

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Certican 0,25 mg tabletid
Certican 0,5 mg tabletid
Certican 0,75 mg tabletid
Certican 1,0 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab vastavalt kas 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg või 1,0 mg everoliimust.

INN. *Everolimusum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab vastavalt kas 2 mg, 4 mg, 7 mg või 9 mg laktoosmonohüdraati ja vastavalt kas 51 mg, 74 mg, 112 mg või 149 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Tabletid on valget kuni helekollast värvi, marmoreeritud, ümara kujuga, lamedad, kaldservaga.
0,25 mg (diameetriga 6 mm): ühel küljel on märgistus „C” ja teisel küljel „NVR”.
0,5 mg (diameetriga 7 mm): ühel küljel on märgistus „CH” ja teisel küljel „NVR”.
0,75 mg (diameetriga 8,5 m): ühel küljel on märgistus „CL” ja teisel küljel „NVR”.
1,0 mg (diameetriga 9 mm): ühel küljel on märgistus „CU” ja teisel küljel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neeru- ja südamesiirdamine

Siiriku äratõukereaktsiooni profülaktika allogeense neeru- või südamesiirdamise järgselt madala või mõõduka immunoloogilise riskiga täiskasvanud patsientidel. Neeru- ja südamesiirdamise järgselt tuleb everoliimust kasutada kombinatsioonis tsüklosporiini mikroemulsiooniga ja glükokortikosteroididega.

Maksasiirdamine

Siiriku äratõukereaktsiooni profülaktika maksasiirdamise järgselt täiskasvanud patsientidel. Maksasiirdamise järgselt tuleb everoliimust kasutada kombinatsioonis takroliimuse ja glükokortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Certicaniga tohivad määrata ja juhtida vaid organtransplantatsioonijärgse immunosupressiivse ravi kogemustega arstid, kes saavad kontrollida everoliimuse kontsentratsiooni täisveres.

Annustamine

Täiskasvanud

Tavapärane soovitatav annustamisskeem neeru- ja südamesiirdamise korral on 0,75 mg 2 korda ööpäevas koosmanustamisel tsüklosporiiniga, millega alustatakse esimesel võimalusel pärast siirdamist.

Maksasiirdamise korral on soovitatav annus 1,0 mg 2 korda ööpäevas koosmanustamisel takroliimusega. Esimene annus tuleks manustada ligikaudu 4 nädalat pärast siirdamist.

Certican-ravi saavatel patsientidel võib vajalikuks osutada annuse kohandamine vastavalt ravimi kontsentratsioonile veres, taluvusele, individuaalsele ravivastusele, muutustele kaasnevas ravis ja kliinilisele olukorrale. Annust tuleb kohandada 4...5 päeva järel (vt lõik „Ravimi terapeutiline monitoorimine“).

Patsientide erirühmad

Mustanahalised patsiendid

Biopsiaga tõestatud ägedat äratõukereaktsiooni esines mustanahalistel neerutransplantatsiooniga patsientidel märkimisväärselt sagedamini kui teistel. Olemasolevate piiratud andmete kohaselt võivad mustanahalised patsiendid vajada ravimi ekvivalentse toime saavutamiseks suuremaid Certicani annuseid kui mittemustanahalised (vt lõik 5.2). Efektiivsuse ja ohutuse andmed everoliimuse kasutamise kohta mustanahalistel on vähesed, mistõttu ei saa anda spetsiifilisi soovitusi ravimi kasutamise kohta nendel patsientidel.

Lapsed

Neeru- ja maksasiirdamise korral ei tohi Certicani lastel kasutada. Certicani ohutust ja efektiivsust südamesiirdamise korral lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Eakad (≥65-aastased)

Ravimi kasutamise kliinilisi kogemusi >65-aastastel patsientidel on vähe. Kuigi andmed on piiratud, ei ilmne märgatavaid erinevusi ravimi farmakokineetikas ≥65...70-aastastel inimestel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni häirete korral tuleb erilist tähelepanu pöörata everoliimuse minimaalsele kontsentratsioonile veres. Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' aste A) tuleb annust vähendada ligikaudu kahe kolmandikuni tavaannusest, mõõduka maksakahjustuse korral (Child-Pugh' aste B) ligikaudu poole võrra ja raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' aste C) ligikaudu ühe kolmandikuni tavaannusest. Edasine annuse tiitrimine peaks baseeruma ravimi terapeutilisel monitoorimisel (vt lõik 5.2). Lähima tabletitugevuseni ümardatud annused on toodud allolevas tabelis:

Tabel 1 Certicani annuse vähendamine maksakahjustusega patsientidel

	Normaalne maksafunktsioon	Kerge maksakahjustus (Child-Pugh' aste A)	Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' aste B)	Raske maksakahjustus (Child-Pugh' aste C)
Neeru- ja südame-transplantatsioon	0,75 mg kaks korda ööpäevas	0,5 mg kaks korda ööpäevas	0,5 mg kaks korda ööpäevas	0,25 mg kaks korda ööpäevas
Maksatransplantatsioon	1 mg kaks korda ööpäevas	0,75 mg kaks korda ööpäevas	0,5 mg kaks korda ööpäevas	0,5 mg kaks korda ööpäevas

Ravimi terapeutiline monitoorimine

Tsüklosporiini ja takroliimuse madalate kontsentratsioonide saavutamisel on soovitatav sobivate omadustega raviaine analüüsimeetodi kasutamine.

Certicanil on kitsas terapeutiline indeks, mis võib nõuda annuse kohandamist terapeutilise vastuse säilitamiseks. Soovitatav on rutiinselt määrata everoliimuse kontsentratsiooni täisveres. Plasmakontsentratsiooni-efektiivsuse ja plasmakontsentratsiooni-ohutuse uuringutes on patsientidel, kellel everoliimuse minimaalne kontsentratsioon täisveres oli $\geq 3,0$ ng/ml, biopsiaga tõestatud ägedate äratõukereaktsioonide esinemissagedus neeru-, südame- ja maksasiirdamise järgselt madalam kui nendel patsientidel, kellel minimaalne kontsentratsioon oli alla 3,0 ng/ml. Terapeutilise vahemiku soovitatav ülempiir on 8 ng/ml. Kontsentratsiooni üle 12 ng/ml ei ole uuritud. Need everoliimuse kontsentratsiooni soovituslikud väärtused on saadud kromatograafilist meetodit kasutades.

Maksakahjustusega patsientidel, tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate ja inhibiitorite samaaegsel manustamisel, ravimvormi vahetamisel ja/või tsüklosporiini annuse märkimisväärse vähendamise korral on eriti oluline jälgida everoliimuse kontsentratsiooni veres (vt lõik 4.5). Lahustuvate tablettide kasutamise korral võib everoliimuse kontsentratsioon veres olla veidi madalam.

Certicani annuse kohandamine peaks toimuma vastavalt ravimi minimaalsele kontsentratsioonile, mis on saavutatud vähemalt 4...5 päeva möödumisel eelmisest annuse muutmisest. Tsüklosporiini ja everoliimuse vahel esineb koostoime ja seetõttu võib everoliimuse kontsentratsioon väheneda, kui tsüklosporiini plasmakontsentratsioon märkimisväärselt väheneb (nt minimaalne kontsentratsioon < 50 ng/ml).

Maksakahjustusega patsientidel peaks minimaalne kontsentratsioon olema eelistatavalt kontsentratsioonivahemiku 3...8 ng/ml ülemises osas.

Kuna pikenenud poolväärtusaeg maksakahjustusega patsientidel pikendab tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kuluvat aega, on pärast ravi alustamist või annuse kohandamist vajalik monitoorimine iga 4 kuni 5 päeva järel seni kuni 2-l järjestikusel minimaalse kontsentratsiooni mõõtmisel on everoliimuse kontsentratsioon stabiilne (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Annuse kohandamised peavad põhinema everoliimuse stabiilsel minimaalsel kontsentratsioonil.

Soovitused tsüklosporiini annustamiseks pärast neerutransplantatsiooni

Certicani ei tohi pika perioodi vältel kasutada samaaegselt tsüklosporiini täisannustega. Certican-ravi saavatel siirdatud neeruga patsientidel paraneb tsüklosporiini annuse vähendamisel neerufunktsioon. Vastavalt uuringust A2309 saadud kogemusele tuleb tsüklosporiini annust hakata vähendada kohe pärast transplantatsiooni, kasutades järgmisi minimaalsete kontsentratsioonide soovituslikke vahemikke täisveres:

Tabel 2 Neerutransplantatsioon: tsüklosporiini minimaalsete kontsentratsioonide soovituslikud sihtvahemikud veres

Tsüklosporiini sihtkontsentratsioon C_0 (ng/ml)	1. kuu	2...3. kuu	4...5. kuu	6...12. kuu
Certicani rühmad	100...200	75...150	50...100	25...50

(Mõõdetud C_0 ja C_2 kontsentratsioonid on esitatud lõigus 5.1).

Enne tsüklosporiini annuse vähendamist tuleb tagada, et everoliimuse minimaalne kontsentratsioon täisveres oleks stabiliseerunud tasemele ≥ 3 ng/ml.

Certicani manustamise kohta säilitusravis tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni juures alla 50 ng/ml või C_2 alla 350 ng/ml on vähe andmeid. Kui patsient ei talu tsüklosporiini annuse vähendamist, tuleks Certicani edasisest kasutamisest loobuda.

Soovitused tsüklosporiini annustamiseks pärast südametransplantatsiooni

Südametransplantatsioonijärgses säilitusravis tuleb neerufunktsiooni parandamise eesmärgil tsüklosporiini annust vähendada vastavalt taluvusele. Raviskeemi tuleb korrigeerida, kui neerufunktsiooni häire on progresseeruva iseloomuga või kui arvutuslik kreatiini kliirens on < 60 ml/min. Südame transplantatsiooni järgselt võib tsüklosporiini annustada vastavalt tsüklosporiini

minimaalsele kontsentratsioonile veres. Vähenenud tsüklosporiini kontsentratsiooni kohta veres vt lõik 5.1.

On vähe andmeid Certicani annustamise kohta tsüklosporiini minimaalsete kontsentratsioonide korral 50...100 ng/ml 12 kuud pärast südame transplantatsiooni.

Enne tsüklosporiini annuse vähendamist tuleb tagada, et everoliimuse minimaalne kontsentratsioon täisveres oleks stabiliseerunud tasemele ≥ 3 ng/ml.

Soovitused takroliimuse annustamiseks pärast maksatransplantatsiooni

Maksatransplantatsiooniga patsientidel peab takroliimuse plasmakontsentratsiooni vähendama, et vähendada kaltsineuriiniga seotud neerutoksilisust. Takroliimuse annust tuleb hakata vähendada ligikaudu 3 nädalat pärast ravi alustamist kombinatsioonis koos Certicani, lähtudes takroliimuse minimaalsest kontsentratsioonist (C_0) veres 3...5 ng/ml. Kontrollitud kliinilises uuringus seostati täielikku takroliimusest loobumist ägedate äratõukereaktsioonide riski suurenemisega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole Certicani koos takroliimuse täisannusega hinnatud.

Manustamisviis

Certican on ette nähtud ainult suukaudseks manustamiseks.

Certicani ööpäevane annus tuleb alati manustada suu kaudu, jagatuna kaheks annuseks, järjepidevalt kas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2) ning samaaegselt tsüklosporiini mikroemulsiooni või takroliimusega (vt lõik „Ravimi terapeutiline monitoorimine“).

Certicani tabletid neelatakse alla tervelt koos klaasitäie veega, ilma neid eelnevalt purustamata. Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama terveid tablette, on saadaval ka Certican lahustuvate tablettidena (vt Certican dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõte).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus everoliimuse, siroliimuse või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Immunosupressiivne ravi

Kliinilistes uuringutes on Certicani manustatud koos tsüklosporiini mikroemulsiooni, basiliksimabi või takroliimuse ja glükokortikosteroididega. Certicani kasutamist kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetelega ei ole piisavalt uuritud.

Certicani kasutamist kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel ei ole küllaldaselt uuritud.

Kombinatsioon tümoglobuliini induktsiooniga

On soovitatav olla eriti ettevaatlik tümoglobuliini (küüliku anti-tümotsüüdi globuliin) induktsiooni ja Certicani/tsüklosporiini/steroidravi korral. Kliinilises uuringus südamesiirdamise retsipientidel, kes olid saanud induktsiooni küüliku anti-tümotsüüdi globuliiniga (Uuring A2310, vt lõik 5.1) täheldati raskete infektsioonide, sealhulgas surmaga lõppenud infektsioonide, esinemise tõusu esimese kolme kuu jooksul pärast siirdamist.

Tõsised ja oportunistlikud infektsioonid

Immunosupressiivseid ravimeid, sealhulgas Certicani, saavatel patsientidel suureneb vastuvõtlikkus oportunistlikele infektsioonidele (bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid ning algloomade põhjustatud infektsioonid). Nende seisundite hulgas on BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Need infektsioonid on sageli seotud suure üldise immunosupressiivse koormusega ning võivad viia tõsiste või fataalsete seisunditeni, mida arst peab halvenenud neerufunktsiooni või neuroloogiliste sümptomitega

immunosupresseeritud patsientide diferentsiaaldiagnoosimisel arvesse võtma. Certicaniga ravitud patsientidel on teatatud fataalsete infektsioonide ja sepsise esinemisest (vt lõik 4.8).

Certicani kliinilistes uuringutes oli transplantatsioonijärgselt soovitatav *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-pneumoonia antimikroobne profülaktika ja tsütomegaloviiruse (CMV) profülaktika, eriti patsientidele, kellel oli suurenenud oportunistlike infektsioonide risk.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni häirete korral on soovitatav erilise tähelepanuga jälgida everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni (C₀) täisveres ja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Kuna maksakahjustusega patsientidel on everoliimuse poolväärtusaeg pikenenud (vt lõik 5.2), on pärast ravi alustamist või annuse kohandamist vajalik everoliimuse terapeutiline jälgimine kuni stabiilse kontsentratsiooni saavutamiseni.

Koostoimed suukaudsete CYP3A4 substraatidega

Potentsiaalsete koostoimete tõttu on vajalik ettevaatus, kui Certicani kasutatakse koos suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik. Kui Certicani kasutatakse koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (nt pimosiid, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, kinidiin või tungaltera alkaloidi derivaadid), tuleb patsienti jälgida suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide infolehtedes kirjeldatud kõrvaltoimete esinemise suhtes (vt lõik 4.5).

Koostoimed tugevate CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega

Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, ritonaviir) ja indutseerijate (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenütoiin) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid. CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijate samaaegse manustamise või nende manustamise katkestamise korral soovitatakse jälgida everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres (vt lõik 4.5).

Lümfoomid ja teised pahaloomulised kasvaja

Immunosupressiivseid ravimeid, sealhulgas Certicani, saavatel patsientidel on suurem oht lümfoomide või teiste, eriti naha, pahaloomuliste protsesside tekkeks (vt lõik 4.8). Absoluutse riski suurus tundub olevat seotud pigem immunosupressiooni kestuse ja intensiivsusega kui konkreetse ravimiga. Patsiente tuleb regulaarselt uurida naha uudismoodustiste avastamise eesmärgil ning neile tuleb soovitada minimaalset viibimist UV- ja päikesekiirguse käes ning sobiva päikesekreemi kasutamist.

Hüperlipideemia

Certicani kasutamist transplantatsioonijärgselt koos tsüklosporiini mikroemulsiooni või takroliimusega seostatakse seerumi kolesterooli- ja triglütseriidisisalduse suurenemisega. Certicani saavaid patsiente tuleb jälgida hüperlipideemia suhtes ja vajadusel alustada lipiidisisaldust vähendavate preparaatide kasutamist ning vastavat dieeti (vt lõik 4.5). Väljendunud hüperlipideemiaga patsientidel tuleb immunosupressiivse ravi (sh Certican-ravi) alustamisel hinnata riski ja kasu suhet. Sarnaselt tuleb Certican-ravi jätkamise korral uuesti hinnata riski ja kasu suhet patsientidel, kellel esineb raske ravile allumatu hüperlipideemia. HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja/või fibraatide kasutamise korral tuleb patsienti jälgida rabdomüolüüsi ja teiste võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes, mis on kirjas vastava(te) ravimi(te) omaduste kokkuvõtetes (vt lõik 4.5).

Angioödeem

Certicani on seostatud angioödeemi tekkega. Enamusel teatatud juhtudest võtsid patsiendid samaaegselt AKE inhibiitoreid.

Everoliimusest ja kaltsineuriini inhibiitorist põhjustatud neerufunktsiooni häire

Neeru- ja südame-transplantatsiooni korral suurendab tsüklosporiini täisannuse kasutamine koos Certicaniga neerufunktsiooni häirete riski. Neerufunktsiooni häiretest hoidumiseks tuleb koos Certicaniga manustada tsüklosporiini väiksemaid annuseid. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemise

korral on vajalik immunosupressiivse raviskeemi korrigeerimine, seerumi kreatiniinisalduse suurenedes tuleb kaaluda tsüklosporiini annuse vähendamist.

Maksatransplantaatiooniuuringus Certican koos vähendatud annuses takroliimusega ei halvendanud neerufunktsiooni võrreldes takroliimuse tavaannusega ilma Certicanita. Kõigil patsientidel soovitatakse regulaarselt kontrollida neerufunktsiooni näitajaid. Ettevaatlik peab olema teiste neerufunktsiooni kahjustada võivate ravimite samaaegsel manustamisel.

Proteinuuria

Certicani ja kaltsineuriini inhibiitorite koosmanustamist transplantaadiga patsientidel on seostatud proteinuuria riski suurenemisega. Risk on suurem everoliimuse kõrgema kontsentratsiooni korral veres. Kerge proteinuuriaga neerutransplantaadiga patsientidel, kes saavad immunosupressiivseid ravimeid, sealhulgas kaltsineuriini inhibiitorit, on pärast kaltsineuriini inhibiitori asendamist Certicaniga teatatud proteinuuria süvenemisest. Pärast ravi katkestamist Certicaniga ja kaltsineuriini inhibiitori uuesti kasutama hakkamist on täheldatud protsessi pöördumist. Kaltsineuriini inhibiitori Certicaniga asendamise ohutust ja efektiivsust ei ole nimetatud patsientidel kindlaks tehtud. Certicaniga ravitavaid patsiente tuleb jälgida proteinuuria esinemise suhtes.

Neerutransplantaadi tromboos

Teatatud on transplantaadi kaotust põhjustava neeruarteri ja -veeni tromboosi riski suurenemisest, peamiselt esimese 30 päeva jooksul pärast transplantatsiooni.

Tüsistused haavade paranemisel

Nii nagu kõik mTOR inhibiitorid, võib ka Certican paranemist raskendada, suurendades transplantatsioonijärgsete tüsistuste esinemist, nagu haava avanemine, vedeliku kogunemine ja haavainfektsioonid, mis võivad vajada edasist kirurgilist sekkumist. Neerutransplantaadiga patsientidel on nendest tüsistustest kõige sagedamini teatatud lümfotseeli esinemisest, millel on kalduvus esineda sagedamini patsientidel, kelle kehamassiindeks on kõrgem. Südame-transplantaadiga patsientidel on suurenenud perikardi ja pleuraefusiooni ning maksatransplantaadiga patsientidel armisongade esinemissagedus.

Trombootiline mikroangiopaatia/trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom

Certicani koosmanustamine kaltsineuriini inhibiitoriga võib suurendada kaltsineuriini inhibiitori indutseeritud hemolüütilis-ureemilise sündroomi/trombootilise trombotsütopeenilise purpuri/trombootilise mikroangiopaatia tekkeriski.

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad mõjutada vaktsineerimisel tekkivat immuunvastust ja vaktsineerimine Certican-ravi ajal võib olla vähem efektiivne. Vaktsineerimistest elusvaktsiiniga tuleks hoiduda.

Interstitsiaalne kopsuhaigus/mittenakkuslik pneumoniit

Patsientidel tuleks kaaluda interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemise võimalust juhul, kui neil on infektsioosse kopsupõletiku sümptomid, kuid need ei allu ravile antibiootikumidega ning kui neil on infektsioossed, neoplastilised ja teised ravimitega mitte seotud põhjused vastavate uuringutega välistatud. Certicani kasutamisel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, mis üldiselt lahenesid ravi katkestamisel koos või ilma glükokortikosteroidravita. Siiski on esinenud ka surmaga lõppenud juhtumeid (vt lõik 4.8).

Diabeedi teke

On näidatud, et Certican suurendab pärast transplantatsiooni diabeedi tekkeriski. Certicaniga ravitavatel patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida vere glükoositaset.

Meeste viljatus

Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt esineb mTOR inhibiitoritega ravitud patsientidel pöörduvat azoospermiat ja oligospermiat. Kuna prekliinilised toksikoloogilised uuringud on näidanud, et

everoliimus võib vähendada spermatogeneesi, tuleb meeste viljatust pidada pikaajalise Certican-ravi võimalikuks riskiks.

Abiainetete talumatuse risk

Certican tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Everoliimus metaboliseerub peamiselt maksas CYP3A4 kaudu ja teatud määral ka sooleseinas ning on P-glükoproteiini (PgP) – paljude ravimite väljutuspumba – substraadiks. Seepärast võivad süsteemselt imendunud everoliimuse omastamist ning sellele järgnevat eliminatsiooni mõjutada ravimid, mis omavad toimet CYP3A4 ja/või P-glükoproteiinile. Samaaegne ravi tugevatoimelistel CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijatega ei ole soovitatav. P-glükoproteiini inhibiitorid võivad vähendada everoliimuse väljutust soolerakkudest ja suurendada selle kontsentratsiooni veres. *In vitro* katsed on näidanud, et everoliimus on CYP3A4 konkureeriv inhibiitor ja CYP2D6 segatüüpi inhibiitor. Kõik *in vivo* koostoimete uuringud on läbi viidud ilma tsüklosporiini samaaegse manustamiseta.

Tabel 3 Teiste toimeainete mõju everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime –Everoliimuse AUC/C _{max} muutus Geomeetriline keskmine suhe (tähdeldatud vahemik)	Soovitused seoses koosmanustamisega
Tugevad CYP3A4/PgP inhibiitorid		
Ketokonasool	AUC ↑15,3-kordne (vahemik 11,2...22,5) C _{max} ↑4,1-kordne (vahemik 2,6...7,0)	Tugevate CYP3A4/PgP inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab riski.
Itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. On oodata everoliimuse kontsentratsiooni olulist suurenemist.	
Telitromütsiin, klaritromütsiin		
Nefasodoon		
Ritonaviir, atasanaviir, sakvinaaviir, darunaviir, indinaviir, nelfinaviir		
Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid		
Erütromütsiin	AUC ↑4,4-kordne (vahemik 2,0...12,6) C _{max} ↑2,0-kordne (vahemik 0,9...3,5)	CYP3A4/PgP inhibiitorite kooskasutamisel everoliimusega ja kooskasutamise lõpetamisel tuleb jälgida everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres.
Imatiniib	AUC ↑3,7-kordne C _{max} ↑2,2-kordne	
Verapamiil	AUC ↑3,5-kordne (vahemik 2,2...6,3) C _{max} ↑2,3-kordne (vahemik 1,3...3,8)	Ettevaatus on vajalik, kui mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite või PgP inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida.
Suukaudne tsüklosporiin	AUC ↑2,7-kordne (vahemik 1,5...4,7) C _{max} ↑1,8-kordne (vahemik 1,3...2,6)	

Flukonasool	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
Diltiaseem, nikardipiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
Dronedaroon	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
Amprenaviir, fosamprenaviir	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
Greibimahl või muu toit, mis mõjutab CYP3A4/PgP	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist (toime on väga varieeruv).	Kooskasutamist tuleb vältida.
Tugevad ja mõõdukad CYP3A4 indutseerijad		
Rifampitsiin	AUC ↓63% (vahemik 0...80%) C _{max} ↓58% (vahemik 10...70%)	Kooskasutamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega ei soovitata, välja arvatud juhul kui oodatav kasu ületab riski.
Rifabutiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Karbamasepiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Fenütoiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Fenobarbitaal	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	CYP3A4 indutseerijate kooskasutamisel everoliimusega ja kooskasutamise lõpetamisel tuleb jälgida everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres.
Efavirens, nevirapiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist.	Everoliimus-ravi ajal ei tohi kasutada naistepuna sisaldavaid preparaate.

Ained, mille plasmakontsentratsioon võib everoliimuse toimel muutuda:

Oktreotiid

Everoliimuse (10 mg ööpäevas) ja depoo-oktreotiidi koosmanustamisel suurenes oktreotiidi C_{min} geomeetrilise keskmise suhtega (everoliimus/platseebo) 1,47 korda.

Tsüklosporiin

Certicani toime tsüklosporiini farmakokineetikale oli kliiniliselt väheoluline neeru- või südame-transplantatsioonijärgsetel patsientidel, kellele manustati tsüklosporiini mikroemulsiooni.

Atorvastatiin (CYP3A4-substraat) ja pravastatiin (PgP-substraat)

Ühekordne Certicani manustamine koos atorvastatiini või pravastatiiniga ei mõjutanud tervetel katsealustel atorvastatiini, pravastatiini ega everoliimuse farmakokineetikat, samuti HMG-CoA bioreaktiivsust plasmas kliiniliselt olulisel määral. Siiski ei saa neid andmeid üle kanda teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Patsiente tuleb jälgida rabdomüolüüsi tekke ja teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ravimi omaduste kokkuvõtetes kirjeldatud kõrvaltoimete suhtes.

Suukaudsed CYP3A4A substraadid

In vitro tulemuste põhjal ei ole tõenäoline PgP, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibeerimine suukaudsete 10 mg ööpäevaste annuste manustamise järgselt saavutatud süsteemsete kontsentratsioonide puhul. Siiski ei saa välistada CYP3A4 ja PgP inhibeerimist sooles. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud sekkumisuuring näitas, et suukaudse midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) manustamine koos everoliimusega viis midasolaami C_{max} 25% tõusuni ja AUC 30% tõusuni. Efekt on tõenäoliselt tingitud intestinaalse CYP3A4 inhibeerimisest everoliimuse poolt. Seega võib everoliimus mõjutada suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide biosaadavust. Kiiniliselt oluline toime süsteemsel manustatud CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsioonile ei ole siiski tõenäoline. Kui everoliimust võetakse koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (nt pimosiid, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, kinidiin või tungaltera alkaloidi derivaadid), tuleb patsienti jälgida suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide infolehtedes kirjeldatud kõrvaltoimete esinemise suhtes.

Vaktsineerimine

Immunosuppressandid võivad mõjutada vaktsineerimisel tekkivat immuunvastust ja vaktsineerimine Certican-ravi ajal võib olla vähem efektiivne. Vaktsineerimistest elusvaktsiiniga tuleks hoiduda.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Certicani kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik mõju reproduktiivsusele, sealhulgas embrüole ja lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Certicani ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Certicaniga ja 8 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas everoliimus eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes eritusid everoliimus ja/või selle metaboliidid kergesti lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei tohi Certican-ravi ajal last rinnaga toita.

Fertiilsus

Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt esineb mTOR inhibiitoritega ravitud patsientidel pöörduvat azoospermiat ja oligospermiat (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.3). Everoliimuse potentsiaal põhjustada viljatust mees- ja naispatsientidel ei ole teada, kuid on täheldatud meeste viljatust ja naistel sekundaarset amenorröad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusandmete kokkuvõte

Alljärgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad andmetel, mis saadi analüüsides 12 kuu jooksul esinenud juhtumeid, mis esinesid mitmekeskuselistes, randomiseeritud, kontrollitud uuringutes, kus Certicani kasutati transplantaadiga täiskasvanud patsientidel kombinatsioonis koos kaltsineuriini inhibiitorite ja glükokortikosteroididega. Kõik uuringud, välja arvatud kaks (neerutransplantaatsiooniga) sisaldasid mitte-Certicani rühma, kus kasutati kaltsineuriini inhibiitoritel põhinevat standardravi. Certicani uuriti koos tsüklosporiiniga viies uuringus, mis teostati kokku 2497 neerutransplantaadiga patsiendil (sealhulgas kaks uuringut ilma Certicani saanud kontrollrühmata) ja kolmes uuringus, mis teostati kokku 1531 südame-transplantaadiga patsiendil (ITT populatsioon, vt lõik 5.1).

Kombinatsioonis koos takroliimusega uuriti Certicani ühes uuringus, mis hõlmas 719 maksatransplantaadiga patsienti (ITT populatsioon, vt lõik 5.1).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on: infektsioonid, aneemia, hüperlipideemia, diabeedi taasteke, insomnia, peavalu, hüpertensioon, köha, kõhukinnisus, iiveldus, perifeerne turse, haavaparanemise komplikatsioonid (sealhulgas pleura ja perikardi efusioon).

Kõrvaltoimete ilmnemine võib olla seotud immunosupressiivse raviskeemiga (st astme ja kestusega). Uuringutes, kus Certicani manustati koos tsüklosporiiniga, esines seerumi kreatiniinisalduse suurenemist Certicani ja täisannuses tsüklosporiini mikroemulsiooni saanud patsientidel sagedamini võrreldes kontrollrühmaga. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli madalam vähendatud annuses tsüklosporiini mikroemulsiooni saanute rühmas (vt lõik 5.1).

Certicani ohutusprofiil manustatuna koos tsüklosporiini vähendatud annusega, oli sarnane kolmes keskses uuringus kirjeldatule, kus Certicani manustati koos tsüklosporiini täisannusega, välja arvatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemise väiksem sagedus ning seerumi kreatiniinisalduse madalam keskmise ja mediaani väärtus kui III faasi uuringutes.

b) Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabelisse 4 on koondatud III faasi kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed, mis võisid olla või tõenäoliselt olid seotud Certicani manustamisega. Kui ei ole märgitud teisiti, on kõrvaltoimed esitatud, kui nende esinemissagedus III faasi uuringutes oli suurem Certicaniga ravitud patsientidel võrreldes patsientidega, kellele manustati standardravi ilma Certicanita või kui kõrvaltoimel oli sama esinemissagedus kui võrreldavas mükofenoolhappe (MPA) rühmas neeru- või maksatransplantatsiooni uuringutes (vt lõik 5.1). Kui ei ole teisiti märgitud, on kõrvaltoimete profiil suhteliselt sarnane kõigi transplantatsiooni näidustuste puhul. Tabel on koostatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa.

Kõrvaltoimed on toodud esinemissageduste kaupa, kasutades järgmist liigitust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 4 Võimalikud või tõenäolised Certicaniga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Infektsioonid (viiruslikud, bakteriaalsed, seeninfektsioonid), ülemiste hingamisteede infektsioon, alumiste hingamisteede ja kopsu infektsioonid (sh pneumoonia) ¹ , kuseteede infektsioonid ²
	Sage	Sepsis, haavainfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajak	Sage	Pahaloomulised või täpsustamata kasvajak, pahaloomulised ja täpsustamata nahakasvajak
	Aeg-ajalt	Lümfoomid/transplantatsioonijärgsed lümfoproliferatiivsed häired (PTLD)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Leukopeenia, aneemia/erütropeenia, trombotsütopeenia ¹
	Sage	Pantsütopeenia, trombootilised mikroangiopaatiad (sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütiline ureemiline sündroom)
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpogonadism meestel (testosteroonitase vähenenud, FSH ja LH tõusnud)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüperlipideemia (kolesterool ja triglütseriidid), diabeedi teke, hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Insomnia, ärevus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Südame häired	Väga sage	Perikardi efusioon ³
	Sage	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon, venoosse trombemboolia juhud

	Sage	Lümfotseele ⁴ , ninaverejooks, neeru transplantaadi tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Pleura efusioon ¹ , köha ¹ , düspnoe ¹
	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus ⁵
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
	Sage	Pankreatiit, stomatiit/suuhaavandid, orofarüngeaalne valu
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Mitteinfektsioosne hepatiit, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Angioödeem ⁶ , akne, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia, artralgia
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Proteinuuria ² , neeru tubulaarne kroos ⁷
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Erektsioonihäired, menstruaalfunktsiooni häire (sealhulgas amenorröa ja menorraagia)
	Aeg ajalt	Munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Perifeersed tursed, valu, haava paranemise häired, pürektsia
	Sage	Armisong
Uuringud	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalde ⁸

¹ Neeru- ja maksatransplantatsiooni korral sage

² Südame- ja maksatransplantatsiooni korral sage

³ Südametransplantatsiooni korral

⁴ Neeru- ja südametransplantatsiooni korral

⁵ SMQ-põhine otsing näitas kliinilistes uuringutes interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemist. Laialdane otsing hõlmas ka juhtusid, mis tekkisid seotud kõrvaltoimete, nagu infektsioonid, tagajärjel.

Esinemissagedus lähtub teadaolevate juhtude meditsiinilisest hinnangust

⁶ Peamiselt patsientidel, kes kasutavad samaaegselt AKE inhibiitoreid

⁷ Neerutransplantatsiooni korral

⁸ γ -GT, AST, ALT taseme tõus

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kuna prekliinilised toksikoloogilised uuringud näitasid, et everoliimus võib vähendada spermatogeneesi, tuleb meeste viljatust pidada pikaajalise Certican-ravi võimalikuks riskiks. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt esineb mTOR inhibiitoritega ravitud patsientidel pöörduvat azospermiat ja oligospermiat.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus jälgiti vähemalt 1 aasta jooksul kokku 3256 patsienti, kellele manustati Certicani koos teiste immunosupressantidega, tekkisid pahaloomulised kasvaja kokku 3,1% patsientidest, kellest 1,0% tekkisid nahakasvaja ja 0,60% lümfoom või lümfoproliferatiivsed häired.

Rapamütsiine ja nende derivaate (kaasa arvatud Certican) saavatel patsientidel on ilmnunud interstitsiaalset kopsuhaigust, mis hõlmab mitteinfektsioosse etioloogiaga kopsude intraparenhüümi põletikku (pneumoniit) ja/või fibroosi. Enamasti on seisund paranenud pärast Certican-ravi katkestamist ja/või glükokortikosteroidide lisamist. Siiski on esinenud ka surmajuhtumeid.

d) Kõrvaltoimed turuletulekujärgsetest teatistest

Järgmised kõrvaltoimed on saadud Certicani turuletulekujärgsetest teatistest ja kirjandusest. Nendest kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult määratlemata suurusega populatsioonis, seetõttu ei saa usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust ning sellest tulenevalt on kategoriseeritud „teadmata“ sageduse alla. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5 Kõrvaltoimed turuletulekujärgsetest teatistest ja kirjandusest (sagedus teadmata)

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Rauapuudus
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Leukotsütoklastiline vaskuliit, lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Teadmata	Pulmonaalne alveolaarne proteinoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Erütrodermia

Lapsed

Laste ja noorukite ohutusala teave põhineb 36-kuulise neerutrantsplantaadiga ja 24-kuulise maksatrantsplantaadiga laste andmetel (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Loomkatsetes oli everoliimusel madal ägeda toksilisuse potentsiaal. Surmava või raske toksilisuse juhtusid ei esinenud hiirtel ega rottidel pärast ühekordse suukaudse annuse 2000 mg/kg manustamist (*limit test*).

Üleannustamise kohta inimestel on väga vähe andmeid, teada on 1 õnnetusjuhtum 2-aastase lapsega, kes võttis kogemata sisse 1,5 mg everoliimust ning selle järgselt ei täheldatud mingeid kõrvaltoimeid. Trantsplantaadiga patsientidele on manustatud ühekordse annusena kuni 25 mg, mis oli üldiselt rahuldavalt talutav.

Kõigi üleannustamisjuhtude korral tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA18.

Toimemehhanism

Proliferatsiooni signaali inhibiitor everoliimus toimib trantsplantaadi äratõukereaktsiooni vältivalt näriliste ja primaatide allotransplantatsiooni mudelites. Selle immunosupressiivne toime põhineb antigeen-aktiveeritavate T-rakkude proliferatsiooni ja seega nende klonalse ekspansiooni inhibeerimisel, mida juhivad T-rakkudele spetsiifilised interleukiinid, nt interleukiin-2 ja interleukiin-15. Everoliimus inhibeerib seda rakusisese signaali juhteteed, mis aktiveerub, kui nende T-rakkude kasvufaktorid kinnituvad oma vastavatele retseptoritele ning mis normaaloludes viib rakkude proliferatsioonini. Selle signaali blokeerimine viib rakkude arengu seiskumisele rakutsükli G₁ staadiumis.

Molekulaartasandil moodustab everoliimus kompleksi tsütoplasma proteiiniga FKBP-12. Everoliimuse juuresolekul inhibeerub p70 S6-kinaasi kasvufaktori poolt stimuleeritud fosforüülimine.

Kuna p70 S6-kinaasi fosforüülimine on FRAP-i (nimetatakse ka m-TOR-iks) kontrolli all, viitab see leid sellele, et everoliimus-FKBP-12 kompleks seondub FRAP-ga ja seega häirib selle funktsiooni. FRAP on võtmetähtsusega reguleeriv proteiin, mis kontrollib raku ainevahetust, kasvu ja paljunemist; FRAP-i funktsiooni halvamine seletab, miks rakutsükkel seiskub everoliimuse toimele.

Seega on everoliimusel teistsugune toimemehhanism kui tsüklosporiinil. Allotransplantatsiooni prekliinilistes mudelites oli everoliimuse ja tsüklosporiini kombinatsioon efektiivsem kui kumbki komponent eraldi.

Everoliimuse toime ei piirdu ainult T-rakkudega. See inhibeerib üldiselt kasvufaktori poolt stimuleeritud hematopoeetiliste, samuti mitte-hematopoeetiliste rakkude, nagu näiteks veresoonte silelihasrakkude proliferatsiooni. Kasvufaktori poolt stimuleeritud veresoonte silelihasrakkude proliferatsioon, mille vallandajaks on endoteelirakkude kahjustus ja mis viib neointima formeerumisele, mängib võtmerolli kroonilise äratõukereaktsiooni patogeneesis. Everoliimuse prekliinilistes uuringutes on ilmnunud neointima formatsiooni inhibeerumine roti aordi allotransplantatsiooni mudelis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Neerutransplantatsioon

Certicani kasutamist fikseeritud annustes 1,5 mg ööpäevas ja 3 mg ööpäevas kombinatsioonis tsüklosporiini mikroemulsiooni standardannustega ja glükokortikosteroididega on uuritud kahes III faasi uuringus *de novo* neerutransplantaadiga täiskasvanud patsientidel (B201 ja B251). Võrdlusravimina kasutati mükofenolaatmofetiili (MMF) 1 g 2 korda päevas. Kaas-esmane koond-tulemusväljund oli: ravi ebaõnnestumine (biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsioon, siiriku kaotus, surm või järelkontrollile mitteilmumine) 6 kuu möödudes ja siiriku kaotus, surm ning järelkontrollile mitteilmumine 12 kuu möödudes. Nende uuringute kohaselt ei jäänud Certicani toime kokkuvõttes alla MMF-i toimele. Biopsiaga tõestatud ägedat äratõukereaktsiooni esines B201 uuringus 6 kuu möödudes Certicani 1,5 mg ööpäevas, Certicani 3 mg ööpäevas ning MMF-i saanute rühmades vastavalt 21,6%, 18,2% ja 23,5% patsientidest. Uuringus B251 olid need esinemissagedused Certicani 1,5 mg ööpäevas, Certicani 3 mg ööpäevas ning MMF-i saanute rühmades vastavalt 17,1%, 20,1% ja 23,5%.

Transplantaadi funktsiooni langust koos seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega täheldati Certicani kombinatsioonis täisannuses tsüklosporiini mikroemulsiooniga saanute rühmas rohkem kui MMF rühmas. Sellele tuginedes võib oletada, et Certican suurendab tsüklosporiini nefrotoksilisust. Ravimi kontsentratsiooni-farmakodünaamiline analüüs näitas, et tsüklosporiini annuse vähendamisega ei kaasnenud neerufunktsiooni halvenemist ja ravi oli efektiivne niikaua, kuni everoliimuse minimaalne kontsentratsioon veres oli üle 3 ng/ml. Seda tulemust kinnitati seejärel kahes järgnevas III faasi uuringus (A2306 ja A2307, mis hõlmasid vastavalt 237 ja 256 patsienti), kus hinnati Certicani 1,5 mg ja 3 mg suuruste ööpäevaste annuste (algused annused, edasised annused põhinesid minimaalse sihtkontsentratsiooni ≥ 3 ng/ml säilitamisel) efektiivsust ja ohutust koos tsüklosporiini madalama annusega manustamisel. Mõlemas uuringus säilis neerufunktsiooni normaalne tase ilma efektiivsuse vähenemiseta. Kuid nendes uuringutes puudus Certicani mittemanustanute võrdlusrühm.

Lõpule on viidud mitmekeskuselise, randomiseeritud, avatud, kontrollitud III faasi uuring A2309, milles 833 *de novo* neerutransplantaadiga patsienti randomiseeriti kas ühte kahest Certicani rühmast, mis erinesid annuse suuruse poolest ja millega koos manustati tsüklosporiini madalamat annust, või standardravi rühma, kus manustati naatriummükofenolaati (MPA) koos tsüklosporiiniga, ja keda raviti 12 kuud. Kõik patsiendid said induktsioonravi basiliksimabiga enne transplantatsiooni ja 4. päeval pärast transplantatsiooni. Steroide manustati pärast transplantatsiooni vastavalt vajadusele.

Algannused kahes Certicani rühmas olid 1,5 mg ööpäevas ja 3 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks, mida seejärel muudeti alates 5. päevast, et säilitada everoliimuse minimaalne sihtkontsentratsioon veres, mis oli vastavalt 3...8 ng/ml ja 6...12 ng/ml. Naatriummükofenolaadi annus oli 1,44 g ööpäevas. Tsüklosporiini annust kohandati sihtkontsentratsiooni säilitamiseks veres vastavalt tabelis 6 esitatud vahemikele. Everoliimuse ja tsüklosporiini tegelikud mõõdetud kontsentratsioonid veres (C₀ ja C₂) on esitatud tabelis 7.

Vaatamata sellele, et Certicani kõrgema annusega raviskeem oli sama efektiivne kui madalama annusega raviskeem, olid üldised ohutusnäitajad halvemad, mistõttu kõrgema annusega raviskeemi ei ole soovitatav kasutada.

Soovitatav on kasutada madalama annusega Certicani raviskeemi (vt lõik 4.2).

Tabel 6 Uuring A2309: Tsüklosporiini minimaalsete kontsentratsioonide sihtvahemikud veres

Tsüklosporiini sihtkontsentratsioon C_0 (ng/ml)	1. kuu	2...3. kuu	4...5. kuu	6...12. kuu
Certicani rühmad	100...200	75...150	50...100	25...50
MPA rühm	200...300	100...250	100...250	100...250

Tabel 7 Uuring A2309: Tsüklosporiini ja everoliimuse mõõdetud minimaalsed kontsentratsioonid veres

Minimaalne kontsentratsioon (ng/ml)	Certicani rühmad (tsüklosporiini madal annus)				MPA (tsüklosporiini standardannus)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Tsüklosporiin	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
7. päev	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
1. kuu	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
3. kuu	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
6. kuu	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
9. kuu	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
12. kuu	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everoliimus	(sihtkontsentratsioon C_0 3...8)		(sihtkontsentratsioon C_0 6...12)			
7. päev	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
1. kuu	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
3. kuu	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
6. kuu	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
9. kuu	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
12. kuu	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Arvud tähistavad mõõdetud väärtuste keskmist ± standardhälve ja C_0 = minimaalne kontsentratsioon, C_2 = 2 tundi pärast annuse manustamist mõõdetud väärtus.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli transplantatsiooni ebaõnnestumise koondmuutuja (biopsiaga tõestatud akuutne äratõukereaktsioon, transplantaadi kaotus, surm või lahkumine järelevalve alt). Tulemused on esitatud tabelis 8.

Tabel 8 Uuring A2309: Efektiivsuse koond- ja üksiktulemusnäitajad 6. ja 12. kuul (esinemissagedused ravikavatsuslikus populatsioonis)

	Certican 1,5 mg n=277 % (n)		Certican 3,0 mg n=279 % (n)		MPA 1,44 g n=277 % (n)	
	6 kuud	12 kuud	6 kuud	12 kuud	6 kuud	12 kuud
Koondtulemusnäitaja (1° kriteerium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Erinevus, % (Certican - MPA) 95% usaldusvahemik	0,4% (-6,2; 6,9)	1,1% (-6,1; 8,3)	-1,9% (-8,3; 4,4)	-2,7% (-9,7; 4,3)	-	-
Üksiktulemusnäitajad (2° kriteeriumit)						
Ravitud BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Transplantaadi kaotus	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Surm	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Lahkumine järelevalve alt	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombineeritud tulemusnäitajad (2° kriteeriumit)						
Transplantaadi kaotus/surm	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Transplantaadi kaotus/surm /lahkumine järelevalve alt	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)
1 ⁰ = esmane, 2 ⁰ = teisene, mittehalmvuse varu oli 10%						
Koondtulemusnäitaja: ravitud biopsiaga tõestatud akuutne äratõukereaktsioon (<i>biopsy-proven acute rejection</i> , BPAR), transplantaadi kaotus, surm või lahkumine järelevalve alt						

Neerufunktsiooni muutused MDRD valemi abil arvutatud glomerulaarfiltratsiooni kiirustena (GFR) on esitatud tabelis 9.

Proteinuuria esinemist hinnati plaanijärgsetel visiitidel pisteliselt võetud uriiniproovide valkude/kreatiniini suhte alusel (vt tabel 10). Näidati kontsentratsioonist sõltuvust, mille kohaselt oli proteinuuria tase seotud everoliimuse minimaalse kontsentratsiooniga, eriti C_{min} väärtuste puhul, mis ületasid 8 ng/ml.

Kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini Certicani soovitusliku (madalama annusega) ravirežiimi rühmas kui naatriummükofenolaadi kontrollrühmas, on esitatud eespool (tabel 4). Certicaniga ravitud patsientidel oli viirusinfektsioonide esinemissagedus madalam, mis oli peamiselt tingitud tsütomegaloviiruse infektsiooni (0,7% vs 5,95%) ja BK viirusinfektsiooni (1,5% vs 4,8%) madalamast teatamissagedusest.

Tabel 9 Uuring A2309: Neerufunktsioon (MDRD valemi abil arvutatud glomerulaarfiltratsiooni kiirus) 12. kuul (ravikavatsuslik populatsioon)

	Certican 1,5 mg n=277	Certican 3,0 mg n=279	MPA 1,44 g n=277
12 kuu keskmine GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Keskiste erinevus (everoliimuse-MPA) 95% usaldusvahemik	2,37 (-1,7; 6,4)	-0,89 (-5,0; 3,2)	- -
12 kuu GFR puuduvate väärtuste kaudne kindlaksmääramine: transplantaadi kaotus = 0; surm või lahkumine järelevalve alt neerufunktsiooni osas = LOCF1 (viimane edasikantud vaatlus 1: ravi lõpp (kuni 12. kuuni)). MDRD: neeruhaiguse tõttu muudetud dieet			

Tabel 10 Uuring A2309: Valkude ja kreatiini suhe uriinis

		Proteинуuria kategooria (mg/mmol)			
Ravi		normaalne % (n) (<3,39)	kerge % (n) (3,39...<33,9)	subnefrootiline % (n) (33,9...<339)	nefrootiline % (n) (>339)
12. kuu (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: ravi lõpp-punkt (12. kuu väärtus või viimane edasikantud vaatlus)					

Südametransplantatsioon

III faasi kardioloogilises uuringus (B253) uuriti Certicani manustatuna annustes 1,5 mg ööpäevas ja 3,0 mg ööpäevas kombinatsioonis standardannuses tsüklosporiini mikroemulsiooni ja glükokortikosteroididega. Võrdlusravimina manustati asatiopriini (AZA) 1...3 mg/kg ööpäevas. Esmane tulemusväljund koosnes järgmistest näitajatest: ägeda äratõukereaktsiooni (\geq ISHLT 3A staadium), hemodünaamika häirega ägeda äratõukereaktsiooni, siiriku kaotuse, patsiendi surma või järelkontrollile mitteilmumise esinemissagedused 6, 12 ja 24 kuu möödudes. Mõlema Certicani annusega olid tulemused 6, 12 ja 24 kuu möödudes paremad kui AZA-ga. Biopsiaga tõestatud ägeda äratõukereaktsiooni (\geq ISHLT 3A staadium) esinemissagedused 6. kuul olid 1,5 mg ööpäevas rühmas 27,8%, 3 mg ööpäevas rühmas 19% ja AZA rühmas 41,6% ($p = 0,003$ 1,5 mg vs kontroll, $p < 0,001$ 3 mg vs kontroll).

Uuringupopulatsiooni alarühmas teostatud koronaararteri intravaskulaarse ultraheli andmete kohaselt olid mõlemad Certicani annused statistiliselt oluliselt efektiivsemad kui AZA siiriku vaskulopaatia ennetamisel (mis on määratletud kui intima paksenemine ravielsega võrreldes $\geq 0,5$ mm vähemalt ühes omavahel kattuvast automatiseeritud tagasitõmbesarja lõigus). See on hilise siiriku kaotuse seisukohast oluline riskifaktor.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemist esines sagedamini Certicani koos täisannuses tsüklosporiini mikroemulsiooni saanud patsientidel kui AZA rühmas. Sellised tulemused näitavad, et Certican suurendab tsüklosporiini poolt indutseeritud nefrotoksilisust.

Uuring A2411 oli randomiseeritud, 12-kuuline, avatud uuring, mis võrdles Certicani kasutamist kombinatsioonis vähendatud annusega tsüklosporiini mikroemulsiooniga ja kortikosteroididega ning mükofenoolmofetiili (MMF) kasutamist kombinatsioonis täisannusega tsüklosporiini mikroemulsiooniga ja kortikosteroididega *de-novo* südamesiirikuga patsientidel. Certicani algannus oli 1,5 mg ööpäevas ja annust reguleeriti säilitamiseks everoliimuse kontsentratsiooni veres 3...8 ng/mL tasemel. MMF algannuseks oli 1500 mg kaks korda ööpäevas. Tsüklosporiini mikroemulsiooni annused olid reguleeritud saavutamaks järgmisi kontsentratsiooni väärtusi veres (ng/ml):

Tabel 11 Tsüklosporiini minimaalsete kontsentratsioonide sihtvahemik veres kuu kaupa

Tsüklosporiini sihtkontsentratsioon C₀	1. kuu	2. kuu	3...4. kuu	5...6. kuu	7...12. kuu
Certicani rühm	200...350	150...250	100...200	75...150	50...100
MMF rühm	200...350	200...350	200...300	150...250	100...250

Tegelikud mõõdetud kontsentratsioonid veres on näidatud tabelis 12.

Tabel 12 Uuring A2411: CsA kontsentratsioonide statistiline kokkuvõte* (keskmine ± SD)

	Certicani rühm (n=91)	MMF rühm (n=83)
Visiit	C₀	C₀
4. päev	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
1. kuu	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
3. kuu	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
6. kuu	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
9. kuu	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
12. kuu	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* täisvere minimaalsed kontsentratsioonid (C₀)

Muutused neerufunktsioonis on näidatud tabelis 13. Efektiivsuse tulemused on näidatud tabelis 14.

Tabel 13 Uuring A2411: Kreatiini kliirensi muutused uuringu ajal (paarisväärtustega patsiendid)

		Hinnanguline kreatiini kliirens (Cockcroft-Gault)* ml/mn		
		Algväärtus Keskmine (±SD)	Väärtus mõõtmisel Keskmine (±SD)	Erinevused rühmade vahel Keskmine (95% CI)
1. kuu	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1, 3,4)
6. kuu	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6, 2,9)
12. kuu	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)

* sisaldab algväärtusega ja visiidi ajal mõõdetud väärtusega patsiente

Tabel 14 Uuring A2411: Efektiivsusega seotud toimed (sagedus ITT populatsioonis)

Efektiivsuse kriteerium	Certican n=92	MMF n=84	Erinevus toimete väärtuses Keskmine (95% CI)
6. kuul			
Biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsioon ≥ ISHLT aste 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7.8 (-20,3, 4,7)
Segatüüpi efektiivsusprobleem *	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8.6 (-22,5, 5,2)
12. kuul			
Biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsioon ≥ ISHLT aste 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6.9 (-19,9, 6,1)
Segatüüpi efektiivsusprobleem *	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9.1 (-23,3, 5,2)
Surm või siiriku kaotus/retransplantatsioon	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Segatüüpi efektiivsuse probleem: ükskõik milline järgnevatest - äge äratõukereaktsioon ≥ aste 3A, äge äratõukereaktsioon hemodünaamika puudulikkusega, siiriku kaotus, surm või lahkumine järelevalve alt.

Uuring A2310 on III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud uuring, mis võrdles omavahel kahte Certicani/vähendatud annusega tsüklosporiini raviskeemi standardse mükofenolaatmofetiili (MMF)/tsüklosporiini raviskeemiga 24 kuu jooksul. Induktsioonravi kasutamine oli keskusespetsiifiline (induktsiooni mittekasutamine või basiliksimab või tümoglobuliin). Kõik patsiendid said kortikosteroide.

Algannused Certicani rühmas olid 1,5 mg ööpäevas ja 3 mg ööpäevas ning olid kohandatud saavutamaks everoliimuse kontsentratsiooni veres vastavalt 3...8 ng/ml ja 6...12 ng/ml. MMF annus oli 3 g ööpäevas. Tsüklosporiini annused olid kohandatud saavutamaks sama kontsentratsiooni veres nagu uuringus A2411. Everoliimuse ja tsüklosporiini kontsentratsioonid veres on näidatud tabelis 15.

Värbamine eksperimentaalsesse, suurema annusega Certicani ravi rühma katkestati enneaegselt infektsioonidest ja kardiovaskulaarsetest häiretest põhjustatud surmajuhtumite tõttu, mis ilmsesid esimese 90 päeva jooksul pärast randomiseerimist.

Tabel 15 Uuring A2310: Tsüklosporiini (CsA) ja everoliimuse mõõdetud minimaalne kontsentratsioon veres

Visiidi Aken	Certican 1,5 mg/vähendatud annusega CsA n=279		MMF 3 g/standardannusega CsA n=268	
	everoliimus (C ₀ ng/ml)	tsüklosporiin (C ₀ ng/ml)		
4. päev	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)	
1. kuu	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)	
3. kuu	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)	
6. kuu	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)	
9. kuu	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)	
12. kuu	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)	

Arvud tähistavad mõõdetud väärtuste keskmist ± standardhälve ja C₀=minimaalne kontsentratsioon

Efektiivsuse tulemus 12 kuu jooksul on näidatud tabelis 16

Tabel 16 Uuring A2310: Efektiivsuse kriteeriumide esinemissagedus ravirühmades (ITT populatsioon - 12 kuu analüüs)

	Certican 1,5mg n=279	MMF n=271
Efektiivsuse kriteerium	n (%)	n (%)
Esmane: Segatüüpi efektiivsusprobleem	99 (35,1)	91 (33,6)
- Hemodünamika häirega seotud äratõukereaktsioon	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR (≥ ISHLT 3A staadium)	63 (22,3)	67 (24,7)
- Surm	22 (7,8)	13 (4,8)
- Siiriku kadu/re-transplantatsioon	4 (1,4)	5 (1,8)
- Järelkontrollile mitteilmumine	9 (3,2)	10 (3,7)

Segatüüpi efektiivsusprobleem: Biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsiooni (BPAR) (≥3A ISHLT staadium) juhtumid, hemodünaamika häirega seotud äge äratõukereaktsioon, siiriku kadu/re-transplantatsioon, surm või järelkontrollile mitteilmumine.

Suurem suremuse tase Certicani rühmas võrreldes MMF rühmaga oli tingitud peamiselt esimese kolme kuu infektsioonidest põhjustatud suremuse tõusust nende Certicani patsientide hulgas, kes said tümoglobuliini induktsiooni ravi. Suremuse ebavõrdsus tümoglobuliini alarühmas oli eriti ilmne nende patsientide hulgas, kes olid hospitaliseeritud enne transplantatsiooni ja kellel oli vasaku vatsakese abiseadeldis (vt lõik 4.4).

MDRD valemit kasutades oli uuringus A2310 glomerulaarfiltratsiooni taseme (GFR) järgi hinnatud neerufunktsioon 5,5 ml/min/1,73m² (97,5% CI -10,9, -0,2) madalam kui everoliimuse 1,5 mg rühmal 12. kuul.

Seda erinevust täheldati peamiselt keskustes, kus keskmise tsüklosporiini kontsentratsioonid olid Certicani saavatel patsientidel ja kontrollrühma patsientidel uuringuperioodi vältel sarnased. See leid kinnitab tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendamise olulisust kui see on kombineeritud everoliimusega, nagu on näidatud tabelis 17 (vt ka lõik 4.2):

Tabel 17 Tsüklosporiini minimaalsete kontsentratsioonide sihtvahemik veres kuu kaupa

Tsüklosporiini sihtkontsentratsioon C₀	1. kuu	2. kuu	3...4. kuu	5...6. kuu	7...12. kuu
Certicani rühm	200...350	150...250	100...200	75...150	50...100
MMF rühm	200...350	200...350	200...300	150...250	100...250

Lahknevus on peamiselt põhjustatud erinevusest, mis tekkis esimese transplantatsioonijärgse kuu jooksul, kui patsiendid on veel hemodünaamiliselt ebastabiilses seisundis, mis võib segada neerufunktsiooni analüüsi. Seejärel oli keskmise GFR taseme langus 1. kuust kuni 12. kuuni everoliimuse rühmas märgatavalt väiksem kui kontrollrühmas (-6,4 vs -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteinuuria, mis väljendub valguna uriinis: kohapeal mõõdetud uriiniproovide kreatiniini tasemed kaldusid olema kõrgemad kui Certicaniga ravitud patsientidel. Alanefrootilisi väärtusi märgiti 22% Certicani saavatel patsientidel võrrelduna MMF patsientidega (8,6%). Teatati ka nefrootilistest väärtustest (0,8%), mida esines 2 patsiendil igas ravirühmas (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed everoliimuse 1,5 mg rühmas uuringus A2310 on kooskõlas tabelis 4 esitatutega. Certicaniga ravitud patsientide puhul teatati vähem viraalsetest infektsioonidest võrrelduna MMF rühma patsientidega. See oli põhjustatud peamiselt madalamast CMV infektsioonide raporteerimise tasemest (7,2% vs 19,4%).

Maksatransplantatsioon

Täiskasvanutel läbiviidud maksatransplantatsiooni III faasi uuringus (H2304) manustati vähendatud annusega takroliimust koos Certicaniga 1,0 mg kaks korda ööpäevas patsientidele, kes said esimese Certicani annuse ligikaudu 4 nädalat pärast siirdamist. Võrdluseks oli standardannuses takroliimust. Certican + vähendatud annusega takroliimuse rühmas reguleeriti Certicani annust saavutamaks everoliimuse kontsentratsiooni veres vahemikus 3...8 ng/ml. Järgnevalt reguleeriti Certican + vähendatud annusega takroliimuse rühmas takroliimuse annust saavutamaks madalaimat kontsentratsiooni vahemikus 3...5 ng/ml 12 kuu jooksul.

Ainult 2,6% uuringus H2304 osalejatest olid mustanahalised, seetõttu annab see uuring antud populatsiooni kohta ainult piiratud efektiivsuse ja ohutuse andmed (vt lõik 4.2).

Üldiselt oli 12 kuu analüüsi põhjal koondtulemusnäitaja (tBPAR, siiriku kadu või surm) esinemine Certican + vähendatud annusega takroliimuse rühmas madalam (6,7%) võrreldes takroliimuse kontrollrühmaga (9,7%). Terviktulemusi jälgiti 24-1 kuul (vt tabel 18).

Koondtulemusnäitaja individuaalsed komponendid on toodud tabelis 19.

Tabel 18 Uuring H2304: Esmaste tulemusnäitajate esinemissageduste võrdlus ravirühmade vahel Kaplan-Meieri (KM) järgi (ITT populatsioon – 12 ja 24 kuu analüüs)

Efektiivsuse kriteerium	Everoliimus + vähendatud annusega takroliimus n=245		Takroliimuse kontrollrühm n=243	
	12. kuu	24. kuu	12. kuu	24. kuu
Segatüüpi efektiivsusprobleemide (tBPAR, siiriku kadu või surm) arv randomiseerimisest kuni 24/12. kuuni	16	24	23	29
KM hinnang segatüüpi efektiivsusprobleemide esinemissagedusele (tBPAR*, siiriku kadu või surm) 24/12. kuul	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
KM hinnangute erinevus (vs. kontrollrühm)	-3,0%	2,2%		
Erinevuse CI 97,5%	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
P-väärtuse Z-test (Everoliimus + vähendatud annusega takroliimus - kontrollrühm = 0) (Mitteerinevuse test)	0,230	0,452		
P-väärtuse* Z-test (Everoliimus + vähendatud annusega takroliimus - kontroll $\geq 0,12$) (Mittehalvemuse test)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = ravitud biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsioon

Tabel 19 Uuring H2304: Teiseste tulemusnäitajate esinemissageduste võrdlus ravirühmade vahel (ITT populatsioon – 12 ja 24 kuu analüüs)

Tulemusnäitajad	Everoliimus/ vähendatud annusega takroliimus n=245 n (%)	Takroliimuse kontrollrühm n=243 n (%)	Riskide erinevus (95% CI)	P-väärtus*
Siiriku kadu				
12. kuu	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24. kuu	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
Surm				
12. kuu	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24. kuu	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR¹				
12. kuu	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24. kuu	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR²				
12. kuu	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24. kuu	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

¹BPAR = biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsioon

²tBPAR = ravitud biopsiaga tõestatud äge äratõukereaktsioon

*Kõik p-väärtused on kahepoolse testi jaoks ja on võrreldud 0,05 olulisuse tasemeni.

Võrreldes ravirühmade vahelise eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] muutust alates randomiseerimisest (30. päev) kuni 12. ja 24. kuuni oli parem neerufunktsioon Certican + vähendatud annusega takroliimuse ravirühmas (vt tabel 20).

Tabel 20 Uuring H2304: eGFR (MDRD4) võrdlus 12. kuul (ITT populatsioon – 12 ja 24 kuu analüüs)

Erinevus vs kontrollrühm						
Ravi	n	VRK (SE)	Keskmine VRK (SE)	97,5% CI	P-väärtus (1)	P-väärtus (2)
Everoliimus + vähendatud annusega takroliimus						
12. kuu	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24. kuu	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
Takroliimuse kontrollrühm						
12. kuu	243	-10,73 (1,54)				
24. kuu	243	-14,60 (1,54)				

Vähimruutkeskmised (VRK), 97,5% usaldusintervallid ja p-väärtused pärinevad ANCOVA mudelist, mis sisaldab faktoritena ravi ja HCV staatust ning kaasmuutujana algtaseme eGFR'i.

P-väärtus (1): Mittehalvemuse test koos NI määraga = -6 ml/min/1,73m², ühepoolsel 0,0125 tasemel.

P-väärtus (2): Paremuse test kahepoolsel 0,025 tasemel.

Lapsed

Neeru- ja maksasiirdamise korral ei tohi Certicani lastel kasutada. Euroopa Raviamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta südamesiirdamise korral (vt lõik 4.2).

Certicani kasutamist hinnati siirdatud neeruga lastel (vanuses 1...18 aastat; n=106) 12-kuulises uuringus, millele järgnes 24-kuuline täiendav jälgimisuuring. Selles mitmekeskuselises randomiseeritud avatud kliinilises uuringus, kus oli kaks paralleelset rühma (1:1), hinnati Certicani kasutamist kombinatsioonis vähendatud annuses takroliimusega ning glükokortikosteroidiga, mis katkestati 6 kuud pärast siirdamist ning võrreldi seda mükofenolaatmofetiili ja standardse takroliimuse raviga. Kasutades Certicani kombinatsioonis vähendatud annuses takroliimusega ning glükokortikosteroidiga oli 12 kuu jooksul efektiivsus võrreldav mükofenolaatmofetiili ja standardse takroliimuse raviga, 9,6% (5/52) vs 5,6% (3/54), esimeses ravi ebaõnnestumise koondtulemusnäitajas, milleks oli BPAR, siiriku kaotus ja surm. Kõik tulemused olid BPAR-id, surmasid ega siiriku kaotusi ei esinenud. 36-kuulise jälgimisuuringu jooksul oli ravi ebaõnnestumise koondtulemusnäitaja mõlemas ravirühmas sarnane, samuti esines ravitud BPAR mõlemas rühmas viiel patsiendil. Siiriku kaotusest teatati ühel patsiendil (2,1%) rühmast, kes said Certicani koos vähendatud annuses takroliimusega võrreldes kahe patsiendiga (3,8%) rühmast, kes said mükofenolaatmofetiili koos standardse takroliimuse raviga. Uuringu jooksul surmadest ei teatatud. Ekstrapoleerides Certicani andmeid siiratud neeruga täiskasvanute kohta ja Certicani andmeid laste uuringust ning kirjandusest, on efektiivsuse koondtulemusnäitaja lastel madalam kui täiskasvanutel. Neerufunktsioon, vastavalt hinnangulisele glomerulaarfiltratsioonile (eGFR), oli ravirühmade vahel võrreldav.

Uuringu katkestas kõrvaltoimete/infektsioonide tõttu kokku 35% (18/52) patsienti Certicani rühmas vs 17% (9/54) kontrollrühmas. Enamus kõrvaltoimetest/infektsioonidest, mis viisid uuringuravimi võtmise enneaegse katkestamiseni, olid üksikjuhtumid ega olnud teavitatud rohkem kui ühel patsiendil. Rühmast, kes võtsid Certicani koos vähendatud annuses takroliimusega, teavitati kahel patsiendil siirdamisjärgsest lümfoproliferatiivsest häirest ja ühel patsiendil hepatotsellulaarsest kartsinoomist.

24-kuulises mitmekeskuselises randomiseeritud ühe uuringuõlaga kliinilises uuringus hinnati surnud või elus doonorilt siirdatud täissuuruses maksaga või modifitseeritud maksaga lastel (vanuses 1 kuu...18 aastat; n=56) Certicani kasutamist kombinatsioonis vähendatud annuses takroliimusega või tsüklosporiiniga. Ravi ebaõnnestumine defineeriti koondtulemusnäitajatega (tBPAR, siiriku kaotus või surm 12 kuu jooksul). Kahel patsiendil 56-st esines esmane ravi ebaõnnestumise koondtulemusnäitaja

või üks selle osadest. 24-kuulise ravi käigus ei esinenud surmasid ega siiriku kaotust. Neerufunktsiooni paranemine, mõõdetuna keskmise hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni (eGFR) paranemisega 12. kuuks, võrreldes randomiseerimisel mõõdetuga, oli 6.3 mL/min/1,73 m². Neerufunktsiooni paranemist täheldati ka 24.kuuks, koos suurenenud keskmise eGFR-ga lähtejoonelt 4,5 mL/min/1,73 m².

Siirdatud maksaga lastel ei täheldatud negatiivset toimet kasvule ega sugulisele arengule. Sellegipoolest tuvastati siirdatud maksaga laste ohutusanalüüsist, võrrelduna täiskasvanutega ja kirjanduse andmetega, kolm põhilist ohutusega seotud probleemi: uuringuravimi võtmise kõrge enneaegne katkestamismäär, hospitaliseerimiseni viivad tõsised infektsioonid ja siirdamisjärgsed lümfoproliferatiivsed häired. Siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse häire esinemismäär oli suurem 2...<18-aastaste, eriti aga alla 2-aastaste EBV negatiivsete laste hulgas, võrreldes täiskasvanutega ja kirjanduse andmetega. Ohutusandmete põhjal ei soovitata kasu/riski profiili tõttu kasutada lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub everoliimuse maksimaalne kontsentratsioon 1...2 tunni jooksul. Transplantaadiga patsientidel on everoliimuse manustamise korral annuses 0,25...15 mg selle kontsentratsioon veres proportsionaalselt sõltuv annusest. Lahustuva tableti suhteline bioaadavus võrreldes tabletiga on 0,90 (90% CI 0,76...1,07) AUC suhte alusel.

Toidu mõju

Manustades koos suure rasvasisaldusega toiduga vähenevad tabletina manustatud everoliimuse C_{max} ja AUC vastavalt 60% ja 16%. Kõikumiste vähendamiseks tuleb Certicani manustada alati ühtemoodi – kas koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Everoliimuse vere/plasma suhe on kontsentratsioonist sõltuv, ulatudes 17%-st 73%-ni vahemikus 5...5000 ng/ml. Seonduvus plasmavalkudega on tervetel katseisikutel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 74%. Terminaalfaasiga seotud jaotusruumala (V_z/F) siirdatud neeruga patsientide säilitusravis on 342 ± 107 l.

Biotransformatsioon

Everoliimuse on CYP3A4 ja P-glükoproteiini substraat. Suukaudsel manustamisel on peamiseks veres tsirkuleerivaks komponendiks everoliimuse. Inimese veres on leitud kuus peamist everoliimuse metaboliiti, sealhulgas kolm monohüdroksüülitud metaboliiti, kaks hüdrolüütiliselt avatud tsükliga ühendit ja everoliimuse fosfatidüülkoliini konjugaat. Need metaboliidid tehti kindlaks ka toksilise uuringutes kasutatud loomaliikidel ja need ühendid olid ligikaudu 100 korda väiksema aktiivsusega kui everoliimuse. Seega peetakse everoliimust peamiseks üldise farmakoloogilise aktiivsuse tagajaks.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud everoliimuse üksikannuse manustamist tsüklosporiini saavatele transplantaadiga patsientidele eritus suurem osa sellest (80%) väljaheitega ning vaid tühine osa (5%) uriiniga. Algkujul ravimit ei leitud väljaheites ega uriinis.

Püsikontsentratsiooni farmakokineetika

Neeru- ja südame-transplantatsioon korral oli farmakokineetika võrreldav patsientidel, kes said everoliimust 2 korda päevas koos tsüklosporiini mikroemulsiooniga. Püsikontsentratsioon saavutatakse 4. päevaks, mil ravimi kontsentratsioon veres on 2...3 korda suurem kui esmase manustamise järgselt. T_{max} saavutatakse 1...2 tundi pärast manustamist. Manustades 0,75 mg või 1,5 mg 2 korda päevas on keskmised C_{max} väärtused vastavalt $11,1 \pm 4,6$ ja $20,3 \pm 8,0$ ng/ml ning keskmised AUC väärtused vastavalt 75 ± 31 ja 131 ± 59 ng h/ml. Manustamiseelsed keskmised minimaalsed kontsentratsioonid täisveres (C_{min}) annuste 0,75 mg või 1,5 mg 2 korda päevas manustamisel on vastavalt $4,1 \pm 2,1$ ja $7,1 \pm 4,6$ ng/ml. C_{min} korreleerub oluliselt AUC-ga, korrelatsioonikoefitsient 0,86...0,94. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt oli oraalne kliirens (CL/F) 8,8 l/h (patsientidevaheline erinevus 27%) ja tsentraalne jaotusruumala (V_c/F) oli 110 l

(patsientidevaheline erinevus 36%). Verekontsentratsioonide jääkvariatsioon oli 31%. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 28 ± 7 h.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Võrreldes everoliimuse AUC-ga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel oli 6-l kerge maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh' järgi aste A) keskmine AUC 1,6 korda kõrgem; kahes eraldi uuritud rühmas 8-l ja 9-l mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' järgi aste B) patsiendil oli keskmine AUC vastavalt 2,1 korda ja 3,3 korda kõrgem ja 6-l raske maksakahjustusega (Child-Pugh' järgi aste C) patsiendil oli keskmine AUC 3,6 korda kõrgem. Keskmised poolväärtusajad olid kerge, mõõduka ja raske maksakahjustuse korral 52, 59 ja 78 tundi. Pikenenud poolväärtusajad pikendavad everoliimuse tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kuluvat aega.

Neerukahjustus

Transplantatsioonijärgne neerukahjustus (C_{Cr} väärtustega vahemikus 11...107 ml/min) ei mõjutanud everoliimuse farmakokineetikat.

Lapsed

Neliteist *de novo* neerutransplantaadiga last (2...16-aastased) said koos tsüklosporiini mikroemulsiooniga Certican-ravi dispergeeruvate tablettidena algannusega $0,8 \text{ mg/m}^2$ (maksimaalselt 1,5 mg) kaks korda ööpäevas. Seejärel kohandati annuseid lähtuvalt individuaalse ravijälgimise tulemustest, et säilitada everoliimuse annuse-eelne minimaalne kontsentratsioon $\geq 3 \text{ ng/ml}$. Everoliimuse tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsed kontsentratsioonid olid $6,2 \pm 2,4 \text{ ng/ml}$, C_{max} $18,2 \pm 5,5 \text{ ng/ml}$ ja AUC $118 \pm 28 \text{ ng.h/ml}$, mis on sarnane täiskasvanutega, kes said Certicani sarnaste annuse-eelsete minimaalsete kontsentratsioonide puhul. Tasakaalukontsentratsiooni seisundi CL/F oli $7,1 \pm 1,7 \text{ l/h/m}^2$ ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli lastel $30 \pm 11 \text{ h}$.

Eakad

Everoliimuse manustamisel täiskasvanutele täheldati suukaudse manustamise kliirensi mõningast vähenemist – 0,33% eluaasta kohta (uuritavate vanus oli 16...70 aastat). Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks.

Etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt on mustanahalistel transplantaadiga patsientidel oraalne kliirens (CL/F) keskmiselt 20% kiirem. Vt lõik 4.2.

Kontsentratsiooni – ravivastuse seos

Everoliimuse keskmine minimaalne kontsentratsioon esimese 6 kuu jooksul pärast transplantatsiooni oli seotud biopsiaga tõestatud ägeda äratõukereaktsiooni ja trombotsütoopenia esinemissagedusega neeru- ja südamentransplantaadiga patsientidel (vt tabel 21). Maksatransplantatsiooni patsientidel on everoliimuse keskmise minimaalse kontsentratsiooni ja biopsiaga tõestatud äratõukereaktsiooni esinemise suhe halvemini väljendunud. Ei ole täheldatud korrelatsiooni everoliimuse suurema kontsentratsiooni ja selliste kõrvaltoimete nagu trombotsütoopenia esinemise vahel (vt tabel 21).

Tabel 21 Everoliimuse kontsentratsiooni ja ravivastuse suhe transplantatsioonipatsientidel

Neerutransplantatsioon:					
Minimaalne kontsentratsioon (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5...4,5	4,6...5,7	5,8...7,7	7,8...15,0
Äratõukereaktsioonita	68%	81%	86%	81%	91%
Trombotsütoopenia ($<100 \times 10^9/l$)	10%	9%	7%	14%	17%
Südamentransplantatsioon:					
Minimaalne kontsentratsioon (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6...5,3	5,4...7,3	7,4...10,2	10,3...21,8
Äratõukereaktsioonita	65%	69%	80%	85%	85%
Trombotsütoopenia ($<75 \times 10^9/l$)	5%	5%	6%	8%	9%
Maksatransplantatsioon:					
Minimaalne kontsentratsioon (ng/ml)	≤ 3	3...8		≥ 8	
Äratõukereaktsioonita	88%	98%		92%	

Trombotsütopeenia (<75 x 10 ⁹ /l)	35%	13%	18%
--	-----	-----	-----

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Everoliimuse ohutusprofiil on hinnatud prekliiniliselt hiirtel, rottidel, minisigadel, ahvidel ja küülikutel. Peamised sihtorganid olid mitmete liikide isas- ja emasloomade reproduktiivorganid (testikulaarne tubulaarne degeneratsioon, spermasisalduse vähenemine munandimanustes ja emaka atroofia) ning ainult rottidel kopsud (alveolaarmakrofaagide hulga suurenemine) ja silmad (läätse tuhmumine - *lenticular anterior suture line opacities*). Rottidel täheldati ka minimaalseid muutusi neerudes (vanusega seotud lipofustiini kuhjumine tubulaarepiteelis), samuti hiirtel (varasemate kahjustuste ägenemine). Ahvidel ja minisigadel nefrotoksilisust ei täheldatud.

Spontaanselt vallandunud allolevad haigused (rottidel krooniline müokardiit, ahvidel *Coxsackie*-viirusinfektsioon plasmas ja südames, minisigadel *Coccidioides*-infestatsioon mao-sooletraktis ning hiirtel ja ahvidel nahakahjustused) ägenesid everoliimus-ravi tagajärjel. Üldiselt täheldati neid nähtusi plasmakontsentratsiooni tasemel, mis jäi terapeutilise plasmakontsentratsiooni piiridesse või ületas seda, välja arvatud rottidel, kellel need leiud esinesid madala terapeutilise plasmakontsentratsiooni puhul tulenevalt ulatuslikust jaotumisest kudedesse.

Tsüklosporiin kombinatsioonis everoliimusega põhjustas everoliimuse suuremat plasmakontsentratsiooni ning suurendas toksilisust. Uusi sihtorganeid rottidel ei tuvastatud. Ahvidel esines mitmete organite hemorraagiaid ja arteriiti.

Isasloomade fertiilsuse uuringus rottidel ilmnes mõju testiste morfoloogiale annuses 0,5 mg/kg ja rohkem, spermatooside liikuvus, hulk ja plasma testosteroonisisaldus vähenesid annuse 5 mg/kg puhul, mis jääb terapeutilise plasmakontsentratsiooni piiridesse ning mis põhjustas isasloomade fertiilsuse langust. Leiti tõendeid protsessi pöörduva iseloomu kohta. Mõju emasloomade fertiilsusele ei esinenud, aga everoliimus läbis platsentat ja mõjus tiinusele toksiliselt. Everoliimuse kasutamisel rottidel esines embrüo- ja fetotoksilisi toimeid terapeutilisest väiksema plasmakontsentratsiooni puhul, mis väljendus suremuse ja vähenenud loote kaaluna. Skeletimuutuste ja väärarengute (nt sternaal-lõhe) esinemissagedus suurenes annuste 0,3 ja 0,9 mg/kg kasutamisel. Küülikutel väljendus embrüotoksilisus hiliste resorptsioonide sagedamisena.

Genotoksilisuse uuringutes, mis hõlmasid asjakohaseid tulemusväljundeid, ei ilmnenud klastogeenset või mutageenset aktiivsust. Everoliimuse manustamisel hiirtele ja rottidele 2 aasta vältel kuni kõrgeimate annusteni, mis vastasid vastavalt 8,6- ja 0,3-kordsele hinnangulisele kliinilisele plasmakontsentratsioonile, ei ilmnenud onkogeenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Butüülhüdrosütolueen (E321)
Magneesiumstearaat (E470 B)
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos tüüp 2910
Krospovidoon tüüp A
Veevaba laktoos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/polüamiid/alumiinium/PVC blister.
Pakend sisaldab 50, 60, 100 või 250 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Novartis Baltics
Gustava Zemgala gatve 76
LV-1039 Rīga
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Certican 0,25 mg tabletid: 464705
Certican 0,5 mg tabletid: 464605
Certican 0,75 mg tabletid: 464505
Certican 1,0 mg tabletid: 464405

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04/02/2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26/05/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020