	88%	98%			92%
Trombocytopenia (≤75×10^9/l)	35%	13%			18%

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu analizowano w badaniach nieklinicznych na myszach, szczurach, świniach miniaturowych, małpach i królikach. Głównymi organami docelowymi był męski i żeński układ rozrodczy (zwyrodnienie kanalików plemnikotwórczych, zmniejszona zawartość nasienia w najądrzach oraz zanik macicy) kilku gatunków zwierząt. Badano także – lecz tylko u szczurów – płuca (zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych) i oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki). Niewielkie zmiany w nerkach obserwowano w badaniach na szczurach (nasilone gromadzenie się lipofuscyny w nabłonku kanalików nerkowych) i myszach (nasilenie współistniejących zmian chorobowych). Nie stwierdzono dowodów na toksyczne działanie ewerolimusu na nerki małp i świń miniaturowych.

Samoistnie występujące choroby towarzyszące (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie wirusem Coxsackie w osoczu i sercu u małp, zakażenia ziarniakami przewodu pokarmowego świń miniaturowych, zmiany skórne u myszy i małp) ulegały nasileniu pod wpływem leczenia ewerolimusem. Dane te pochodzą głównie z badań nad układową ekspozycją na lek w zakresie wartości terapeutycznych lub większych, z wyjątkiem badania na szczurach, w którym ekspozycja na lek była mniejsza niż zakres terapeutyczny ze względu na duży stopień dystrybucji leku w tkankach.

Cyklosporyna w skojarzeniu z ewerolimusem spowodowała zwiększenie pola pod krzywą ewerolimusu i zwiększenie jego toksyczności. Nie zidentyfikowano nowych organów docelowych u szczurów. U małp odnotowano krwotoki i zapalenie tętnic w kilku narządach.

W badaniu nad płodnością samców szczura, zaburzenia morfologii jąder stwierdzano po dawkach 0,5 mg/kg mc. i większych, a ruchliwość nasienia, liczba plemników i stężenia testosteronu we krwi uległy zmniejszeniu po zastosowaniu dawki 5 mg/kg mc., która pozostaje w zakresie terapeutycznym, powodując zaburzenia płodności szczurów. Wykazano, że zmiany te są odwracalne. Nie stwierdzono oznak szkodliwego wpływu leku na płodność samic badanych zwierząt, jednak ewerolimus przenika przez barierę łożyska i uszkadza płód. U szczurów, ewerolimus uszkadzał zarodek i płód po układowej

ekspozycji na lek poniżej wartości terapeutycznych, co objawiało się śmiertelnością i zmniejszoną masą ciała płodów. Częstość występowania zmian w obrębie kośćca i wad rozwojowych po dawkach 0,3 i 0,9 mg/kg (np. rozszczep mostka) zwiększyła się. U królików działanie embriotoksyczne objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

Badania nad genotoksycznym wpływem ewerolimusu wykazały brak klastogennego i mutagennego działania leku. Podawanie ewerolimusu maksymalnie przez 2 lata nie spowodowało powikłań onkologicznych u myszy i szczurów otrzymujących największe dawki leku, będące 8,6 oraz 0,3 razy większe od szacowanych wartości AUC u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen (E321)
Magnezu stearynian (E470 B)
Laktoza jednowodna
Hypromeloza Typ 2910
Krospowidon Typ A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają po 50/60/100/250 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Certican 0,25 mg: 11215

Certican 0,5 mg: 11214
Certican 0,75 mg: 11226

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 stycznia 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2023