KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CERTİCAN 0,25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus	0,25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklıdır)	2,225 mg
Susuz laktoz (sığır kaynaklıdır)	51,1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyazdan soluk sarıya kadar renkli, yuvarlak, düz ve şevli kenarlara sahip, bir yüzünde "C" ve diğer yüzünde "NVR" kodu yazılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Böbrek ve kalp transplantasyonu

CERTİCAN, allojeneik böbrek veya kalp nakledilen ve düşük-orta dereceli immünolojik riski bulunan erişkin hastalarda organ reddine karşı korunma amacıyla kullanılır.

Kalp transplantasyonunda CERTİCAN, mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmalıdır.

Böbrek transplantasyonunda, CERTİCAN bir kalsinörin inhibitörü ve/veya kortikosteroidle aynı anda kullanılabilir.

Karaciğer transplantasyonu

CERTİCAN, karaciğer nakli olan hastalarda organ reddinin profilaksisi için endikedir. Karaciğer naklinde CERTİCAN, takrolimus ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

CERTİCAN tedavisi yalnızca, organ nakli sonrası immünosüpressif tedavi konusunda deneyim sahibi ve everolimus tam kan konsantrasyonlarının izlenme olanağına erişimi olan doktorlar tarafından başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Yetişkin hastalar:

Böbrek transplantasyonu:

Böbrek nakledilen genel hasta popülasyonundaki başlangıç dozunun, bir kalsinörin inhibitörü ile kombinasyon halinde transplantasyondan hemen sonra verilmek üzere günde 2 defa 0,75 mg olması önerilmektedir.

Kalp transplantasyonu:

Kalp nakledilen genel hasta popülasyonundaki başlangıç dozunun, siklosporin ile kombinasyon halinde transplantasyondan hemen sonra verilmek üzere günde 2 defa 0,75 mg olması önerilmektedir.

Karaciğer transplantasyonu:

Karaciğer transplantasyonu popülasyonu için ilk doz nakilden yaklaşık 4 hafta sonra takrolimus ile kombinasyon halinde uygulanmak üzere, günde iki kez 1 mg'lık doz önerilmektedir.

CERTİCAN tedavisi sırasında kullanılan dozun; elde edilen kan konsantrasyonlarına, tolerabiliteye, bireysel cevaba, birlikte kullanılan diğer ilaçlarda yapılan değişikliklere ve klinik duruma göre ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir. Doz ayarlamaları, 4-5 günlük aralarla yapılmalıdır (bkz. Terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi).

Böbrek transplantasyonunda doz önerileri:

Siklosporin :

CERTİCAN, tam doz siklosporinle birlikte uzun süre kullanılmamalıdır. Böbrek nakledildikten sonra CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda siklosporine maruz kalışın azalması, böbrek fonksiyonlarını düzeltir. Çalışma A2309'dan elde edilen deneyime dayalı olarak, siklosporine maruz kalımın azaltılmasına, aşağıdaki önerilen tam kan çukur konsantrasyon aralıkları ile birlikte transplantasyondan hemen sonra başlanmalıdır:

Tablo 1 Böbrek transplantasyonu: önerilen hedef siklosporin kan çukur-konsantrasyon aralıkları

Hedef siklosporin C_0 (ng/mL)	**1. Ay**	**2-3. Aylar**	**4-5. Aylar**	**6-12. Aylar**
CERTİCAN grubu	100-200	75-150	50-100	25-50

(Ölçülen C_0 ve C2 konsantrasyonları değerler bölüm 5.1 de gösterilmektedir)

Siklosporin dozunun azaltılmasına girişmeden önce, kararlı durum tam kan everolimus çukur konsantrasyonlarının (C_0) mililitrede en az 3 nanogram olduğundan emin olmak gerekir.

İdame döneminde CERTİCAN'ın 50 ng/mL'nin altındaki C_0 siklosporin çukur konsantrasyonları veya 350 ng/ mL'nin altındaki C2 siklosporin konsantrasyonlarındaki veriler sınırlıdır. Eğer hasta siklosporine maruz kalımının azaltılmasını tolere edemiyorsa, CERTİCAN kullanımına devam edilip edilmemesini yeniden düşünmek gerekir.

Kalp transplantasyonunda siklosporin doz önerileri:

Kalp transplantasyonundan sonra idame dönemi içerisinde bulunan hastalardaki siklosporin dozu; böbreklerin daha iyi fonksiyon görmesini sağlamak amacıyla, tolere edilebildiği kadar azaltılmalıdır. Eğer böbrek fonksiyonundaki bozukluk ilerleyici tabiattaysa ya da hesaplanan kreatinin klerensi <60 mL /dakika ise, tedavi rejiminde de ayarlamaya gidilmelidir. Kalp nakledilen hastalar için, CERTİCAN'ın hedef C_0 çukur konsantrasyonları azaltılmış siklosporin ile birlikte verildiği zaman ve çalışma 2310 ile doğrulanan, 2411 numaralı çalışmada elde edilen deneyimin rehberliğinde siklosporin dozu şu şekilde olmalıdır:

Tablo 2 Kalp transplantasyonu: önerilen hedef siklosporin kan çukur-konsantrasyon aralıkları

Hedef siklosporin C_0 (ng/mL)	**1. Ay**	**2. Ay**	**3-4. Aylar**	**5-6. Aylar**	**7-12. Aylar**
CERTİCAN grubu	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

(Ölçülen düzeyler 5.1 Farmakodinamik özellikler bölümünde gösterilmiştir).

Kalp naklinden 12 ay sonra, siklosporin çukur konsantrasyonunun 50-100 ng/mL olduğunda kullanılacak CERTİCAN dozu hakkındaki veri sınırlıdır. Eğer hasta siklosporin dozunun azaltılmasını tolere edemiyorsa, devam eden CERTİCAN kullanımı tekrar düşünülmelidir.

Siklosporin dozunun azaltılmasından önce, kararlı-durum everolimus tam kan çukur konsantrasyonlarının mililitrede en az 3 nanogram olduğundan emin olmak gerekir.

Karaciğer transplantasyonunda takrolimus dozu için öneri:

Karaciğer nakli olan hastalarda, takrolimus ile ilişkili renal toksisitenin en aza indirgenmesi için takrolimus maruziyeti azaltılmalıdır. Kandaki takrolimus çukur ~~düzeyleri~~konsantrasyonları (C_0) için 3-5 ng/mL'nin hedeflenmesi temelinde, CERTİCAN ile kombinasyon halinde doz uygulamasına başlandıktan sonra yaklaşık 3 haftadan itibaren takrolimus dozu azaltılmalıdır. Kontrollü klinik çalışmada takrolimusun tamamen kesilmesinin akut rejeksiyon riskinde artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

CERTİCAN, kontrollü klinik çalışmalarda tam doz takrolimus ile değerlendirilmemiştir.

Uygulama şekli:

CERTİCAN yalnızca oral kullanım içindir.

Günlük CERTİCAN dozu, 2 defada ve her zaman için aç ya da tok karnına (bkz. Farmakokinetik Özellikler), mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinle veya takrolimusla aynı zamanda, ağızdan verilmelidir (bkz. Terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi).

CERTİCAN tablet, bir bardak suyla bütün olarak yutulmalı ve kullanım öncesinde ezilmemiş, parçalanmamış olmalıdır. Tablet yutamayan hastalarda kullanılmak üzere CERTİCAN suda çözünür tablet formülü de vardır (bkz. CERTİCAN suda çözünür tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi:

Siklosporin veya takrolimusun düşük konsantrasyonları hedeflenirken yeterli performans özelliklerine sahip ilaç tayinlerinin kullanılması önerilir.

Certican, terapötik yanıtı korumak için dozajda ayarlamalar gerektirebilecek dar bir terapötik endekse sahiptir.

Tam kandaki everolimus terapötik ilaç düzeylerinin rutin olarak izlenmesi önerilir. Maruz kalma-etkililik ve maruz kalma-güvenlilik analizlerine göre everolimus tam kan çukur konsantrasyonları mililitrede en az 3 nanogram olan, hastaların, çukur konsantrasyonları mililitrede 3 nanogramın altında olan hastalara kıyasla, böbrek, kalp ve karaciğer naklinde daha düşük bir biyopsiyle kanıtlanan akut red olayı insidansına sahip olduğu görülmüştür. Terapötik sınırların önerilen üst düzeyi, mililitrede 8 nanogramdır; mililitrede 12

nanogramın üzerindeki düzeyler incelenmemiştir. Everolimus için önerilen bu aralıklar, kromatografik yöntemlere dayanmaktadır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki everolimus kan düzeylerinin izlenmesi; everolimusla birlikte güçlü CYP3A4 inhibitör ve indükleyicileri kullanıldığında, formülasyon değiştirildiğinde ve/veya siklosporin dozu önemli ölçüde azaltıldığında özellikle önemlidir (bkz. Bölüm 4.5).

Çözünebilir tablet kullanılmasını izleyen everolimus konsantrasyonları, hafifçe daha düşük olabilir.

CERTİCAN doz ayarlamaları ideal olarak bir önceki doz değişikliğinden en az 4-5 gün sonra elde edilen çukur konsantrasyonlarına göre yapılmalıdır. Siklosporin ve everolimus arasında bir etkileşim olduğundan siklosporin maruziyeti belirgin ölçüde azalırsa (yani <50 ng/ mL çukur konsantrasyon) everolimus konsantrasyonları, azalabilir.

Hepatik bozukluğu olan hastalar tercihen maruziyet aralığının 3-8 ng/ mL'lik üst kısmında çukur konsantrasyonlara sahip olmalıdır.

Tedaviye başladıktan veya dozda bir ayarlama yapıldıktan sonra, hepatik bozukluğu olan hastalarda uzamış yarılanma ömrü kararlı duruma erişmek için geçen süreyi geciktirdiğinden 2 ardışık çukur konsantrasyon stabil everolimus konsantrasyonlarını gösterene kadar her 4 ila 5 günde takip yapılmalıdır (bkz., bölüm 4.4 ve 5.2). Doz ayarlamalarında stabil everolimus çukur konsantrasyonları temel almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastaların everolimus tam kan çukur konsantrasyonları, yakından izlenmelidir. Hafif şiddette (Child-Pugh Sınıf A) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, everolimus dozu normalin yaklaşık üçte ikisine düşürülmelidir: Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh B) hastalar için doz normal dozun yaklaşık yarısına, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalar için doz normal dozun üçte birine düşürülmelidir. Daha ileri doz titrasyonu, terapötik ilaç izleme sonuçlarına göre yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). En yakın tablet yitiliğine yuvarlanan azaltılmış dozlar aşağıda verilmiştir:

Tablo 3 Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz düşürülmesi

	Normal hepatik fonksiyon	**Hafif şiddette hepatik yetmezlik (Child-Pugh A)**	**Orta şiddetli hepatik yetmezlik (Child-Pugh B)**	**Şiddetli hepatik yetmezlik (Child-Pugh C)**
Böbrek ve kalp transplantasyonu	0,75 mg *b.i.d.*	0,5 mg *b.i.d.*	0,5 mg *b.i.d.*	0,25 mg *b.i.d.*
Karaciğer transplantasyonu	1 mg *b.i.d.*	0,75 mg *b.i.d.*	0,5 mg *b.i.d.*	0,5 mg *b.i.d.*

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve ergenlerde, Certican'ın renal transplantasyonda kullanılmasını önermek için veri yetersizdir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2) ve pozoloji konusunda bir öneride bulunulamamaktadır. Pediatrik hepatik transplant hastalarında Certican kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon: 65 yaşın üzerindeki hastalarda klinik deneyim sınırlıdır. Verilerin sınırlı olmasına rağmen everolimusun ≥65-70 yaşında olan hastalardaki farmakokinetiğinde, daha genç hastalara kıyasla herhangi bir görünür fark bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Siyah ırka mensup hastalar:

Biyopsi ile ispatlanmış akut red olaylarının insidansı böbrek transplantasyonu hastası siyah ırka mensup hastalarda siyah ırka mensup olmayan hastalardan anlamlı biçimde daha yüksektir.

Kısıtlı bilgiler siyah ırka mensup hastaların, siyah ırka mensup olmayan hastalarda önerilen erişkin dozunda ulaşılan benzer etkinliğe ulaşabilmek için daha yüksek CERTİCAN dozuna gereksinim duyabileceklerini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Halen, siyah ırka mensup hastalarda everolimusun kullanımı için spesifik tavsiyelerde bulunmak için etkililik ve güvenlilik verileri çok limitlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CERTİCAN; everolimusa, sirolumusa veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>İmmünosüpresyon tedavisi</u>

Kalsinörin inhibitörü (KNI) (siklosporin veya takrolimus) yokluğunda CERTİCAN kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. KNI uygulamasına devam edenlere kıyasla KNI uygulamasını bırakan hastalarda akut rejeksiyon açısından artmış bir risk gözlenmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında CERTİCAN; mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinle veya takrolimusla, basiliksimab ile ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmıştır. CERTİCAN'ın bunların dışında kalan diğer immünosüpressiflerle kombinasyon şeklinde kullanılması, yeterince araştırılmamıştır.

CERTİCAN, immünolojik riskin yüksek olduğu hastalarda yeterince araştırılmamıştır.

<u>Timoglobulin indüksiyonu ile kombinasyon</u>

Timoglobulin (tavşan anti-timosit globülini) indüksiyonu ve CERTİCAN / siklosporin / steroid rejimi birlikte kullanılırken kesin dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Kalp nakli olanlarda yapılan bir klinik çalışmada (Çalışma A2310, bkz. Bölüm 5.1), tavşan anti-timosit globülini ile indüksiyon tedavisi gören hasta alt grubunda nakilden sonraki ilk üç ay içinde ölümcül enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyon insidansında bir artış gözlenmiştir.

<u>Ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar</u>

CERTİCAN dahil immünosüpressif ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, fırsatçı enfeksiyonların (bakteri, mantar, viral ve protozoal) gelişme riski artmıştır. Bu durumlar arasında İnsan Polyomavirus Tip 1 (BK) virüsü ile bağlantılı nefropati ve potansiyel olarak ölümcül John Cunningham (JC) virüsü ile bağlantılı progresif çoklu lökoensefalopati (PML) bulunmaktdır. Bu enfeksiyonlar genellikle toplam immünosüpresif yükle bağlantılıdır ve bozulan böbrek fonksiyonu ya da nörolojik semptomların olduğu, immün sistemi baskılanmış hastaların ayırıcı tanısında hekimlerce göz önüne alınması gereken ciddi veya ölümcül durumlara sebep olabilir. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda fatal enfeksiyonlar ve sepsis rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

CERTİCAN ile yapılan klinik çalışmalarda *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pnömonisi ve Sitomegalovirüs (CMV) için, özellikle fırsatçı enfeksiyonlar açısından artmış risk altında olan hastalara transplantasyonu takiben antimikrobiyal profilaksi önerilmiştir.

Karaciğer fonksiyonu bozukluğu

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda tam kandaki everolimus çukur konsantrasyonlarının(C_0) yakın takibi ve everolimus dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Karaciğer bozukluğu olan hastalarda everolimusun yarılanma ömrünün uzaması nedeniyle (bkz. Bölüm 5.2), tedaviye başlandıktan veya doz ayarlamasından sonra kararlı konsantrasyona erişilinceye kadar everolimusun terapötik izlenmesi yapılmalıdır.

Oral CYP3A4 substratları ile etkileşim

CERTİCAN ilaç etkileşimleri potansiyelinden dolayı dar bir terapötik indekse sahip oral yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile kombinasyon halinde alındığında dikkat gösterilmelidir. CERTİCAN dar bir terapötik indekse sahip oral yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile alındığında (örn., pimozid, terfenadin, astemizol, sisaprid, kinidin veya ergot alkaloid türevleri), hasta oral yolla uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilen istenmeyen etkiler açısından (bkz. Bölüm 4.5) takip edilmelidir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile etkileşim

Faydalar, doğabilecek risklerden fazla olmadığı sürece everolimusun, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, ritonavir) veya indükleyicileri (örneğin; rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin) ile birlikte kullanılması önerilmez.

CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörleri everolimusla birlikte kullanıldığında ve bunların kullanılmasına son verildikten sonra, everolimus tam kan çukur konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Lenfomalar ve diğer maligniteler

CERTİCAN dahil immünosüpressif ilaçları kullanan hastalarda, lenfoma ve özellikle deriyi ilgilendiren diğer habis hastalıkların gelişme riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Bu konudaki mutlak risk, belirli bir immünosüpressif ilacın kullanılmasına değil de, bağışıklığın baskı altında kaldığı sürenin uzunluğuna ve bu baskının şiddetine bağlı gözükmektedir. Hastalar, deri neoplazmaları açısından düzenli aralıklarla izlenmeli ve kendilerine ultraviyole ışık ve güneş ışığı altında mümkün olduğunca az kalmaları ve gerekli koruyucu güneş kremlerini kullanmaları önerilmelidir.

Hiperlipidemi

Transplantasyon uygulanan hastalarda CERTİCAN'ın, mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinle veya takrolimusla birlikte kullanılmasına, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde, tedavi gerektirebilen yükselmeler eşlik etmiştir. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalar, hiperlipidemi açısından izlenmeli ve ihtiyaç duyulduğunda lipid düzeylerini düşüren ilaçlara başvurulmalı, gerekli diyet değişiklikleri yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Bu durumda, hiperlipidemisi olan hastalarda CERTİCAN dahil immünosüpessif ilaçlar kullanmaya başlanmadan önce mutlaka bir risk/fayda değerlendirmesi yapılmalıdır. Bunun gibi, ciddi refrakter hiperlipidemisi olan hastalarda CERTİCAN tedavisine devam edilip edilmemesi konusunda yeniden bir risk/fayda değerlendirmesi yapılmalıdır.

HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve/veya fibrat kullanan hastalar, ürünün reçete bilgilerinde belirtilen rabdomiyoliz ve diğer advers olayların gelişme olasılığı açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Anjiyödem

CERTİCAN anjiyödem gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen vakaların büyük kısmında hastaların eşzamanlı ilaç olarak ADE inhibitörleri kullandığı belirlenmiştir.

Everolimus ve kalsinörin inhibitörü ile indüklenen böbrek yetmezliği

Böbrek ve kalp transplantasyonunda, tam doz siklosporinle birlikte uygulanan CERTİCAN böbrekte fonksiyon bozukluğu riskini arttırmaktadır. Böbrekte fonksiyon bozukluğundan kaçınmak için CERTİCAN ile kombinasyon halinde kullanılırken siklosporin dozunun azatılması gerekmektedir. Serum kreatinin düzeyleri yükselen hastalarda, immünosüpressif tedavide gerekli ayarlamalar yapılması ve özellikle de siklosporin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Bir karaciğer nakli çalışmasında, azalmış takrolimus maruziyeti ile birlikte CERTİCAN'ın, CERTİCAN öncesi standart takrolimus maruziyeti ile karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonunu bozmadığı bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonunun bütün hastalarda düzenli aralıklarla izlenmesi önerilir. Böbrek fonksiyonu üzerinde zararlı etkisi olduğu bilinen diğer ilaçlar, CERTİCAN ile birlikte ihtiyatla kullanılmalıdır.

Proteinüri

Transplantasyon alıcılarında kalsinörin inhibitörleri ile birlikte CERTİCAN kullanımı proteinüride artışla ilişkilendirilmiştir. Risk, daha yüksek everolimus kan konsantrasyonları ile artış göstermektedir.

Bir kalsinörin inhibitörünü (KNI) içeren idame immünosüpresif tedavi altındayken, hafif şiddette proteinürisi olan böbrek nakli hastalarında, KNI'nın CERTİCAN ile değiştirilmesi durumunda proteinüride ağırlaşma bildirilmiştir. CERTİCAN'ın bırakılması ve KNI'ya tekrar başlanması durumunda eski duruma geri dönüşüm gözlenmiştir. Bu tip hastalarda KNI'dan CERTİCAN'a geçişin güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

CERTİCAN alan hastalar proteinüri açısından izlenmelidir.

Böbrek greft trombozu

Transplantasyondan sonraki çoğunlukla ilk 30 gün içinde olmak üzere, böbrekte, greft kaybıyla sonuçlanan arteryel ve venöz tromboz riskinde artış bildirilmiştir.

Yara iyileşmesi komplikasyonları

CERTİCAN, diğer mTOR inhibitörleri gibi, daha fazla cerrahi müdahale gerektirebilen yara açılması, sıvı toplanmaları ve yara enfeksiyonu gibi transplantasyon sonrası komplikasyonları arttırarak yara iyileşmesinde bozulmalara neden olabilir. Lenfosel, böbrek nakli alıcılarında en sık bildirilen bu tip bir olaydır ve yüksek vücut kitle indeksi olan hastalarda daha sık görülme eğilimi vardır. Perikard ve plöral efüzyon sıklığı kalp nakli alıcılarında daha yüksektir ve karaciğer nakli alıcılarında, insizyonel fıtıkların sıklığı daha yüksektir.

Trombotik mikroanjiyopati/Trombotik trombositopenik purpura/Hemolitik üremik sendrom

Bir kalsinörin inhibitörü (KNI) ile birlikte eşzamanlı CERTİCAN kullanımı, KNI ile indüklenen trombotik mikroanjiyopati/trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom riskini artırabilir.

Aşılamalar

İmmünosupresanlar aşıya yanıtı etkileyebilir. Everolimus dahil immünosupresanlar ile tedavi sırasında aşılama daha az etkili olabilir. Canlı aşıların kullanımından kaçınılması gerekir.

İnterstisyel akciğer hastalığı/enfeksiyöz olmayan pnömoni

İnfeksiyöz pnömoni ile ilgili semptomları gösteren ancak antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve araştırmalar sonucu semptomların infeksiyöz, neoplastik ve diğer ilaç nedenli olmadığı düşünülen hastalarda interstisyel akciğer hastalığı(İPH) teşhisi göz önünde bulundurulmalıdır. İPH vakaları rapor edilmiştir. Diğer yandan ölümcül vakalar da meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Yeni başlangıçlı diyabet

CERTİCAN'ın nakilden sonra yeni başlangıçlı diyabet riskini arttırdığı gösterilmiştir. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda kan glukoz konsantrasyonları yakından izlenmelidir.

Erkeklerde infertilite

Klinik öncesi toksikoloji çalışmalarında everolimusun spermatogenezi azaltabileceği gösterilmiş olduğundan, erkeklerde infertilite, uzun vadeli CERTİCAN tedavisinin potansiyel bir riski olarak düşünülmelidir.Literatürde mTOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda geri dönüşümlü azoospermi ve oligospermi raporları bulunmaktadır.

Yardımcı maddelere intolerans riski

CERTİCAN tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Everolimus öncelikle karaciğerde CYP3A4 tarafından, az miktarda olmak üzere de bağırsak duvarında metabolize edilir ve çok sayıda ilaç için dışa atma pompası (efflux pompası) ödevini üstlenen P-glikoproteinin bir substratıdır. Bu durumda CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein üzerinde etki gösteren ilaçlar, everolimusun emilimini ve daha sonraki sistemik olarak absorbe olan metabolizmasını etkileyebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitör veya indükleyicileriyle ortak tedavi önerilmez. P-glikoproteinin inhibitörleri, everolimusun bağırsak hücrelerinden akışını azaltabilir ve everolimus kan konsantrasyonlarını arttırabilir. İn vitro koşullarda everolimusun, CYP3A4'ün rekabetçi bir inhibitörü ve CYP2D6'nın karma bir inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Tüm in vivo etkileşim çalışmaları eşlik eden siklosporin olmadan yürütülmüştür.

Tablo 4 Diğer etkin maddelerin everolimus üzerindeki etkileri

Etkileşime göre etkin madde	**Etkileşim – Everolimus EAA/C_{maks} değerindeki değişiklik** **Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık)**	**Eşzamanlı uygulamaya ilişkin öneriler**
***Güçlü* CYP3A4/PgP inhibitörleri**		
Ketokonazol	EAA ↑ 15,3 kat (aralık 11,2-22,5) C_{maks} ↑ 4,1 kat (aralık 2,6-7)	Güçlü CYP3A4/PgP-inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama fayda riske ağır basmadığı sürece önerilmemektedir.
İtrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Araştırılmamıştır. Everolimus konsantrasyonunda büyük bir artış beklenmektedir.	
Telitromisin, klaritromisin		
Nefazodon		
Ritonavir, atanazavir, sakinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
***Orta güçte* CYP3A4/PgP inhibitörleri**		
Eritromisin	EAA ↑ 4,4 kat (aralık 2-12,6) C_{maks} ↑ 2 kat (aralık 0,9-3,5)	CYP3A4/PgP inhibitörleri eşzamanlı kullanıldığında ve bunlar durdurulduktan sonra everolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir. Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri veya PgP inhibitörleri ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılamadığında dikkat gösterilmelidir.
İmatinib	EAA ↑ 3,7 kat C_{maks} ↑ 2,2 kat	
Verapamil	EAA ↑ 3,5 kat (aralık 2,2-6,3) C_{maks} ↑ 2,3 kat (aralık 1,3-3,8)	
Siklosporin oral	EAA ↑ 2,7 kat (aralık 1,5-4,7) C_{maks} ↑ 1,8 kat (aralık 1,3-2,6)	
Flukonazol	Araştırılmamıştır. Artmış maruziyet beklenmektedir.	
Diltiazem, nikardipin		
Dronedaron	Araştırılmamıştır. Artmış maruziyet beklenmektedir.	
Amprenavir, fosamprenavir	Araştırılmamıştır. Artmış maruziyet beklenmektedir.	
Greyfurt suyu veya CYP3A4/PgP'yi etkileyen diğer gıdalar	Araştırılmamıştır. Artmış maruziyet beklenmektedir (etki geniş ölçüde değişkenlik gösterir).	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
Güçlü ve orta güçte CYP3A4 indükleyicileri		
Rifampisin	EAA ↓ %63 (aralık %0-80)	Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile

Etkileşime göre etkin madde	Etkileşim – Everolimus EAA/C_{maks} değerindeki değişiklik Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık)	Eşzamanlı uygulamaya ilişkin öneriler
	C_{maks} ↓ %58 (aralık %10-70)	eşzamanlı uygulama fayda riske ağır basmadığı sürece önerilmemektedir.
Rifabutin	Araştırılmamıştır. Azalmış maruziyet beklenmektedir.	
Karbamazepin	Araştırılmamıştır. Azalmış maruziyet beklenmektedir.	
Fenitoin	Araştırılmamıştır. Azalmış maruziyet beklenmektedir.	
Fenobarbital	Araştırılmamıştır. Azalmış maruziyet beklenmektedir.	CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı kullanıldığında ve bunlar durdurulduktan sonra everolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir.
Efavirenz, nevirapin	Araştırılmamıştır. Azalmış maruziyet beklenmektedir.	CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı kullanıldığında ve bunlar durdurulduktan sonra everolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir.
Sarı kantaron *(Hypericum perforatum)*	Araştırılmamıştır. Maruziyette büyük bir azalma beklenmektedir.	Sarı kantaron içeren preparatlar everolimus ile tedavi sırasında kullanılmamalıdır

Plazma konsantrasyonları everolimus ile değişebilecek ajanlar:

Oktreotid
Everolimusun (günlük 10 mg) depo oktreotid ile eşzamanlı olarak uygulanması oktreotid C_{min} değerini 1,47 kat geometrik ortalama oran (everolimus/plasebo) ile artırmıştır.

Siklosporin
CERTİCAN mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporin kullanan böbrek ve kalp transplant hastalarında siklosporin farmakokinetiği üzerinde küçük bir etkiye sahip bulunmuştur.

Atorvastatin (CYP3A4 substratı) ve pravastatin (PgP substratı)
Sağlıklı gönüllülere atorvastatin veya pravastatin ile birlikte tekli CERTİCAN dozunun uygulanması atorvastatin, pravastatin ve everolimusun farmakokinetiğinin yanında plazmadaki toplam HMG-CoA redüktaz biyoreaktivitesini klinik açından ilgili bir boyutta etkilememiştir. Bununla birlikte, bu bulgular diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine uyarlanamaz. Hastalar, rabdomiyoliz ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin Kısa Ürün Bilgisinde tarif edilen diğer advers olaylar açısından izlenmelidir.

Oral CYP3A4 substratları
İn vitro bulgular temelinde, 10 mg'lık oral günlük dozlardan sonra elde edilen sistemik konsantrasyonlar PgP, CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonu olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Bununla birlikte bağırsakta CYP3A4 ve PgP inhibisyonu göz ardı edilemez. Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir etkileşim çalışması, duyarlı bir CYP3A4 substratı probu olan bir oral midazolam dozunun everolimus ile eşzamanlı olarak uygulanmasının midazolam C_{maks} değerinde %25 artış ve midazolam EAA değerinde %30 artışla sonuçlandığını göstermiştir. Etki muhtemelen intestinal CYP3A4'ün everolimus tarafından inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle everolimus oral yolla eşzamanlı olarak uygulanan CYP3A4 substratlarının biyoeşdeğerliğini etkileyebilir. Bununla birlikte sistemik olarak uygulanan CYP3A4 substratlarının maruziyeti üzerinde klinik açıdan ilgili bir etki beklenmemektedir. Everolimus dar bir terapötik indekse sahip oral yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile birlikte alınırsa (örn., pimozid, terfenadin, astemizol, sisaprid, kinidin veya ergot alkaloid türevleri) hasta oral yolla uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilen istenmeyen etkiler açısından izlenmelidir.

Aşılama:

İmmünosüpressif ilaçlar aşı karşısındaki reaksiyonu etkileyebilir ve CERTİCAN tedavisi sırasındaki aşılanma, daha az etkili olabilir. Canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

İlaç yiyecek içecek etkileşimleri:

Greyfurt suyu:

Greyfurt ve greyfurt suyu, sitokrom P450 ve P-glikoprotein aktivitelerini etkilediğinden, tüketiminden kaçınılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara, CERTİCAN tedavisi sırasında ve bu tedavinin durdurulmasını izleyen sekizinci haftanın sonuna kadar, etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

CERTİCAN'ın, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar embriyo / fetotoksisite dahil olmak üzere üreme toksisitesi etkilerini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Potansiyel yarar, fetus için potansiyel riskten daha ağır basmadıkça, CERTİCAN hamile kadınlara verilmemelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, CERTİCAN alırken ve tedavi durdurulduktan 8 hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları önerilmelidir.

Laktasyon dönemi

Everolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun ve/veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir. CERTİCAN kullanan kadınlar bu nedenle, bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

mTOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda geri dönüşümlü azospermi ve oligospermiye dair literatür raporları mevcuttur . Bölüm 4.4, 4.8 ve Bölüm 5.3). Everolimusun kadın ve erkek hastalarda infertiliteye neden olma potansiyeli bilinmemektedir, ancak erkeklerde infertilite ve sekonder amenore gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Everolimusun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı, yetişkin transplant alıcılarındaki kalsinörin inhibitörleri (CNI) ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde Certican'ı araştıran çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalarda rapor edilen 12 aylık olayların analizinin sonucundan türetilmiştir. Denemelerden ikisi hariç (böbrek nakli sırasında) Certican olmayan CNI tabanlı standart terapi kollarını içermektedir. Siklosporin ile kombine halde CERTİCAN, toplam 2497 hastayı (CERTİCAN kullanmayan kontrol gruplarını da içeren iki çalışma dahil) kapsayan böbrek nakli alıcıları üzerinde gerçekleştirilen beş çalışmada ve 1531 hastayı kapsayan kalp nakli alıcıları üzerinde gerçekleştirilen üç çalışmada incelenmiştir (tedavi amaçlı popülasyonlar, bkz. Bölüm 5.1).

Takrolimus ile kombine halde CERTİCAN, 719 karaciğer nakli alıcısını kapsayan bir çalışmada incelenmiştir (tedavi amaçlı popülasyonlar, bkz. Bölüm 5.1).

En yaygın olaylar: enfeksiyonlar, anemi, hiperlipidemi, yeni başlangıçlı diyabet, uykusuzluk, baş ağrısı, hipertansiyon, öksürük, kabızlık, bulantı, periferik ödem, bozulmuş iyileşme (plevral ve perikardiyal efüzyon dahil).

Advers olayların ortaya çıkması, immünosüpressif tedavinin derecesine ve süresine bağlı olabilir. CERTİCAN'ın siklosporin ile kombine kullanıldığı çalışmalarda, CERTİCAN tam doz mikroemülsiyon şeklindeki siklosporin ile kombine kullanıldığında serum kreatinin düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla yükseldiği görülmüştür. Advers olayların genel insidansı, mikroemülsiyon için düşük doz siklosporin ile daha düşük olmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Serum kreatin düzeylerinin yükselmesi dışında, düşük doz siklosporinin kullanıldığı çalışmalarda CERTİCAN'ın güvenlilik profili; advers olayların genel insidansı azaltılmış siklosporin dozunda daha düşük olmasına rağmen, diğer faz III çalışmalarında görülen ve tam doz olarak siklosporinin kullanıldığı 3 öncü çalışmada daha önce anlatıldığı gibi şekillenmiştir.

Kontrol gruplarına yer vererek yapılan ve diğer immünosüpresanlarla kombinasyon halinde CERTİCAN uygulanan toplam 3256 hastanın en az 1 yıl boyunca izlendiği klinik çalışmalarda, hastaların toplam %3,1'inde maligniteler gelişmiştir; bu hastaların %1.0'i deri maligniteleri ve %0,6'sı lenfoma veya lenfoproliferatif hastalık geliştirmiştir.

CERTİCAN da dahil olmak üzere rapamisin ve türevleri alan hastalarda, bazıları ölümcül olan akciğer intraparenkimal inflamasyonu (pnömoni) ve/veya enfeksiyöz olmayan etiyolojinin fibrozisi olan interstisyel akciğer hastalığı vakaları ortaya çıkmıştır. Çoğunlukla, durum CERTİCAN'ın kesilmesinden ve/veya glukokortikoidlerin eklenmesinden sonra çözülür. Ancak ölümcül vakalar da ortaya çıkmıştır.

Aşağıda faz III klinik çalışmalarda görülen, CERTİCAN ile ilişkisi olası ya da mümkün olan advers ilaç reaksiyonları gösterilmektedir. Aksi belirtilmediği takdirde bu bozukluklar, CERTİCAN ile tedavi edilmiş hastaları CERTİCAN dışı, standart tedavi rejimleriyle karşılaştıran faz III çalışmalarda artmış bir insidansla veya olayın böbrek ve kalp nakli çalışmalarında karşılaştırmalı MPA(Mikofenolik asit) 'nın bilinen bir advers reaksiyonu olması durumunda aynı insidansla tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Aksi belirtilmediği takdirde, advers reaksiyon profili tüm nakil endikasyonlarında nispeten tutarlıdır. Bu, MedDRA standart organ sınıflarına göre derlenmiştir:

Advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre şöyle sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥.1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar (Virüs, bakteri ve mantar enfeksiyonları), alt solunum yolu ve akciğer enfeksiyonları (pnömoni dahil)[1], üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu[2]

Yaygın: Sepsis, yara enfeksiyonu.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: Malign veya belirtilmemiş tümörler, malign veya belirtilmemiş deri neoplazmları

Yaygın olmayan: Lenfomalar / Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi/eritropeni, lökopeni, trombositopeni[1]

Yaygın: Pansitopeni, trombotik mikroanjiyopatiler (trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom dahil)

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Erkeklerde hipogonadizm (testosteron düzeylerinde azalma, FSH ve LH düzeylerinde artma)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserit artışı), yeni başlangıçlı diyabet, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Perikardiyal efüzyon[3]

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon, venöz tromboembolik olaylar

Yaygın: Burun kanaması, lenfosel[4], renal greft trombozu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Plevral efüzyon[1], öksürük[1], dispne[1]

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı[5]

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı

Yaygın: Pankreatit, stomatit/ağızda ülserasyon, orofaringeal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Enfeksiyöz olmayan hepatit, sarılık

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Anjiyoödem[6], akne, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri[2], renal tübüler nekroz[7]

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektil fonksiyon bozukluğu, menstrual bozukluk (amenore ve menoraji dahil)
Yaygın olmayan: Yumurtalık kisti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağrı, yüksek ateş, periferal ödem, yara iyileşmesinde bozulma

Yaygın: İnsizyonel fıtık

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Hepatik enzim anormallikleri[8]

[1] Böbrek ve karaciğer transplantasyonunda yaygın
[2] Kalp ve karaciğer transplantasyonunda yaygın
[3] Kardiyak transplantasyonda
[4] Renal ve kardiyak transplantasyon
[5] İnterstisyel akciğer hastalığı için Standardize MedDRA Sorgusu (SMQ) bazlı tarama, yukarıda sunulduğu üzere İnterstisyel akciğer hastalığı sıklığını göstermiştir. Bu kapsamlı tarama aynı zamanda enfeksiyonlar gibi ilgili olayların neden olduğu vakaları da içermiştir. Burada sunulan sıklık kategorisi bilinen vakalarda tıbbi inceleme sonrasında hazırlanmıştır.
[6] Başlıca eşzamanlı ADE inhibitörlerini kullanan hastalarda
[7] Renal transplantasyonda
[8] Artmış AST, ALT, γGT.

Pazarlama sonrası spontan raporlardan advers ilaç reaksiyonları

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla CERTİCAN ile pazarlama sonrası deneyimler sonrası belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün değildir ve bu nedenle bilinmiyor olarak sınıflandırılırlar. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sunulur.

Spontan raporlar ve literatürde bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Demir eksikliği

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Lökositoklastik vaskülit, lenfödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Pulmoner alveolar proteinozis

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Eritrodermi

Pediatrik popülasyon

Çocuklarda ve adölesanlardaki güvenlilik bilgileri, renal pediatrik transplant hastalarında 12 aylık ve hepatik pediatrik transplant hastalarında 24 aylık verilere dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda everolimus, düşük bir akut toksik potansiyel sergilemiştir. Sıçanlarda ya da farelerde test sınırı olan günde 2000 mg/kg tek doz everolimus verilmesi, ölüme ya da şiddetli toksisiteye yol açmamıştır.

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili yayınlar son derece sınırlıdır; 2 yaşındaki bir çocuğun kaza sonucu 1,5 mg everolimus almasını takiben herhangi bir advers olayın gelişmediği bir vaka olmuştur. Transplantasyon geçirmiş hastalarda 25 miligrama varabilen tek dozlarda, kabul edilebilir akut tolerabilite gözlenmiştir.

Doz aşımı görülen bütün hastalarda genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immunosupressif ilaçlar

ATC kodu: L04AH02

Etki mekanizması:

Proliferasyon sinyal inhibitörü olan everolimus, kemirgenlerdeki ve insan-dışı primatlardaki allotransplantasyon modellerinde allogreft reddini önler. İmmünosüpressif etkisini, T-hücresine spesifik interlökinler (IL-2 ve IL-15) tarafından yönlendirilen, antijen etkisiyle aktive edilen T hücrelerinin çoğalmasını ve dolayısıyla da klonlanmasını inhibe ederek gösterir. Everolimus, söz konusu T hücresi büyüme faktörlerinin kendi reseptörlerine bağlanmasıyla harekete geçen ve normal olarak hücre çoğalmasına neden olan bir hücre-içi sinyal yolunu inhibe etmektedir. Bu sinyalin everolimus tarafından bloke edilmesi, T hücresi proliferasyonunun, hücre siklusunun G_1 evresinde durmasıyla sonuçlanır.

Everolimus, moleküler düzeyde, sitoplazmadaki FKBP-12 proteiniyle kompleks oluşturur. Everolimusun varlığında p70 S6 kinaz adlı enzimin büyüme faktörlerinin uyarması sonucu fosforillenmesi inhibe olur. Söz konusu enzimin fosforillenmesi, m-TOR olarak da adlandırılan FRAP adındaki proteinin denetimi altında olduğundan bu bulgu; everolimus + FKBP-12 kompleksinin, FRAP adındaki proteine bağlanarak bunun fonksiyonunu engellediği izlenimini vermektedir. FRAP; hücre metabolizmasını büyümesini ve çoğalmasını yöneten, son derece önemli bir proteindir; FRAP fonksiyonunun engellenmesi, hücre siklusunun everolimus tarafından inhibisyonunu açıklar.

Böylece everolimus, siklosporinden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Everolimus + siklosporin kombinasyonu, klinik öncesi allotransplantasyon modellerinde, her iki ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla daha etkili olmuştur.

Everolimus, yalnızca T hücreleri üzerinde etkili değildir. Hematopoetik hücrelerle hematopoetik olmayan hücrelerin, örneğin damarlardaki düz kas hücrelerinin büyüme faktörleriyle uyarılan genel proliferasyonuna engel olur. Damarlardaki düz kas hücrelerinin büyüme faktörleri tarafından uyarılan ve endotel hücrelerinin hasar görmesiyle başlayan proliferasyonu, neointima oluşumuna yol açar ve kronik red patogenezinde anahtar rolünü oynar. Everolimus ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda sıçanlardaki aort allotransplantasyon modelinde neointima formasyonunun inhibisyonu görülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Böbrek transplantasyonu

Günde 1,5 ve 3 miligramlık sabit dozlarda verilen CERTİCAN, mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinin ve kortikosteroidlerin standart dozları ile kombinasyon halinde, iki *de novo* faz III böbrek transplantasyonu çalışmasında (B201 ve B251) araştırılmıştır. Günde iki kez 1 g mikofenolat mofetil (MMF) karşılaştırma ürünü olarak kullanılmıştır. Eş birincil sonlanım noktaları 6 ayda etkililik başarısızlığı (biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon, greft kaybı, ölüm ya da takip kaybı) ve 12 ayda greft kaybı, ölüm ya da takip kaybı olmuştur. CERTİCAN bu çalışmalarda genel anlamda MMF ile eşit etkililikte bulunmuştur. B201 çalışmasında 6 ayda biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon insidansı CERTİCAN 1,5 mg/gün, CERTİCAN 3 mg/gün ve MMF grupları için sırasıyla %21,6, %18,2 ve %23,5 bulunmuştur. B251 çalışmasında insidanslar CERTİCAN 1,5 mg/gün, CERTİCAN 3 mg/gün ve MMF grupları için sırasıyla %17,1, %20 ve %23,5 olmuştur.

Serum kreatinin düzeyinde yükselmenin eşlik ettiği azalmış allogreft fonksiyonu, MMF hastaları ile karşılaştırıldığında CERTİCAN'ı tam doz mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporin ile birlikte alan gönüllüler arasında daha sık gözlenmiştir. Bu etki, CERTİCAN'ın siklosporin nefrotoksisitesini artırdığını düşündürmektedir. İlaç konsantrasyon-farmakodinamik analizi, böbrek fonksiyonunun siklosporine azalmış maruziyetten etkilenmediğini, diğer yandan kanda çukur everolimus konsantrasyonları 3 ng/mL'nin üzerinde tutulduğu sürece etkililiğinin korunduğunu göstermiştir. Bu kavram sonradan, siklosporine azalmış maruziyet ile kombinasyon halinde CERTİCAN 1,5 mg ve 3 mg/gün (başlangıç doz uygulaması; sonraki dozlar ≥3 ng/mL hedef çukur konsantrasyonuna dayanmıştır) tedavisinin etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği iki ek Faz III çalışmada doğrulanmıştır (sırasıyla 237 ve 256 hastanın yer aldığı A2306 ve A2307). Her iki çalışmada da böbrek fonksiyonu, etkililik kaybı olmadan korunmuştur. Ancak bu çalışmalarda CERTİCAN'sız bir karşılaştırma kolu yer almamıştır. 833 *de novo* böbrek transplantasyonu alıcısının iki farkli CERTİCAN dozuyla kombine edilmiş azaltılmış doz siklosporin veya standart doz siklosporin + bir sodyum mikofenolat (MPA) rejimlerinden birine randomize edildiği ve 12 ay süreyle tedavi edildiği bir faz III, çok merkezli, randomize, açık etiketli, kontrollü bir çalışma (A2309) tamamlanmıştır. Tüm hastalar transplantasyon öncesinde ve transplantasyon sonrasında 4. günde basiliksimab ile indüksiyon tedavisi görmüştür.

İki CERTİCAN grubunda başlangıç dozajları günde iki kez verilen 1,5 mg/gün ve 3 mg olup bu dozajlar daha sonra sırasıyla 3-8 ng/mL ve 6-12 ng/mL olan hedef kan çukur everolimus konsantrasyonları korunacak biçimde modifiye edilmiştir. Sodyum mikofenolat dozajı 1,44 g/gün şeklinde olmuştur. Siklosporin dozajları, Tablo 5'de gösterilen hedef kan çukur konsantrasyon sürdürülecek biçimde uyarlanmıştır. Everolimus ve siklosporinin (C_0 ve C2) kan konsantrasyonları için gerçekte ölçülen değerler Tablo 6'da gösterilmektedir.

Daha yüksek dozajdaki CERTİCAN rejimi, daha düşük dozajdaki rejim kadar etkili olsa da genel güvenlilik daha kötü olmuştur ve bu nedenle daha yüksek dozaj rejimi önerilmemektedir. CERTİCAN'ın daha düşük dozaj rejimi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Tablo 5 Çalışma A2309: Hedef siklosporin kan çukur konsantrasyon aralıkları

Hedef siklosporin C_0 (ng/mL)	**Ay 1**	**Ay 2-3**	**Ay 4-5**	**Ay 6-12**
CERTİCAN grupları	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA grubu	200-300	100-250	100-250	100-250

Tablo 6 Çalışma A2309: Siklosporin ve everolimusun ölçülen çukur kan konsantrasyonları

Çukur konsantrasyonlar (ng/mL)	**CERTİCAN grupları** (düşük doz siklosporin)				**MPA** (standart siklosporin)	
	CERTİCAN 1,5 mg		**CERTİCAN 3 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Siklosporin	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*
Gün 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Ay 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Ay 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Ay 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Ay 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Ay 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(Hedef C_o 3-8)		(Hedef C_o 6-12)		-	
Gün 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Ay 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Ay 3	6 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Ay 6	5,3 ± 1,9		8 ± 3,1		-	
Ay 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Ay 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Sayılar, ölçülen değerlerin ortalama ± SS'si olup C_0 = çukur konsantrasyonu, C2 = dozdan 2 saat sonraki değeri göstermektedir.

Birincil etkililik sonlanım noktası, birleşik bir başarısızlık değişkeni olmuştur (biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon, greft kaybı, ölüm ve takip kaybı). Sonuç, Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7 Çalışma A2309: 6 ve 12. aylarda birleşik ve ayrı etkililik sonlanım noktaları (ITT popülasyonunda insidans)

	CERTİCAN 1,5 mg N=277 % (n)		**CERTİCAN 3 mg N=279 % (n)**		**MPA 1,44 g N=277 % (n)**	
	6 ay	**12 ay**	**6 ay**	**12 ay**	**6 ay**	**12 ay**
Birleşik sonlanım noktası (1^0 kriteri)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
Fark % *(CERTİCAN - MPA)* %95 GA	%0,4 (-6,2, 6,9)	%1,1 (-6,1, 8,3)	-%1,9 (-8,3, 4,4)	-%2,7 (-9,7, 4,3)	- -	- -
Ayrı sonlanım noktaları (2^0 kriterleri)						

Tedavi edilen BKAR	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17** (47)
Greft kaybı	**4** (11)	**4,3** (12)	**3,9** (11)	**4,7** (13)	**2,9** (8)	**3,2** (9)
Ölüm	**2,2** (6)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)	**1,1** (3)	**2,2** (6)
Takip kaybı	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Kombine sonlanım noktaları (2^0 kriterleri)						
Greft kaybı / Ölüm	**5,8** (16)	**6,5** (18)	**5,7** (16)	**7,5** (21)	**4** (11)	**5,4** (15)
Greft kaybı / Ölüm / Takip kaybı	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

1^0 = birincil, 2^0 = ikincil, GA = güven aralığı, eşit etkililik marjı %10 olmuştur.

Birleşik sonlanım noktası: tedavi edilmiş ve biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon (BKAR), greft kaybı, ölüm veya takip kaybı (FU)

Böbrek fonksiyonunda, MDRD formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ile gösterilen değişiklikler Tablo 8'de gösterilmektedir.

Proteinüri, planlanan vizitlerde idrar proteini/kreatininin spot analizi ile değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 9). Başta 8 ng/mL üzeri C_{min} değerlerinde olmak üzere proteinüri düzeylerini everolimus çukur konsantrasyonlarına ilişkilendiren bir konsantrasyon etkisi gösterilmiştir.

MPA grubuna kıyasla önerilen (daha düşük dozaj) CERTİCAN rejimi ile daha sık bildirilen advers olaylar Bölüm 4.8'de gösterilmektedir. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda daha düşük sıklıkta viral enfeksiyonlar bildirilmiş olup bu durum temelde CMV enfeksiyonu (%0,7 karşısında %5,95) ve BK virüsü enfeksiyonu (%1,5 karşısında %4,8) için daha düşük olan bildirim oranlarından kaynaklanmıştır.

Tablo 8 Çalışma A2309: 12 ayda böbrek fonksiyonu (MDRD ile hesaplanan GFR) (ITT popülasyonu)

	CERTİCAN 1,5 mg N=277	**CERTİCAN 3 mg N=279**	**MPA 1,44 g N=277**
12 aylık ortalama GFR (mL/dk/1,73 m2)	54,6	51,3	52,2
	2,37	-0,89	-
Ortalamadaki fark (everolimus - MPA) %95 GA	(-1,7, 6,4)	(-5, 3,2)	-

12 aylık GFR için eksik değer imputasyonu: greft kaybı = 0; ölüm veya böbrek fonksiyonu

için takip kaybı = LOCF1 (ileri taşınan en son gözlem yaklaşımı 1: Tedavi Sonu (12. aya kadar)).

MDRD: Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu

Tablo 9 Çalışma A2309: İdrar proteini: kreatinin oranı

		Proteinüri kategorisi (mg/mmol)			
	Tedavi	**normal%**(n) (<3,39)	**hafif%**(n) (3,39-<33,9)	**sub-nefrotik%** (n) (33,9-<339)	**nefrotik%**(n) (>339)
Ay 12 (TED)	CERTİCAN 1,5 mg	**0,4** (1)	**64,2** (174)	**32,5** (88)	**3** (8)
	CERTİCAN 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: Tedavi sonlanım noktası (12. aydaki değer veya ileri taşınan son gözlem)

Kalp transplantasyonu

Faz III kalp çalışmasında (B253), mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinin ve kortikosteroidlerin standart dozları ile kombinasyon halindeki gerek CERTİCAN 1,5 mg/gün gerekse CERTİCAN 3 mg/gün, azatioprin (AZA) 1-3 mg/kg/gün ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Birincil sonlanım noktası, ≥ISHLT derece 3A akut rejeksiyon, hemodinamik sorunların eşlik ettiği akut rejeksiyon, greft kaybı, hasta ölümü veya takip kaybı insidansından oluşan (6, 12 ve 24 aylarda) bir bileşik sonlanım noktası olmuştur. 6, 12 ve 24. aylarda CERTİCAN her iki dozda AZA'dan daha üstün bulunmuştur. 6. ayda ≥ISHLT derece 3A biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon insidansı 1,5 mg/gün grubu için %27,8, 3 mg/gün grubu için %19 ve AZA grubu için %41,6 olmuştur (kontrol karşısında 1,5 mg için p = 0,003, kontrol karşısında 3 mg için <0,001 3 mg).

Çalışma popülasyonunun bir alt kümesinden elde edilen koroner arter intravasküler ultrason verilerine dayanılarak, her iki CERTİCAN dozu da, uzun vadede greft kaybının önemli bir risk faktörü olan allogreft vaskülopatinin (otomatik bir geri çekilme sekansının en az bir eşli diliminde, maksimum intimal kalınlıkta başlangıca göre ≥ 0,5 mm artış şeklinde tanımlı) önlenmesinde AZA'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha etkili olmuştur.

AZA hastaları ile karşılaştırıldığında tam doz mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinin ile kombinasyon halinde CERTİCAN kullanan gönüllüler arasında serum kreatinin yükselmesi daha sık gözlenmiştir. Bu sonuçlar CERTİCAN'ın, siklosporinin indüklediği nefrotoksisiteyi artırdığına işaret etmiştir.

Çalışma A2411, *de novo* kalp transplantasyonu hastalarında siklosporinin mikroemülsiyonu ve kortikosteroidlerin azaltılmış dozları ile kombinasyon halinde

CERTİCAN'ı mikofenolik mofetil (MMF) ve siklosporinin mikroemülsiyonu ve kortikosteroidlerin standart dozları ile karşılaştıran randomize, 12 aylık, açık etiketli bir çalışmadır. CERTİCAN 1,5 mg/gün dozunda başlatılmış ve bu doz, 3-8 ng/mL hedef kan everolimus çukur konsantrasyonları sürdürülecek biçimde ayarlanmıştır. MMF dozajı günde iki kez 1500 mg'da başlatılmıştır. Siklosporin mikroemülsiyonu dozları aşağıdaki hedef çukur konsantrasyonlarına ayarlanmıştır (ng/mL):

Tablo 10 Aya göre hedef siklosporin çukur konsantrasyonları

Hedef siklosporin C_0	Ay 1	Ay 2	Ay 3-4	Ay 5-6	Ay 7-12
CERTİCAN grubu	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF grubu	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Gerçekte ölçülen kan konsantrasyonları Tablo **11**'de gösterilmektedir.

Tablo 11 Çalışma A2411: CsA kan konsantrasyonları için özet istatistik* (ortalama ± SS)

	CERTİCAN grubu (N=91)	**MMF grubu (N=83)**
Vizit	**C_0**	**C_0**
Gün 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Ay 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Ay 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Ay 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Ay 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Ay 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*: tam kan çukur konsantrasyonları (C_0)

Böbrek fonksiyonundaki değişiklikler Tablo **12**'de gösterilmektedir. Etkililik sonucu Tablo **13**'te gösterilmektedir.

Tablo 12 Çalışma A2411: Çalışma sırasında kreatinin klirensinde değişiklikler (eşli değerleri olan hastalar)

		Tahmini kreatinin klirensi **(Cockcroft-Gault)* mL/mn**		
		Başlangıç Ortalama (±SS)	Zaman noktasında değer Ortalama (±SS)	Gruplar arasındaki fark Ortalama (%95 GA)
Ay 1	CERTİCAN (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3 (-18,1, 3,4)

	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36)	
Ay 6	CERTİCAN (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5 (-13,6, 2,9)
	MMF (n=72)	76 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	
Ay 12	CERTİCAN (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8 (-11,2, 7,5)
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30)	

* hem başlangıç hem de vizit değerleri olan hastaları içerir

Tablo 13 Çalışma A2411: Etkililik olayı oranları (ITT popülasyonunda insidans)

Etkililik sonlanım noktası	**CERTİCAN n=92**	**MMF n=84**	**Olay oranlarındaki fark ortalama (%95 GA)**
6 ayda			
Biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon ≥ ISHLT derece 3A	18 (%19,6)	23 (%27,4)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Birleşik etkililik başarısızlığı *	26 (%28,3)	31 (%36,9)	-8,6 (-22,5, 5,2)
12 ayda			
Biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon ≥ ISHLT derece 3A	21 (%22,8)	25 (%29,8)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Birleşik etkililik başarısızlığı*	30 (%32,6)	35 (%41,7)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Ölüm veya greft kaybı/ transplantasyon tekrarı	10 (%10,9)	10 (%11,9)	-

* Birleşik etkililik başarısızlığı: şunlardan herhangi biri ≥ derece 3A akut rejeksiyon, hemodinamik sorunun eşlik ettiği akut rejeksiyon, greft kaybı, ölüm veya takip kaybı.

Çalışma A2310, 24 ay süreyle standart bir mikofenolat mofetil (MMF)/siklosporin rejimi karşısında iki CERTİCAN /azaltılmış doz siklosporin rejimi karşılaştıran bir Faz III, çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışmadır. İndüksiyon tedavisi kullanımı merkeze özgü olmuştur (indüksiyon yok veya basiliksimab veya timoglobulin). Tüm hastalara kortikosteroidler verilmiştir.

CERTİCAN gruplarında başlangıç dozları 1,5 mg/gün ve 3 mg/gün şeklide olup sırasıyla 3-8 ng/mL ve 6-12 ng/mL hedef kan çukur everolimus konsantrasyonlarına ayarlanmıştır. MMF dozu 3 g/gün olmuştur. Siklosporin dozajlarıyla, çalışma A2411'deki ile aynı kan çukur konsantrasyonu hedeflenmiştir. Everolimus ve siklosporinin kan konsantrasyonları Tablo **14**'da gösterilmektedir.

Deneysel, daha yüksek dozajdaki CERTİCAN tedavisi koluna gönüllü alımı, randomizasyondan sonraki ilk 90 gün içinde meydana gelen enfeksiyon ve kardiyovasküler bozukluklara bağlı yüksek fatalite oranı nedeniyle erkenden durdurulmuştur.

Tablo 14 Çalışma A2310: Siklosporin (CsA) ve everolimusun ölçülen çukur kan konsantrasyonları

Vizit penceresi	**CERTİCAN 1,5 mg/azaltılmış doz CsA N=279**		**MMF 3 g/standart doz CsA N=268**
	everolimus (C_0 ng/mL)	siklosporin (C_0 ng/mL)	
Gün 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Ay 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Ay 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Ay 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Ay 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Ay 12	5,4 (2)	102 (48)	167 (66)

Sayılar, C_0=çukur konsantrasyonu için ölçülen değerlerin ortalamasıdır (standart sapma)

12 aydaki etkililik sonucu Tablo **15**'de gösterilmektedir.

Tablo 15 Çalışma A2310: Tedavi grubuna göre etkililik sonlanım noktalarının insidans oranları (ITT popülasyonu – 12 ay analizi)

	CERTİCAN 1,5 mg N=279	**MMF N=271**
Etkililik sonlanım noktaları	n (%)	n (%)
Birincil: Birleşik etkililik başarısızlığı	99 (35,1)	91 (33,6)
- HDC ile ilişkili AR	11 (3,9)	7 (2,6)
- ISHLT derece ≥ 3A BKAR	63 (22,3)	67 (24,7)
- Ölüm	22 (7,8)	13 (4,8)
- Greft kaybı/ transplantasyon tekrarı	4 (1,4)	5 (1,8)
- Takip kaybı	9 (3,2)	10 (3,7)

Birleşik etkililik başarısızlığı: ISHLT derece ≥ 3A biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon (BKAR) epizotları, hemodinamik sorun (HDC) ile ilişkili akut rejeksiyon (AR), greft kaybı/transplantasyon tekrarı, ölüm, veya takip kaybı.

MMF koluna göre CERTİCAN kolundaki daha yüksek fatalite oranı temelde, timoglobulin indüksiyon tedavisi alan CERTİCAN hastaları arasında ilk üç aydaki daha yüksek enfeksiyona bağlı fatalite oranının bir sonucudur. Timoglobulin alt grubu dahilinde fatalitelerdeki dengesizlik özellikle transplantasyon öncesinde hastaneye yatırılan hastalar arasında ve son ventrikül destek cihazlarıyla belirgin olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Çalışma A2310 süresince MDRD formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ile değerlendirilen böbrek fonksiyonu, 12. ayda everolimus 1,5 mg grubu için 5,5 mL/dk/1,73 m^2 (%97,5 GA -10,9, -0,2) daha düşük olmuştur.

Bu farklılık ağırlıklı olarak, CERTİCAN alan hastalar ve kontrol koluna randomize edilen

hastalarda çalışma periyodu boyunca ortalama siklosporin konsantrasyonlarının benzer olduğu merkezlerde gözlenmiştir. Bu bulgu, Tablo **16**'de gösterildiği gibi, everolimus ile kombine edildiğinde siklosporin konsantrasyonlarını azaltmanın öneminin altını çizmektedir (ayrıca bkz. bölüm 4.2):

Tablo 16 Aya göre hedef siklosporin çukur konsantrasyonları

Hedef siklosporin C_0	Ay 1	Ay 2	Ay 3-4	Ay 5-6	Ay 7-12
CERTİCAN grubu	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF grubu	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Ayrıca bu farklılığa büyük oranda, hastaların halen stabil olmayan bir hemodinamik durumda olduğu, transplantasyondan sonraki ilk bir ayda gelişen farklılık yön vermiş olup böbrek fonksiyonu analizini zorlaştırmıştır. Sonrasında, 1. aydan 12. aya ortalama GFR'deki düşüş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında everolimus grubunda anlamlı ölçüde daha küçük olmuştur (-6,4 karşısında -13,7 mL/dk, p=0,002).

Spot idrar örneklerinde ölçülen idrar proteini: kreatinin düzeyleri şeklinde ölçülen proteinüri, CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek olma eğiliminde olmuştur. MMF hastaları (%8,6) ile karşılaştırıldığında CERTİCAN alan hastaların %22'sinde sub-nefrotik değerler gözlenmiştir. Tedavi gruplarının her birinde 2 hastayı yansıtan nefrotik düzeyler de bildirilmiştir (%0,8) (bkz. bölüm 4.4).

Çalışma A2310'da everolimus 1,5 mg grubu için advers reaksiyonlar, Bölüm 4.8'de sunulan advers ilaç reaksiyonları ile uyumludur. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda, MMF ile karşılaştırıldığında CMV enfeksiyonu için daha düşük bir bildirim oranından kaynaklanan daha düşük oranda viral enfeksiyonlar bildirilmiştir (%7,2'ye karşı %19,4).

Karaciğer transplantasyonu

Faz III erişkin karaciğer transplantasyonu çalışmasında (H2304) hastalara daha düşük maruziyette takrolimus ve ilk CERTİCAN dozu transplantasyondan 4 hafta sonra olmak üzere günde iki kez CERTİCAN 1 mg uygulanmış ve standart maruziyette takrolimus ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. CERTİCAN dozları, CERTİCAN + azaltılmış takrolimus kolu için 3-8 ng/mL arası olan hedef kan everolimus çukur konsantrasyonları sürdürülecek biçimde ayarlanmıştır. Takrolimus dozları sonradan CERTİCAN + azaltılmış takrolimus kolunda 12. ay sırasında 3-5 ng/mL hedef çukur konsantrasyonları elde edilecek şekilde ayarlanmıştır.

H2304'te çalışma katılımcılarının sadece %2,6'sı siyahtır ve dolayısıyla bu çalışma bu popülasyon hakkında sadece sınırlı etkililik ve güvenlilik verileri sağlamaktadır (bkz. bölüm 4.2).

Genel olarak 12 ay analizinde birleşik sonlanım noktası (tBKAR, greft kaybı veya ölüm) insidansı, takrolimus kontrol kolu (%9,7) ile karşılaştırıldığında CERTİCAN + azaltılmış takrolimus kolunda daha düşük bulunmuştur (%6,7) ve 24. ayda da tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (bkz. Tablo **17**).

Birleşik sonlanım noktasının ayrı öğelerinin sonuçları Tablo **18**'de gösterilmektedir.

Tablo 17 Çalışma H2304: Birincil etkililik sonlanım noktalarının Kaplan-Meier insidans oranları için tedavi grupları arasında karşılaştırma (ITT popülasyonu – 12 ve 24 ay analizi)

	EVR + Azaltılmış TAC N=245		**TAC kontrol N=243**	
	12 ay	**24 ay**	**12 ay**	**24 ay**
Randomizasyondan Ay 24/12'ye kadar birleşik etkililik başarısızlıklarının sayısı (tBKAR, greft kaybı veya ölüm)	16	24	23	29
Ay 24/12'de birleşik etkililik başarısızlığı (tBKAR*, greft kaybı veya ölüm) insidans oranı için KM tahmini	%6,7	%10,3	%9,7	%12,5
KM tahminlerindeki farklılık (kontrol karşısında)	-%3	%2,2		
Fark için %97,5 GA	(-%8,7, %2,6)	(-%8,8, %4,4)		
P değeri Z-testi (EVR+ Azaltılmış TAC - Kontrol= 0) (Farksızlık testi)	0,230	0,452		
P değeri Z-testi (EVR+ Azaltılmış TAC - Kontrol ≥0,12) (Eşit etkililik testi)	<0,001	<0,001		

*tBKAR = tedavi edilmiş ve biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon

Tablo 18 Çalışma H2304: İkincil etkililik sonlanım noktalarının insidans oranları için tedavi grupları arasında karşılaştırma (ITT popülasyonu – 12 ve 24 ay analizi)

Etkililik sonlanım noktaları	**EVR/Azaltılmış TAC N=245 n (%)**	**TAC kontrol N=243 n (%)**	**Risk farkı (%95 GA)**	**P değeri***
Greft kaybı				
12 ay	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 ay	9 (3,9)	7 (3,2)	%0,8 (-3,2, 4,7)	0,661
Ölüm				
12 ay	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 ay	12 (5,2)	10 (4,4)	%0,8 (-3,7, 5,2)	0,701
BKAR1				
12 ay	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2)	0,0052
24 ay	14 (6,1)	30 (13,3)	-%7,2 (-13,5, -0,9)	0,01
tBKAR2				
12 ay	7 (2,9)	17 (7)	-4,1 (-8, -0,3)	0,0345

24 ay	11 (4,8)	18 (7,7)	-%2,9 (-7,9, 2,2)	0,203

1. BKAR = biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon; 2. tBKAR = tedavi edilmiş ve biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon
*Tüm p değerleri iki yönlü test içindir ve 0,05 anlamlılık düzeyi ile karşılaştırılmıştır.

Randomizasyon zamanından (30. gün) 12 ve 24. aya kadar eGFR (MDRD4) [mL/dk/1,73 m^2] değişimi bakımından tedavi grupları arasındaki karşılaştırma, CERTİCAN + azaltılmış takrolimus kolu için daha üstün böbrek fonksiyonu göstermiştir (bkz. Tablo **19**).

Tablo 19 Çalışma H2304: 12. ayda tedavi gruplarının eGFR (MDRD 4) bakımından karşılaştırılması (ITT popülasyonu – 12 ve 24- ay analizi)

Kontrol karşısında fark						
Tedavi	N	LS ortalama (SE)	LSM ortalama (SE)	%97,5 GA	P değeri (1)	P değeri (2)
EVR+ Azaltılmış TAC						
12 ay	244	-2,23 (1,54)	8,5 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 ay	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC kontrol						
12 ay	243	-10,73 (1,54)				
24 ay	243	-14,6 (1,54)				

En düşük kareler, %97,5 güven aralıkları ve p değerleri, faktörler olarak tedavi ve HCV durumunu ve eşdeğişken olarak başlangıç eGFR değerini içeren bir ANCOVA modelindendir.

P değeri (1): Tek yönlü 0,0125 düzeyinde NI marjı = -6 mL/dk/1,73m^2 ile eşit etkililik testi.
P değeri (2): İki yönlü 0,025 düzeylerinde üstünlük testi.

Pediatrik popülasyon

CERTİCAN'ın böbrek transplantasyonunda kullanımını önerebilmek için çocuklar ve adölesanlarda yetersiz bilgi mevcuttur (bkz. bölüm 4.2). Karaciğer transplantasyonu pediatrik hastalarında CERTİCAN'ın kullanılmaması gerekir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek transplantasyonu

CERTİCAN, pediatrik renal allogreft alıcılarında (1-18 yıl yaşlarında; n=106), transplantasyondan sonraki 6. ayda standart takrolimus ile birlikte mikofenolat mofetil ile karşılaştırmalı olarak azaltılmış takrolimus ile kombinasyon halindeki CERTİCAN'ın kullanımını ve kortikosteroid tedavisinin kesilmesini inceleyen 12 aylık çok merkezli,

randomize, açık etiketli, iki paralel gruplu (1:1) bir çalışmada değerlendirilmiştir. CERTİCAN'ın azaltılmış takrolimus ve steroid kesilmesi ile birlikte etkililiği, standart takrolimus ile birlikte mikofenolat mofetil ile karşılaştırılabilir nitelikte olmuştur: 12 ayda biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon, greft kaybı ve ölümden oluşan birincil etkililik birleşik başarısızlık sonlanım noktası için %9,6 (5/52) karşısında %5,6 (3/54). Ölüm, BKAR ya da greft kayıpları olmamıştır. CERTİCAN erişkin böbrek transplantasyonu verilerinden CERTİCAN pediatrik çalışma verilerine ekstrapolasyon ve literatür, birincil etkililik birleşik sonlanım noktasının erişkinlerde gözlenenden daha düşük olduğunu göstermiştir. Tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) ile hesaplanan böbrek fonksiyonu, mikofenolat mofetil + standart takrolimus ile karşılaştırıldığında CERTİCAN ile sayısal olarak daha iyi olmuştur. Ortalama eGFR'de randomizasyondan 12. aya kadar gruplar arasındaki farkın 3,8 mL/dk/1,73m^2 olduğu belirlenmiştir.

Toplamda, CERTİCAN grubunda %25 (13/52) hasta ve kontrol grubunda %11 (6/54) hasta AE'ler/Enfeksiyonlar sebebiyle çalışma tedavisinden çıkarılmıştır. Çalışma ilacının erken kesilmesine neden olan AE'lerin / enfeksiyonların çoğu tekil olaylardır ve birden fazla hastada rapor edilmemiştir. Bir hastada nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık bildirilmiştir.

Karaciğer transplantasyonu

Ya tam boyut karaciğer allogrefti ya da kadavra ya da canlı donörden teknik olarak modifiye edilmiş karaciğer allogrefti alan pediatrik karaciğer transplantasyonu alıcılarında (1 ay-18 yıl yaşlarında; n=56), CERTİCAN, azaltılmış takrolimus veya siklosporin ile birlikte 24 aylık, çok merkezli, tek kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Etkililik başarısızlığı kompozit bir son nokta olarak tanımlanmıştır (12 ayda tBKAR, greft kaybı veya ölüm). 56 hastanın 2'si birincil kompozit etkililik başarısızlığı son noktası veya bileşenlerinden herhangi biri ile karşılaşmıştır. 24 aylık tedavi boyunca ölüm veya greft kaybı olmamıştır. Randomizasyondan 12 aya kadar ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) içindeki kazançla ölçüldüğü gibi böbrek fonksiyonundaki bir gelişme, 6,3 mL/dk/1,73m^2'dir. Aynı zamanda, 24 ayda, ortalama eGFR'de 4,5 mL / dak / 1,73m^2 taban çizgisinden bir artışla böbrek fonksiyonunda bir iyileşme gözlenmiştir.

Pediatrik karaciğer transplantasyonu hastalarında büyüme ya da cinsel olgunlaşma üzerinde gözlenmiş olumsuz bir etki söz konusu olmamıştır. Ancak, pediatrik hepatik transplant alıcılarında güvenliğin analizinden erişkinlere ve yayınlanmış literatüre kıyasla üç ana güvenlik kaygısı belirlenmiştir: çalışma ilacının erken kesilmesinde yüksek oranlar, hastaneye yatışa yol açan ciddi enfeksiyonlar ve PTLD. 2 - <18 yaş grubunda ve özellikle 2 yaşın altındaki EBV negatif çocuklarda PTLD insidansı erişkinlere ve yayınlanmış literatüre göre daha yüksektir. Güvenlilik verilerine dayanılarak, fayda/risk profili, kullanım önerilerini desteklememektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Everolimus, selektif immunosupressif bir ajandır ve allojenik böbrek veya kalp nakledilen ve düşük-orta dereceli immünolojik riski bulunan erişkin hastalarda organ reddine karşı korunma amacıyla kullanılır. Everolimus ayrıca hepatik transplant alan yetişkin hastalarda organ reddi profilaksisinde de endikedir.

Everolimus, beyazdan soluk sarıya kadar renkli bir tozdur. Suda ve sulu tampon çözeltilerinde çözünürlüğü azdır. BHT (bütilhidroksi toluen) ile stabilize edilmiş everolimus etanol ve metanol gibi polar solvanlarda çözünür.

Emilim:

Oral kullanımdan sonra, kandaki pik everolimus konsantrasyonları, dozdan 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Transplantasyon vakalarında everolimusun kan konsantrasyonları, 0,25-15 miligramlık doz sınırları içerisinde kalmak koşuluyla, dozla orantılıdır. EAA oranı temel alındığında çözünebilir tabletin tablete kıyasla biyoyararlanım oranı 0,9'dur (%90 güven aralığı 0,76-1,07).

Besinlerin etkisi:

Yüksek miktarda yağ içeren bir yemekle birlikte alındığında, everolimusun C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %60 ve %16 azalır. Değişkenliğin azaltılabilmesi için CERTİCAN ya daima aç ya da daima tok karnına alınmalıdır.

Dağılım:

Everolimusun kan/plazma oranı, 5-5000 ng/mL arasında konsantrasyona bağımlı olarak şekillenir ve %17 ile %73 arasında değişir. Sağlıklı gönüllülerde ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda kandaki everolimusun yaklaşık %74'ü plazma proteinlerine bağlanır. Böbrek transplantasyonu sonrası idame tedavisi gören hastalarda terminal faza eşlik eden dağılım hacmi (Vz/F). 342 ± 107 litredir.

Biyotransformasyon:

Everolimus bir CYP3A4 ve P-glikoprotein substratıdır. Oral uygulamayı takiben insan kanında dolaşan başlıca bileşendir. İnsan kanında everolimus için üç monohidroksile metabolit, halkası hidroliz ile açılmış iki ürün ve bir everolimus fosfatidilkolin konjugatı dahil altı ana metabolit tespit edilmiştir. Bu metabolitler aynı zamanda toksisite çalışmalarında kullanılan hayvan türlerinde de tanımlanmış olup, everolimusun kendisinden yaklaşık 100 kat daha az aktivite göstermiştir. Bu nedenle everolimusun genel farmakolojik aktivitesinin çoğunluğuna ana maddenin katkıda bulunduğu kabul edilmektedir.

Eliminasyon:

Radyoaktif olarak işaretlenmiş tek doz everolimus, siklosporin kullanmakta olan transplantasyon vakalarına verildiğinde, radyoaktivitenin büyük bölümü (%80'i) dışkıda, yalnızca küçük bir bölümü (%5) idrarda görülmüştür. Ana ilaç, ne dışkıda ne de idrarda bulunmuştur.

Kararlı durum farmakokinetikleri:

Mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporinle eşzamanlı olarak everolimus alan böbrek ve kalp transplantasyonu vakalarındaki farmakokinetik parametreler birbirine yakın bulunmuştur. Kararlı plazma düzeylerine, ilk dozdan sonra maruz kalmaya kıyasla kan konsantrasyonlarında 2-3 kat bir birikimle dördüncü gün ulaşılır. T_{maks}, dozdan 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Günde 2 defa 0,75 mg veya 1,5 mg everolimus alındığı zaman, ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 11,1 ± 4,6 ve 20,3 ± 8 ng/ mL; ortalama EAA değerleri ise yine sırasıyla 75 ± 31 ve 131± 59 ng·saat/ mL olarak hesaplanmıştır. Doz-öncesi çukur kan konsantrasyonları(C_{min}) ortalaması, günde 2 defa 0,75 mg ve 1,5 mg everolimus alındığında, sırasıyla 4,1 ± 2,1 ve 7,1 ± 4,6 nanogram/mililitredir. Everolimus'a maruziyet, transplantasyonu izleyen ilk yıl içerisinde değişmeden kalır. C_{min} değeriyle

EAA arasında anlamlı korelasyon vardır ve korelasyon katsayısı 0,86-0,94 arasında değişir. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinin sonuçlarına göre oral klerens(CL/F) saatte 8,8 litre (hastadan hastaya değişiklik oranı %27), merkezi dağılım hacmi(Vc/F) 110 litredir (hastadan hastaya değişiklik oranı %36). Kan konsantrasyonlarındaki rezidüel variabilite %31; eliminasyon yarılanma ömrü 28 ± 7 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Transplantasyon sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi aralığı 11-107 mL/dakika), everolimus farmakokinetiğini etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülerde everolimusun EAA'sı ile karşılaştırıldığında, hafif karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf A) olan 7 hastada ortalama EAA 1,6 kat daha yüksektir; orta düzeyde karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B) olan, bağımsız olarak incelenmiş 8 hastadan oluşan iki grupta ortalama EAA 2,1 ve 3,3 kat daha yüksek olmuştur; şiddetli karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıf C) 6 hastada ise ortalama EAA 3,6 kat daha yüksek olmuştur. Hafif, orta şiddette ve şiddetli hepatik bozuklukta ortalama yarılanma ömürleri 52, 59 ve 78 saattir. Uzamış yarılanma ömürleri kararlı durum everolimus kan konsantrasyonlarına erişmek için geçen süreyi geciktirir.

Pediyatrik popülasyon:

On dört pediatrik *de novo* renal transplant hastası (2 ila 16 yaşında) mikroemülsiyon şeklinde verilen siklosporin ile günde iki kez 0**,**8 mg/m2 başlangıç dozunda (maksimum 1**,**5 mg) CERTİCAN süspanse olabilen tabletler kullanmıştır. Dozları, sonrasında, ≥3 ng/mL'lik doz öncesi everolimus çukur konsantrasyonlarını korumak üzere terapötik ilaç takibi temelinde bireyselleştirilmiştir. Kararlı durumda everolimus çukur düzeyi 6,2 ± 2,4 ng/mL, C_{maks} değeri 18,2 ±5,5 ng/mL ve EAA değeri 118 ±28 ng.s/mL olup, bunlar benzer doz öncesi çukur konsantrasyonların hedeflendiği CERTİCAN kullanan yetişkinler ile benzerdir. Pediyatrik hastalarda kararlı durum oral klerens (CL/F) değeri 7,1 ±1,7 l/s/m^2 ve eliminasyon yarılanma ömrü 30 ±11 saattir

Geriyatrik popülasyon:

Oral everolimus klerensinde limitli bir azalma erişkinlerde her yıl %0,33 olarak hesaplanmıştır (incelenen yaş dilimi 16-70). Doz ayarlanmasına ihtiyaç olmadığı düşünülmektedir.

Irk:

Bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre siyah hastalardaki oral klerens (CL/F), ortalama %20 daha yüksektir(bkz. Bölüm 4.2).

Doz-öncesi plazma konsantrasyonuyla terapötik cevap arasındaki ilişki:

Böbrek veya kalp transplantasyonunu izleyen ilk 6 aydaki ortalama everolimus çukur konsantrasyonları ve biyopsiyle kanıtlanan akut red ve trombositopeni insidansları arasında ilişki bulunmuştur (bkz Tablo 20).

Karaciğer transplantasyonu olan hastalarda everolimus çukur konsantrasyonları ve biyopsi ile kanıtlanan akut red insidansı daha az tanımlanmıştır. Yüksek everolimus maruziyeti ve trombositopeni gibi advers olaylar arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 20 Nakil hastalarında everolimus için maruziyet-yanıt ilişkileri

Böbrek nakli:					
Çukur konsantrasyonu (ng/ mL)	≤ 3,4	3,5 – 4,5	4,6 – 5,7	5,8 – 7,7	7,8 – 15
Red görülmeyen	%68	%81	%86	%81	%91
Trombositopeni (<100 x 10^9/l)	%10	%9	%7	%14	%17
Kalp nakli					
Çukur konsantrasyonu (ng/ mL)	≤ 3,5	3,6 – 5,3	5,4 – 7,3	7,4 - 0,2	10,3 – 21,8
Red görülmeyen	%65	%69	%80	%85	%85
Trombositopeni (<75 x 10^9/l)	%5	%5	%6	%8	%9
Karaciğer transplantasyonu					
Çukur konsantrasyonu (ng/mL)	≤ 3		3-8		≥ 8
Tedavi edilmiş BKAR görülmeyen	%88		%98		%92
Trombositopeni (≤ 75 x 10^9/l)	%35		%13		%18

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Everolimusun preklinik emniyet profili sıçanlarda, farelerde, mini-domuzlarda, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Çeşitli türlerde dişi ve erkek üreme sistemleri (testis tübüler dejenerasyonu, epididimlerde sperm içeriğinin azalması ve rahim atrofisi) ve sadece sıçanlarda, akciğerler (alveolar makrofaj sayısının artışı) ve gözler (lentiküler anterior sütür hattı opasiteleri) major hedef organlardır. Sıçan böbreğinde minör değişiklikler (tübüler epitelde yaş ile ilişkili lipofusin artışı) ve farelerde, (arka planda kalan lezyonların artışı) görülmüştür. Maymunlarda veya mini-domuzlarda, böbrek toksisitesi belirtisine rastlanmamıştır.

Kendiliğinden gelişen arka plandaki hastalıkların (sıçanlarda kronik miyokardit, maymunların plazmasında ve kalbinde *Coxsackie* virüs enfeksiyonu, mini-domuzların gastrointestinal kanalında coccidial enfestasyon, farelerde ve maymunlarda deri lezyonları), everolimus tedavisiyle alevlendiği gözlenmiştir. Bu bulgular genellikle, sıçanlardaki yüksek doku dağılımına bağlı olarak terapötik maruziyetin altında gözlenen istisnai bulgularla birlikte, terapötik maruziyet aralığında veya bunun üzerindeki sistemik maruziyet konsantrasyonlarında gözlenmiştir.

Everolimusla birlikte kullanılan siklosporin, everolimusun daha yüksek sistemik EAA maruziyetine ve artan toksisiteye sebep olmuştur. Sıçanlarda, herhangi bir yeni hedef-organ bulunmamıştır. Maymunların çeşitli organlarında kanama ve arterit gelişmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir erkek fertilite çalışmasında, 0,5 mg/kg ve üzerinde testis morfolojisi etkilenmiş ve terapötik maruziyet aralığında olan 5 mg/kg dozunda sperm motilitesini, sperm sayısını ve plazma testosteron düzeylerini azaltarak erkek fertilitesinde azalmaya yol

açmıştır. Bu etkinin reversibl olduğu yolunda kanıtlar bulunmuştur. Everolimus, dişi fertilitesini etkilememiş, ancak plasentadan geçerek konseptüs için toksik etki göstermiştir. Sıçanlarda everolimus, terapötik maruziyetin altındaki sistemik maruziyette embriyo/fototoksisiteye neden olmuştur ve bu etki mortalite ve düşük fetal ağırlık olarak kendini göstermiştir. 0,3-0,9 mg/kg arasındaki dozlarda iskelet varyasyonlarının ve malformasyonların (örneğin damak yarığı) insidansı artmıştır. Tavşanlarda, geç resorpsiyonlardaki artış ile embriyotoksisite belirgin olmuştur.

İlgili genotoksisite sonlanım noktalarını kapsayan genotoksisite çalışmaları, klastojenik veya mutajenik aktivite yönünde bir kanıt göstermemiştir. Everolimusun 2 yıla kadar uygulanması, farelerde ve sıçanlarda, tahmini klinik maruziyetin sırasıyla 8,6 ve 0,3 katına karşılık gelen yüksek dozlara kadar onkojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bütilhidroksitoluen (E321)

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklıdır)

Hipromelloz

Krospovidon

Susuz laktoz (sığır kaynaklıdır)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve rutubetten koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/Alu/PVC folyo blisterler

60 tablet içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak

Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27

Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

118/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2005

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ