

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 2.225 mg

Susuz laktoz 51.10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyazdan soluk sarıya kadar renkli, yuvarlak, düz ve şivli kenarlara sahip, bir yüzünde "C" ve diğer yüzünde "NVR" 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.

Böbrek ve kalp transplantasyonunda CERTİCAN, mikroemülsiyon için siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmalıdır.

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 immünosüpresif tedavi konusunda deneyim sahibi ve everolimus tam kan düzeylerinin izlenme olanağına erişimi olan doktorlar tarafından başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Yetişkin hastalar:

Böbrek veya kalp nakledilen genel hasta popülasyonundaki başlangıç dozunun, transplantasyondan hemen sonra verilmek üzere günde 2 defa 0.75 mg olması önerilmektedir.

Karaciğer transplantasyonu popülasyonu için ilk doz nakilden yaklaşık 4 hafta sonra uygulanmak üzere, günde iki kez 1.0 mg'lık doz önerilmektedir.

CERTİCAN tedavisi sırasında kullanılan dozun; elde edilen kan düzeylerine, 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).

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 Farmakokinetik özellikler). Halen, siyah ırka mensup hastalarda everolimusun kullanımı için spesifik tavsiyelerde bulunmak için etkililik ve güvenlilik verileri çok limitlidir.

Böbrek transplantasyonunda siklosporin doz önerileri:

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 düzey aralıkları ile birlikte transplantasyondan hemen sonra başlanmalıdır:

Böbrek transplantasyonu: önerilen hedef siklosporin kan çukur-düzey 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 değerler bölüm 5.1 Farmakodinamik özelliklerde gösterilmektedir)

Siklosporin dozunun azaltılmasına girişmeden önce, tam kan örneğinde doz-öncesi ölçülen (C₀) everolimus konsantrasyonlarının mililitrede en az 3 nanogram olduğuna emin olmak gerekir.

İdame döneminde CERTİCAN'ın 50 ng/ml'nin altındaki C₀ siklosporin konsantrasyonları veya 350 ng/ml'nin altındaki C₂ siklosporin konsantrasyonlarıyla birlikte kullanılması konusundaki 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, transplantasyondan bir ay sonra başlamak üzere 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 hedeflenen C₀ konsantrasyonu düşürülmüş siklosporin ile birlikte verildiği ve çalışma 2310 ile doğrulanan, 2411 numaralı çalışmada elde edilen deneyimin rehberliğinde önerilen siklosporin dozu şu şekilde olmalıdır:

Kalp transplantasyonu: önerilen hedef siklosporin kan çukur-düzey 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 C₀ 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 azaltılmasına girişmeden önce, tam kan örneğinde doz-öncesi ölçülen (C₀) everolimus konsantrasyonlarının mililitrede en az 3 nanogram olduğuna emin olmak gerekir.

Karaciğer transplantasyonunda takrolimus dozu için öneri:

Karaciğer nakli olan hastalarda, kalsinörin ile ilişkili renal toksisitenin en aza indirgenmesi için takrolimus maruziyeti azaltılmalıdır. Kandaki takrolimus çukur düzeyleri (C₀) için 3-5 ng/ml'nin hedeflenmesi temelinde, CERTİCAN ile kombinasyon halinde doz uygulamasına başlandıktan sonra yaklaşık 3 haftadan itibaren takrolimus dozu azaltılmalıdır. 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 için 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:

Tam kandaki everolimus terapötik ilaç düzeylerinin rutin olarak izlenmesi önerilir. Maruz kalma-etkililik ve maruz kalma-güvenlilik analizlerinin sonuçlarına göre tam kandaki C₀ (bir sonraki dozdan hemen önce ölçülen) everolimus düzeylerinin mililitrede en az 3.0 nanogram olmasının, böbrek, kalp ve karaciğer nakledilmiş hastalarda biyopsiyle kanıtlanan akut red olayı insidansını, söz konusu düzeyin < 3.0 ng/ml olmasına kıyasla düşürmektedir. Terapötik sınırların önerilen üst düzeyi, mililitrede 8 nanogramdır; mililitrede 12 nanogramın üzerindeki düzeyler incelenmemiştir. Bu düzeyler, kromatografik ölçüm sonuçlarıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki everolimus kan düzeylerinin izlenmesi; everolimusla birlikte CYP3A4 inhibitör veya indükleyicileri kullanıldığında, formülasyon değiştirildiğinde veya siklosporin dozu önemli ölçüde azaltıldığında özellikle önemlidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

CERTİCAN doz ayarlamaları ideal olarak bir önceki doz değişikliğinden en az 4-5 gün sonra yapılmalıdır. Siklosporinle everolimus arasında etkileşim mevcut olduğundan siklosporin konsantrasyonu önemli ölçüde azaldığında, örneğin C₀ (doz-öncesi) < 50 ng/ml olduğunda, kandaki everolimus düzeyleri de düşebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastaların tam kandaki C₀ (bir sonraki dozdan hemen önce ölçülen; C_{min}) everolimus düzeyleri, 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 başka doz titrasyonu, terapötik ilaç izleme sonuçlarına göre yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: CERTİCAN'ın çocuk ve adölesanlarda kullanımının desteklenmesi için yeterli deneyim yoktur. Böbrek nakledilen pediyatrik hastalarda sınırlı bilgiler mevcuttur (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Geriatrik 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 yoktur (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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

İmmünoşüpresyon tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında CERTİCAN; mikroemülsiyon için siklosporinle veya takrolimusla, basiliksimab ile ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmıştır. CERTİCAN'ın bunların dışında kalan diğer immünoşüpresiflerle kombinasyon şeklinde kullanılması, geniş kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır.

CERTİCAN, immünolojik riskin yüksek olduğu hastalarda yeterince araştırılmamıştır.

Timoglobulin indüksiyonu ile kombinasyon

Timoglobulin (tavşan anti-timosit globülini) indüksiyonu ve CERTİCAN/siklosporin/steroid rejimi birlikte kullanılırken dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Kalp nakli olanlarda yapılan bir klinik çalışmada (Çalışma A2310, bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler), kalp nakli için önerilen kan konsantrasyonunda (böbrek nakli için olandan daha yüksek) CERTİCAN, steroid ve siklosporin ile kombinasyon halindeki tavşan anti-timosit globülini ile indüksiyon tedavisi gören hasta alt grubunda nakilden sonraki ilk üç ay içinde ciddi enfeksiyon insidansında bir artış gözlenmiştir. Bu, hastaneye yatırılan ve nakilden önce ventriküler yardımcı cihaz

gereken hastalar arasında daha yüksek mortalite ile ilişkili olup, bu hastaların artmış immünoşüpresyon açısından özellikle duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar

CERTİCAN dahil immünoşüpresif ilaçları kullanan hastalarda, özellikle fırsatçı patojenler tarafından meydana getirilenler olmak üzere enfeksiyonların gelişme riski artmıştır. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda, ölümlü sonuçlanan enfeksiyonlar ve sepsis bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). İmmün sistemi baskılanmış hastaların duyarlı olabileceği fırsatçı durumlar arasında şunlar bulunmaktadır: böbrekte greft kaybına yol açabilen BK virüsü ile bağlantılı nefropati ve potansiyel olarak ölümcül JC virüsü ile bağlantılı progresif çoklu lökoensefalopati (PML). Genellikle toplam immünoşüpresif yükü bağlantılı olan bu enfeksiyonlar, bozulan böbrek greft fonksiyonu ya da nörolojik semptomların olduğu, immün sistemi baskılanmış hastaların ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalarda fatal enfeksiyonlar ve sepsis ortaya çıkmıştır.

CERTİCAN ile yapılan klinik çalışmalarda *Pneumocystis jirovecii (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 everolimusun tam kandaki C0 (doz-öncesi) konsantrasyonlarının yakın takibi ve everolimusun dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) takip edilmelidir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile etkileşimler

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

CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörleri everolimusla birlikte kullanıldığında ve bunların kullanılmasına son verildikten sonra, C0 değerlerinin izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Lenfomalar ve diğer maligniteler

CERTİCAN dahil immünoşüpresif ilaçları kullanan hastalarda, lenfoma ve özellikle deriyi ilgilendiren diğer habis hastalıkların gelişme riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu konudaki mutlak risk, belirli bir immünoşüpresif ilacın kullanılmasına değil de, bağışıklığın baskı altında kaldığı sürenin uzunluğuna ve bu baskının şiddetine bağlı görülmektedir. Bu nedenle 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 önerilmektedir.

Hiperlipidemi

Transplantasyon uygulanan hastalarda CERTİCAN'ın, mikroemülsiyon için siklosporinle veya takrolimusla birlikte kullanılmasına, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde, tedavi gerektirebilen yükselmeler eşlik etmiştir. CERTİCAN ile tedavi edilen hastalar bu nedenle, hiperlipidemi açısından izlenmeli ve ihtiyaç duyulduğunda lipid düzeylerini düşüren ilaçlara başvurulmalı, gerekli diyet değişiklikleri yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu durumda, hiperlipidemisi olan hastalarda CERTİCAN dahil immünosüpresif 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, her iki ilaç sınıfının da reçete bilgilerinde belirtilen rabdomiyoliz ve diğer advers olayların gelişme olasılığı açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Anjiyödem

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

Everolimus ve kalsinörin inhibitörü (KNI) 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, immünosüpresif tedavide gerekli ayarlamalar yapılması ve özellikle de siklosporin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Bir karaciğer nakli çalışmasında, azalmış takrolimus maruziyeti ile birlikte CERTİCAN'ın, 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 düzeyleri 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

Çoğu zaman transplantasyon sonraki ilk 30 gün içinde olmak üzere, böbrekte, greft kaybıyla sonuçlanan arteriyel 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 fitikların sıklığı daha yüksektir.

Trombotik mikroanjyopati/Trombotik trombositopenik purpura/Hemolitik üremik sendrom

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

İnterstisyel akciğer hastalığı/enfeksiyöz olmayan pnömoni

İnfeksiyöz pnömoni ile ilgili semptomları gösteren ancak antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve araştırmalar sonucu semptomların enfeksiyöz, neoplastik ve diğer ilaç nedeni olmadığı düşünülen hastalarda interstisyel akciğer hastalığı teşhisi göz önünde bulundurulmalıdır. CERTİCAN ile genellikle glukokortikoid tedavisi ile birlikte veya glukokortikoid tedavisi olmaksızın ilacın kesilmesi ile çözümlenen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir. Diğer yandan ölümcül vakalar da meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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

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

Yardımcı maddelere intolerans riski

CERTİCAN tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz 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 sitokrom P450 enzim sisteminin 3A4 izoformu (CYP3A4) tarafından, az miktarda olmak üzere de barsak duvarında metabolize edilir ve çok sayıda ilaç için dışa atma pompası (efflux pompası) ödevini üstlenen P-glikoproteininin bir substratıdır. Bu durumda CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein üzerinde etki gösteren ilaçlar, everolimusun emilimini ve daha sonraki metabolizmasını

etkileyebilir. Everolimusun güçlü CYP3A4 inhibitör veya indükleyicileriyle kullanılması önerilmez. P-glikoprotein inhibitörleri everolimusun barsak hücrelerinden efflux'u azaltabilir ve kandaki everolimus konsantrasyonlarını artırabilir. Everolimus, CYP3A4 ve CYP2D6'yı *in vitro* kompetitif olarak inhibe ettiğinden, bu izoformlar tarafından metabolize edilen ilaçların konsantrasyonlarını yükseltebilir. Bu nedenle everolimusun, CYP3A4 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilen, terapötik penceresi dar ilaçlarla birlikte kullanılması sırasında, ihtiyatlı olmak gerekir. Everolimusun bütün *in vitro* etkileşim çalışmaları, beraberinde siklosporin olmaksızın yapılmıştır.

Siklosporin (CYP 3A4 / P-glikoprotein inhibitörü):

Siklosporinle birlikte kullanılması, everolimusun biyoyararlanım oranını, istatistik anlamı olacak şekilde yükseltmiştir. Sağlıklı denekler üzerinde yapılan bir tek-doza çalışmasında, birlikte kullanılan, mikroemülsiyon için siklosporin (Neoral), everolimusun tek başına kullanılmasına kıyasla EAA (eğri altı alan) değerini %46 ile %365 arasında değişmek üzere ortalama %168; maksimal plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) ise %25 ile %158 arasında değişmek üzere ortalama %82 oranında yükseltmiştir. Birlikte kullanılan siklosporin dozu değiştirilecek olursa, everolimus dozunda ayarlama yapılması da gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). CERTİCAN, böbrek veya kalp transplantasyonundan sonra mikroemülsiyon için siklosporin kullanan hastalarda, siklosporin farmakokinetiği üzerinde minör etkiye sahiptir.

Rifampisin (CYP 3A4 indükleyicisi):

Sağlıklı deneklere çok sayıda rifampisin dozunun ardından tek doz CERTİCAN verilmesi, everolimus klerensini yaklaşık 3 misli artırmış; C_{maks} ve EAA değerlerini ise sırasıyla %58 ve %63 oranında azaltmıştır. CERTİCAN'ın rifampisin ile kombinasyonu önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Atorvastatin (CYP 3A4 substratı) ve pravastatin (P-glikoprotein substratı):

Sağlıklı deneklere atorvastatin veya pravastatinle birlikte tek doz CERTİCAN verilmesi; atorvastatin, pravastatin ve everolimus farmakokinetiğini etkilememiş; plazmadaki total HMG-CoA redüktaz aktivitesinin klinik önem taşıyacak şekilde etkilenmesine yol açmamıştır. Ancak bu sonuçlar, diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri için geçerli sayılamaz.

Hastalar, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin Kısa Ürün Bilgisi'nde anlatılan şekilde rabdomiyoliz veya diğer advers olaylar açısından izlenmelidir.

Midazolam (CYP3A4A substratı):

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir etkileşim çalışması, hassas bir CYP3A4 substratı probu olan oral midazolam dozunun everolimus ile eşzamanlı uygulanmasının midazolam C_{maks} değerinde %25 artış ve midazolam EAA değerinde %30 artışla sonuçlandığını göstermiştir. Etki muhtemelen everolimus ile intestinal CYP3A4 inhibisyonuna bağlıdır. Bu nedenle everolimus oral yolla eşzamanlı olarak uygulanan CYP3A4 substratlarının biyoyararlanımı etkileyebilir. Bununla birlikte sistemik olarak uygulanan CYP3A4 substratlarının maruziyeti üzerinde klinik olarak bir etki beklenmemektedir. Everolimus 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 takip edilmelidir.

Olası diğer ilaç-ilaç etkileşimleri:

İlimli CYP3A4 ve PgP inhibitörleri; örneğin flukonazol gibi antifungal ilaçlar, eritromisin gibi makrolid sınıfı antibiyotikler, verapamil, nikardipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri, nelfinavir, indinavir, amprenavir gibi proteaz inhibitörleri, kandaki everolimus düzeylerini artırabilir. CYP3A4 indüktörleri, (örn. St.John's wort (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar, efavirenz, nevirapine gibi anti HIV ilaçları) everolimusun metabolizmasını artırarak kandaki everolimus düzeylerini azaltabilir.

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

Bağışıklama:

İmmünoşüpressif ilaçlar aşı karşısındaki reaksiyonu etkileyebilir ve CERTİCAN tedavisi sırasındaki aşılama, daha az etkili olabilir. Canlı aşılardan kaçınılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Everolimusun, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CERTİCAN gebelik sırasında yalnızca, anne adayında beklenen potansiyel faydalar, fetus üzerindeki potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Everolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CERTİCAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına /tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CERTİCAN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. CERTİCAN kullanan kadınlar bu nedenle, bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, 0.5 mg/kg ve daha yüksek everolimus dozları testis morfolojisinde değişikliğe neden olmuş; 5 mg/kg everolimus, sperm motilitesini, sperm başı sayısını ve plazma testosteron düzeylerini azaltarak erkek fertilitesinde azalmaya yol açmıştır. Bu etkinin reversibl olduğu yolunda kanıtlar bulunmuştur. Everolimus, dişi fertilitasını etkilememiş, ancak plasentadan geçerek fetusta toksik etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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 listelenmiş advers reaksiyon sıklıkları, nakil alıcılarında kalsinörin inhibitörleri (KNI) ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde CERTİCAN'ı araştıran çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalarda bildirilen olayların 12 aylık insidanslarının analizine dayanmaktadır. Çalışmaların ikisi (böbrek naklinde) dışında tümünde, CERTİCAN dışı, KNI bazlı standart tedavi kolları bulunmaktadır.

Siklosporin ile kombine halde CERTİCAN, toplam 2497 hastayı 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 Farmakodinamik özellikler).

Takrolimusla kombinasyon halinde CERTİCAN, 719 karaciğer nakli alıcısını kapsayan bir çalışmada incelenmiştir (tedavi amaçlı popülasyonlar, bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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 tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ 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), üst solunum yolu enfeksiyonu.

Yaygın: Sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni¹.

Yaygın: Trombositopeni¹, pansitopeni^{6,8}, anemi¹, koagülopati, trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom.

Yaygın olmayan: Hemoliz.

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Perikardiyal efüzyon².

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserit), yeni başlangıçlı diyabet⁹.

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Hipertansiyon.

Yaygın: Lenfosel³, venöz tromboembolizm, greft trombozu³.

Seyrek: Lökositoklastik vaskülit⁶.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Plevral efüzyon².

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı.

Seyrek: Pulmoner alveolar proteinoz.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Karın ağrısı⁹.

Yaygın: İshal, bulantı, pankreatit, kusma, stomatit/ağızda ülserasyon, orofaringiyal ağrı.

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatit, karaciğer bozuklukları, sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Anjiyonörotik ödem⁵, akne, ameliyat yarası komplikasyonları.

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü.

Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Proteinüri.

Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz³, piyelonefrit.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem, insizyonel fitik⁷.

Yaygın: Ağrı, iyileşmede bozulma.

Laboratuvar bulguları:

Yaygın: Hepatik enzim anormallikleri^{4,8}.

¹Günde 3 mg CERTİCAN kullanan hastalarda doza bağlı bir etki saptanmış ya da insidansın, istatistik anlam taşıyacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

²Kalp transplantasyonunda.

³Böbrek transplantasyonunda.

⁴Gamma-glutamyl transferaz, AST ve ALT yükselmesi.

⁵Çoğunlukla birlikte ADE inhibitörü alan hastalarda.

⁶Pazarlama sonrası bulgu

⁷Karaciğer transplantasyonunda

⁸Böbrek ve kalp transplantasyonunda yaygın değil

⁹Böbrek ve kalp transplantasyonunda yaygın

Kontrol gruplarına yer vererek yapılan ve diğer immünoşüpresanlarla 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.

Advers olayların ortaya çıkması, immünoşüpresif tedavinin derecesine ve süresine bağlı olabilir. Çalışmalar sırasında, CERTİCAN siklosporin ile kombine kullanıldığında mikro emülsiyon şeklindeki siklosporinle birlikte CERTİCAN kullanan hastalarda serum kreatinin düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla yükseldiği görülmüştür. Mikroemülsiyon için siklosporin dozunun azaltılmasına eşlik eden advers olayların bir bütün olarak insidansında düşme kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler-Klinik çalışmalar).

Düşük doz siklosporinin kullanıldığı çalışmalarda CERTİCAN'ın güvenlilik profili; serum kreatinin düzeylerindeki yükselmelerin daha seyrek görülmesi ve serumdaki ortalama ve medyan kreatinin düzeylerinin daha düşük olmasının dışında, diğer faz III çalışmalarında görülen ve tam doz olarak siklosporinin kullanıldığı 3 pivot çalışmada daha önce anlatıldığı gibi şekillenmiştir.

Rapamisinler ve CERTİCAN dahil bunların türevlerini kullanan hastalarda, bir kısmı ölümcül olan, akciğerde intraparenkimal inflamasyon (pnömoni) ve/veya enfeksiyöz etiyojisi olmayan fibrozisin de dahil olduğu interstisyel akciğer hastalığı vakaları meydana gelmiştir. Birçok vakada, bu durum CERTİCAN kullanımının kesilmesiyle ve/veya glukokortikoidlerin tedaviye eklenmesiyle düzelmiştir. Diğer yandan ölümcül vakalar da meydana gelmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda everolimus, düşük bir toksisite potansiyeli 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 olay gelişmemiştir. Transplantasyon geçirmiş hastalarda 25 miligrama varabilen tek dozlara, kabul edilebilir akut tolerabilite eşlik etmiştir.

Doz aşımı görülen bütün hastalarda genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immünoşüpresif ilaçlar

ATC kodu: L04AA18

Proliferasyon sinyal inhibitörü olan everolimus, kemirgenlerdeki ve insan-dışı primatlardaki allotransplantasyon modellerinde allograft reddini önler. İmmünoşüpresif 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 G₁ evresinde durmasıyla sonuçlanır.

Everolimus, moleküler düzeyde, sitoplazmadaki FKBP-12 proteiniyle kompleks oluşturur. Everolimusun varlığında p70 S6 kinaz adlı enzimin büyüme faktörlerinin uyarılması 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 çalışmalar

Böbrek transplantasyonu

Günde 1.5 ve 3 miligramlık sabit dozlarda verilen CERTİCAN, mikroemülsiyon için siklosporinin ve kortikosteroidlerin standart dozlarıyla birlikte, 2 *de novo* faz III böbrek transplantasyonu çalışmasında (B201 ve B251) araştırılmıştır. Bu çalışmalarda CERTİCAN bir bütün olarak kullanılan karşılaştırma ilacı mikofenolat mofetilden daha aşağı kalmamıştır.

İlaç konsantrasyon-farmakodinamik analizi, kan çukur everolimus konsantrasyonu 3 ng/mL'nin üzerinde tutulup etkililik korunurken siklosporine maruziyetin azaltılmasının böbrek fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir.

Bir faz III, çok merkezli, randomize, açık etiketli, kontrollü çalışma olan A2309 tamamlanmıştır; bu çalışmada, 833 *de novo* böbrek nakli alıcısı, düşük doz siklosporin ile kombinasyon halinde, birbirinden yalnızca dozaj açısından farklı olan iki CERTİCAN rejiminden birisine ya da standart rejim sodyum mikofenolat (MPA) + siklosporine randomize edilmiş ve 12 ay boyunca tedavi edilmiştir.

İki CERTİCAN grubundaki başlangıç dozajları günde iki kere 1.5 mg/d ve 3 mg/d olarak belirlenmiştir; daha sonra sırasıyla 3-8 ng/mL ve 6-12 ng/mL hedef kan çukur everolimus düzeylerinin sürdürülmesi için 5. günden itibaren doz değişiklikleri yapılmıştır. Sodyum

mikofenolat dozajı 1.44 g/d olarak belirlenmiştir. Birincil etkililik sonlanım noktası, bir bileşik başarısızlık değişkenidir (biyopsi ile kanıtlanmış akut ret, greft kaybı, ölüm ya da takip kaybı). Sonuç tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1 Çalışma A2309: 6. ve 12. aylarda bileşik ve tekil etkililik sonlanım noktaları (Tedavi amaçlı popülasyonda)

	CERTİCAN 1.5 mg N=277 % (n)		CERTİCAN 3.0 mg N=279 % (n)		MPA 1.44 g N=277 % (n)	
	6 ay	12 ay	6 ay	12 ay	6 ay	12 ay
Bileşik sonlanım noktası (1° kriter)	19.1 (53)	25.3 (70)	16.8 (47)	21.5 (60)	18.8 (52)	24.2 (67)
Fark % (CERTİCAN - MPA) 95% CI	0.4% (-6.2, 6.9)	1.1% (-6.1, 8.3)	-1.9% (-8.3, 4.4)	-2.7% (-9.7, 4.3)	-	-
Bireysel sonlanım noktaları (2° kriterler)						
Tedavi edilmiş BPAR	10.8 (30)	16.2 (45)	10.0 (28)	13.3 (37)	13.7 (38)	17.0 (47)
Greft kaybı	4.0 (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)

1° = birincil, 2° = ikincil, CI = güven aralığı, eşit-etkililik sınırı %10 olarak belirlenmiştir. Bileşik sonlanım noktası: tedavi edilmiş, biyopsi ile kanıtlanmış akut ret (BPAR), greft kaybı, ölüm ya da takip kaybı (FU)

MDRD formülü kullanılarak hesaplanan glomerular filtrasyon oranı (GFR) ile gösterilen böbrek fonksiyonundaki değişiklikler tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2 Çalışma A2309: 12. Ayda böbrek fonksiyonu (MDRD ile hesaplanmış GFR) (Tedavi amaçlı popülasyon)

	CERTİCAN 1.5	CERTİCAN 3.0	MPA 1.44 g
	mg N=277	mg N=279	N=277
12-aylık ortalama GFR (mL/min/1.73 m ²)	54.6	51.3	52.2
Ortalamadaki fark (everolimus - MPA) %95 CI	2.37 (-1.7, 6.4)	-0.89 (-5.0, 3.2)	-

Kalp transplantasyonu

Kalp nakledilen hastalar üzerinde yapılan kardiyak Faz III çalışmasında (B253); mikroemülsiyon için tam doz siklosporinle ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılan günde 1.5 mg ve günde 3 mg CERTİCAN, günde 1-3 mg/kg dozunda azatiyoprinle karşılaştırılmıştır. Birleşik primer bitiş noktasının; altıncı, on ikinci ve yirmi dördüncü ay sonundaki en az Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Topluluğu (ISHLT) derece 3A akut red insidansı, hemodinamik sorunların eşliğindeki akut red, greft kaybı, hastanın ölümü veya izlenememesi şeklinde belirlendiği bu çalışmada her 2 CERTİCAN dozu da

6., 12. ve 24. ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde azatiyoprinden üstün bulunmuştur.

Çalışma popülasyonunun bir alt-grubunda elde edilen koroner arter intravasküler ultrason verilerine göre her 2 CERTİCAN dozu da, allogreft vaskülopati gelişmesinin (eşleştirilen en az 2 preparattaki maksimal intima kalınlığının başlangıca kıyasla en az 0.5 mm artmasının) önlenmesinde, azatiyoprine kıyasla, anlamlı şekilde daha etkili olmuştur.

Karaciğer transplantasyonu

Faz III erişkin karaciğer nakli çalışmasında (H2304); ilk CERTİCAN dozu nakilden yaklaşık 4 hafta sonra başlanmak üzere, Hepatit C Virüs pozitif (HCV+) ve Hepatit C Virüs negatif (HCV-) hastalara düşük maruziyette takrolimus ve günde iki kez 1.0 mg CERTİCAN uygulanmış ve standart takrolimus maruziyetine karşı incelenmiştir. CERTİCAN+düşük takrolimus kolunda 3-8 ng/mL arasındaki hedef kan everolimus çukur düzeylerini korumak için CERTİCAN dozu ayarlanmıştır. Ortalama everolimus çukur düzeyleri, CERTİCAN+düşük takrolimus kolunda 3.4 ila 6.3 ng/mL arasında olmak üzere, tüm zaman noktalarında hedef aralıklar dahilinde olmuştur. Ardından, CERTİCAN+düşük takrolimus kolunda 12 ay boyunca 3-5 ng/mL arasında hedef çukur düzeyleri elde etmek için takrolimus dozları ayarlanmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası; karaciğer naklinden yaklaşık 4 hafta sonra başlanmak üzere CERTİCAN kullanımıyla desteklenen erken aşamada takrolimus minimizasyonu ile birlikte, tedavi uygulanan biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon, greft kaybı veya ölümden oluşan birleşik sonlanım noktası şeklinde tanımlanan etkinlik yetersizliği oranının 12 ayda standart takrolimus maruziyetiyle karşılaştırılması olmuştur.

Genel olarak, 12 aylık analizde birleşik sonlanım noktasının (Tedavi edilmiş biyopsi ile kanıtlanmış akut ret (tBPAR), greft kaybı veya ölüm) insidansı, takrolimus kontrol koluna (%9.7) kıyasla CERTİCAN+düşük takrolimus kolunda (%6.7) daha düşük olmuştur. CERTİCAN+düşük takrolimus ve takrolimus kontrol arasında tahminlerdeki fark -%3.0 ve %97.5 GA: (-%8.7 ila %2.6) olmuştur.

Greft kaybı oranları ve ölümcül vakalar açısından CERTİCAN+düşük takrolimus kolu, takrolimus kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmamış; bu bulgu, bu popülasyonda mortalite riskinde artış olmadığını göstermiştir. CERTİCAN+düşük takrolimus kolunda akut rejeksiyon oranı (%3.7), takrolimus kontrol koluna (%10.7) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olmuştur.

CERTİCAN+düşük takrolimus kolu ve takrolimus kontrol kolu arasında, 12. aydaki hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) açısından uyarlanmış ortalama fark 8.50 ml/dak/1.73 m² (p<0.001; %97.5 güven aralığı (GA): 3.74, 13.27) olmuştur. Çalışma boyunca ve 12. ayda, takrolimus kontrole (70.3 ml/dak/1.73 m²) kıyasla everolimus+düşük takrolimus (80.9 ml/dak/1.73 m²) için daha yüksek eGFR gözlenmiştir.

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

Emilim:

Kandaki maksimal everolimus konsantrasyonları, oral dozdan 1-2 saat sonra ölçülür. 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 0.90'dır (%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 bağlı 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 (V_z/F). 342 ± 107 litredir.

Biyotransformasyon:

Everolimus bir CYP3A4 ve P-glikoprotein substratıdır. Mono-hidroksilasyonlar ve O-dealkilasyonlar, insanlarda gösterilen başlıca metabolizma yollarıdır. Başlıca 2 everolimus metaboliti, siklik lakton halkasının hidrolizi sonucu meydana gelir. Everolimusun bizzat kendisi, kan dolaşımındaki başlıca komponenttir. Önde gelen everolimus metabolitlerinin hiçbiri, bileşiğin immünosüpresif etkisine önemli katkıda bulunmaz.

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.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Mikroemülsiyon için siklosporinle eşzamanlı olarak everolimus alan böbrek ve kalp transplantasyonu vakalarındaki farmakokinetik parametreler birbirine yakın bulunmuştur. Kararlı plazma düzeylerine, dördüncü gün ulaşılır ve bu düzeyler, tek doz sonrasındakinin 2-3 mislidir. T_{max} , 1-2 saattir. Günde 2 defa 0.75 mg veya 1.5 mg everolimus alındığı zaman, ortalama C_{max} değerleri sırasıyla 11.1 ± 4.6 ve 20.3 ± 8.0 ng/ml; ortalama EAA değerleri ise yine sırasıyla 75 ± 31 ve 131 ± 59 ng·saat/ml olarak hesaplanmıştır. Doz-öncesi (C_{min}) ortalama kan düzeyleri, 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(V_c/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 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 karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıf A) hastalar için doz, normal dozun 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. İlave doz titrasyonu terapötik ilaç takibini temel almalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pediyatrik popülasyon:

Everolimusun oral klerensi, hastanın yaşı büyüdükçe (1-16 yaş arasında), vücut yüzey alanı ($0.49-1.92 \text{ m}^2$ arasında) ve vücut ağırlığı (11-77 kg arasında) arttıkça lineer olarak yükselmiştir. Kararlı plazma düzeylerindeki oral klerens saatte 10.2 ± 3.0 litre/saat/ m^2 ; eliminasyon yarı-ömrü 30 ± 11 saat olarak hesaplanmıştır. Yaşları 1-16 arasında değişen ve *de novo* böbrek nakledilen 19 pediyatrik hasta, mikroemülsiyon için siklosporinle birlikte günde 2 defa $0.8 \text{ mg}/\text{m}^2$ (en fazla 1.5 mg) CERTİCAN çözünebilir tablet kullanmıştır. Bu hastalardaki everolimus EAA değeri 87 ± 27 ng-saat/ml olarak hesaplanmıştır ve günde 2 defa 0.75 mg everolimus kullanan erişkinlerdekine yakındır. Kararlı düzeylerdeki doz-öncesi (C0) değerleri 4.4 ± 1.7 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Oral everolimus klerensinin erişkinlerde her yıl %0.33 azaldığı hesaplanmıştır (incelenen yaş dilimi 16-70). Yaşlılarda doz ayarlanmasına ihtiyaç olmadığı düşünülmektedir.

Irk:

Bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre siyah hastalardaki oral klerens, ortalama %20 daha yüksektir. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama).

Doz-öncesi plazma konsantrasyonu ile terapötik cevap arasındaki ilişki:

Böbrek veya kalp transplantasyonunu izleyen ilk 6 aydaki ortalama doz-öncesi (C_{\min} ; C0) everolimus konsantrasyonları ve biyopsiyle kanıtlanan akut red ve trombositopeni insidansları arasında ilişki bulunmuştur (bkz. aşağıdaki tablo 13).

Karaciğer transplantasyonu olan hastalarda everolimus çukur konsantrasyonları ve klinik olayların ilişkisi yeterince iyi tanımlanmamıştır ancak yüksek maruziyetler, advers olaylarda artışla ilişkili değildir.

Tablo 3 Nakil hastalarında everolimus için maruziyet-yanıt ilişkileri

Böbrek nakli:					
C_{min} (ng/ml)	≤ 3.4	3.5 – 4.5	4.6 – 5.7	5.8 – 7.7	7.8 – 15.0
Red görülmeyen	%68	%81	%86	%81	%91
Trombositopeni ($<100 \times 10^9/l$) görülen	%10	%9	%7	%14	%17
Kalp nakli					
C_{min} (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 ($<75 \times 10^9/l$) görülen	%5	%5	%6	%8	%9
Karaciğer transplantasyonu					
C_{min} (C0) (ng/ml)	≤ 3		3-8		≥ 8
Tedavi edilmiş	%88		%98		%92
BPAR görülmeyen					
Trombositopeni ($\leq 75 \times 10^9/l$)	%35		%13		%18
Nötropeni ($< 1.75 \times 10^9/l$)	%70		%31		%44

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Everolimusun prelinik 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 ve fare böbreğinde minör değişiklikler (sıçanlarda, tübüler epitelde yaş ile ilişkili lipofusin artışı ve farelerde, arka planda kalan lezyonların artışı) görülmüştür. Maymunlarda veya mini-domuzlarda, böbrek toksisitesine rastlanmamıştır.

Kendiliğinden gelişen arka plandaki hastalıkların (sıçanlarda kronik miyokardit, maymunların plazmasında ve kalbinde *Coxsackie* virüs enfeksiyonu, mini-domuzların gastrointestinal kanalında *Coccidiosis*, 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 düzeylerinde gözlenmiştir.

Everolimusla birlikte kullanılan siklosporin, everolimusun sistemik EAA değerini ve toksisitesini artırmıştır. Sıçanlarda, herhangi bir yeni hedef-organ bulunmamıştır. Maymunların çeşitli organlarında kanama ve arterit gelişmiştir.

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilité çalışmasında, 0.5 mg/kg ve daha yüksek everolimus dozları testis morfolojisinde değişikliğe neden olmuş; 5 mg/kg everolimus, sperm motilitesini, sperm başı sayısını ve plazma testosteron düzeylerini azaltarak erkek fertilitesinde azalmaya yol açmıştır. Bu etkinin reversibl olduğu yolunda kanıtlar bulunmuştur. Everolimus, dişi fertilitésini etkilememiş, ancak plasentadan geçerek fetusta toksik etki göstermiştir. Everolimus sıçanlarda, kendisini mortaliteyle ve fetus ağırlığında

azalmayla gösteren embriyo/fetotoksositeye neden olmuştur. 0.3-0.9 mg/kg arasındaki dozlarda iskelet değişikliklerinin ve malformasyonların (örneğin damak yarığı) insidansı artmıştır. Tavşanlarda embriyotoksosite, geç dönemde rezorbe olan fetus sayısının artmasına neden olmuştur.

İlgili genotoksosite bitiş noktalarının değerlendirildiği genotoksosite çalışmaları, herhangi bir klastojen veya mutajen etki kanıtıyla sonuçlanmamıştır. Sıçanlarda ve farelerde 2 yıla kadar uzayan süreler boyunca tahmin edilen klinik maruziyetin sırasıyla 0.3 ve 8.6 katına denk gelen en yüksek dozlara kadar everolimus kullanılması herhangi bir onkojenik potansiyel sergilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bütildihidroksitoluen (E321)

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat

Hipromelloz

Krospovidon

Susuz laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - 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

-