

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CERTICAN 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

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

CERTICAN, mikroemülsiyon için siklosporine ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

CERTICAN tedavisi yalnızca, organ nakli sonrası immünosupresif 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.

CERTICAN 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 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 CERTICAN dozuna gereksinim duyabileceklerini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Halen, siyah ırka mensup hastalarda everolimusun kullanımını için spesifik tavsiyelerde bulunmak için etkililik ve güvenlilik verileri çok limitlidir.

Böbrek transplantasyonunda siklosporin doz önerileri:

CERTICAN, tam doz siklosporinle birlikte uzun süre kullanılmamalıdır. Böbrek nakledildikten sonra CERTICAN 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-düzyer aralıkları

Hedef siklosporin C ₀ (ng/mL)	1. Ay	2-3. Aylar	4-5. Aylar	6-12. Aylar
CERTICAN 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 CERTICAN'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 siklosporin maruz kalımının azaltılmasını tolere edemiyorsa, CERTICAN 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, CERTICAN'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-düzyer aralıkları

Hedef siklosporin C ₀ (ng/mL)	1. Ay	2. Ay	3-4. Aylar	5-6. Aylar	7-12. Aylar
CERTICAN 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 CERTICAN dozu hakkındaki veri sınırlıdır. Eğer hasta siklosporin dozunun azaltılmasını tolere edemiyorsa, devam eden CERTICAN kullanımı tekrar düşünölmelidir.

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

Uygulama şekli:

CERTICAN yalnızca oral kullanım içindir.

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

CERTICAN tablet, bir bardak suyla bütün olarak yutulmalı ve kullanım öncesinde ezilmemiş, parçalanmamış olmalıdır. Tablet yutamayan hastalarda kullanılmak üzere CERTICAN suda çözünür tablet formülü de vardır (bkz. CERTICAN 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, gerek kalp gerekse böbrek 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 indüktörleri 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.

CERTICAN 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-orta şiddette (Child-Pugh Sınıf A veya B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, aşağıdaki değişikliklerden iki tanesi mevcutsa, everolimus dozu, normalin yarısına düşürülmelidir: Bilirubin düzeyi >34 µmol/l (>2 mg/dl), albümin düzeyi <35 g/l (<3.5 g/dl), INR >1.3 (protrombin zamanı > 4 saniye uzama). Daha başka doz titrasyonu, terapötik ilaç izleme sonuçlarına göre yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Everolimus, şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon: CERTICAN'ın çocuk ve adölesanlarda kullanımının desteklenmesi 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

CERTICAN; 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 CERTICAN; mikroemülsiyon için siklosporinle, basiliksimab ile ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmıştır. CERTICAN'ın bunların dışında kalan diğer immünoşüpresiflerle kombinasyon şeklinde kullanılması, geniş kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır.

CERTICAN, immünolojik riskin yüksek olduğu hastalarda yeterince araştırılmamıştır.

Timoglobulin indüksiyonu ile kombinasyon

Timoglobulin (tavşan anti-timosit globülini) indüksiyonu ve CERTICAN/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) CERTICAN, 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 immünosupresyon açısından özellikle duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar

CERTICAN dahil immünosupressif ilaçları kullanan hastalarda, özellikle fırsatçı patojenler tarafından meydana getirilenler olmak üzere enfeksiyonların gelişme riski artmıştır. CERTICAN ile tedavi edilen hastalarda, ölümle 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 immünosupresif yükü bağlantılı olan bu enfeksiyonlar, bozulan böbrek greft fonksiyonu ya da nörolojik semptomların olduğu, immün sistemi baskılanmış hastaların ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır.

CERTICAN ile yapılan klinik çalışmalarda, transplantasyonu izleyen 12 ay boyunca, *Pneumocystis jiroveci (carinii)* pnömonisine karşı antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Özellikle sitomegalovirüs (CMV) hastalığı riski yüksek vakalarda olmak üzere transplantasyonu izleyen 3 ay süreyle CMV profilaksisi önerilmiştir.

Şiddetli karaciğer fonksiyonu bozukluğu

Everolimusun şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir. Everolimusun tam kandaki C₀ (doz-öncesi) konsantrasyonlarının, karaciğer bozukluğu olan hastalarda yakından izlenmesi önerilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve indüktörleri ile etkileşimler

Beklenen faydalar, doğabilecek risklerden fazla olmadığı sürece everolimusun, güçlü CYP 3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, ritonavir) veya indüktörleri (örneğin rifampisin, rifabutin) ile birlikte kullanılması önerilmez.

CYP 3A4 indüktörleri 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

CERTICAN dahil immünosupressif 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 immüno-supressif ilacın kullanılmasına değil de, bağışıklığın baskı altında kaldığı sürenin uzunluğuna ve bu baskının şiddetine bağlı gözükmektedir. 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 CERTICAN'ın, mikroemülsiyon için siklosporinle birlikte kullanılmasına, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde, tedavi gerektirebilen yükselmeler eşlik etmiştir. CERTICAN 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 CERTICAN dahil immüno-supressif ilaçlar kullanmaya başlanmadan önce mutlaka bir risk/fayda değerlendirmesi yapılmalıdır. Bunun gibi, ciddi refrakter hiperlipidemisi olan hastalarda CERTICAN 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

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

Nefrotoksisite

Tam doz siklosporinle birlikte uygulanan CERTICAN böbrekte fonksiyon bozukluğu riskini arttırmaktadır. Böbrekte fonksiyon bozukluğundan kaçınmak için CERTICAN ile kombinasyon halinde kullanılırken siklosporin dozunun azatılması gerekmektedir. Böbrek fonksiyonunun bütün hastalarda düzenli aralıklarla izlenmesi önerilir. Serum kreatinin düzeyleri yükselen hastalarda, immüno-supressif tedavide gerekli ayarlamalar yapılması ve özellikle de siklosporin dozunun azaltılması düşünülmelidir. Böbrek fonksiyonu üzerinde zararlı etkisi olduğu bilinen diğer ilaçlar, CERTICAN ile birlikte ihtiyatla kullanılmalıdır.

Proteinüri

De-novo böbrek nakli alıcılarında siklosporin ile birlikte CERTICAN kullanımı proteinüride artışla ilişkilendirilmiştir. Risk, daha yüksek everolimus kan düzeyleri ile artış göstermektedir.

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

CERTICAN 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

CERTICAN, diğer mTOR inhibitörleri gibi, daha fazla cerrahi müdahale gerektirebilen yara açılması, sıvı toplanmaları ve yara enfeksiyonu gibi transplantasyon sonrası komplikasyonları artırarak yara iyileşmesinde bozulmalara neden olabilir. Lenfösel, 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.

Trombotik mikroanjyopati/Trombotik trombositopenik purpura/Hemolitik üremik sendrom

Bir kalsinörin inhibitörü (CNI) ile birlikte eşzamanlı CERTICAN kullanımı, CNI ile indüklenen trombotik mikroanjyopati/trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom riskini arttırabilir.

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. CERTICAN ile glukokortikoid tedavisi ile birlikte veya glukokortikoid tedavisi olmaksızın ilacın kesilmesi ile çözümlenen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir(bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Yeni başlangıçlı diyabet

CERTICAN'ın nakilden sonra yeni başlangıçlı diyabet riskini arttırdığı gösterilmiştir. CERTICAN 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 CERTICAN tedavisinin potansiyel bir riski olarak düşünülmelidir.

Yardımcı maddelere intolerans riski

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-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 (CYP 3A4) tarafından, az miktarda olmak üzere de barsak duvarında metabolize edilir ve çok sayıda ilaç için dışa atma pompası (efflux pompası) ödevini üstlenen P-glikoprotein bir substratıdır. Bu durumda CYP 3A4 ve/veya P-glikoprotein üzerinde etki gösteren ilaçlar, everolimusun emilimini ve daha sonraki metabolizmasını etkileyebilir. Everolimusun güçlü CYP 3A4 inhibitör veya indüktörleriyle kullanılması önerilmez. P-glikoprotein inhibitörleri everolimusun barsak hücrelerinden kan dolaşımına verilmesini azaltabilir ve kandaki everolimus konsantrasyonlarını artırabilir. Everolimus, CYP 3A4 ve CYP 2D6'yı *in vitro* kompetitif olarak inhibe ettiğinden, bu izoformlar tarafından metabolize edilen ilaçların konsantrasyonlarını yükseltebilir. Bu nedenle everolimusun, CYP 3A4 ve CYP 2D6 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-doğ 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). CERTICAN, böbrek veya kalp transplantasyonundan sonra mikroemülsiyon için siklosporin kullanan hastalarda, siklosporin farmakokinetiği üzerinde minör etkiye sahiptir.

Rifampisin (CYP 3A4 indüktörü):

Sağlıklı deneklere çok sayıda rifampisin dozunun ardından tek doz CERTICAN verilmesi, everolimus klerensini yaklaşık 3 misli artırmış; C_{maks} ve EAA değerlerini ise sırasıyla %58 ve %63 oranında azaltmıştır. CERTICAN'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 CERTICAN 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.

Olası diğer ilaç-ilac etkileşimleri:

İlmlı CYP3A4 ve Pgp inhibitörleri; örneğın 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: İmmünosupressif ilaçlar aşı karşısındaki reaksiyonu etkileyebilir ve CERTICAN tedavisi sırasındaki aşılama, daha az etkili olabilir. Canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

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

CERTICAN 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 CERTICAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına /tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CERTICAN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. CERTICAN kullanan kadınlar bu nedenle, bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilitite 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 olan advers reaksiyonların sıklığı, çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalarda siklosporin ve kortikosteroidlerle kombine halde bir CERTICAN rejimi ile tedavi edilmiş hastalarda gözlenen değerleri temsil etmektedir. Bunlar toplam 2497 hastayı kapsayan *de novo* böbrek nakli alıcıları üzerinde gerçekleştirilmiş beş çalışmayı ve 1531 hastayı kapsayan *de novo* kalp nakli alıcıları üzerinde gerçekleştirilmiş üç çalışmayı kapsamaktadır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Tablo 1 faz III klinik çalışmalar (böbrek veya kalp nakli) sırasında karşılaşılan ve CERTICAN tedavisiyle olasılıkla ya da güçlü bir olasılıkla ilişkili olarak yorumlanan advers ilaç reaksiyonlarını içermektedir. Aksi belirtilmediği sürece bu hastalıklar, bir CERTICAN + siklosporin rejimini bir CERTICAN içermeyen siklosporin bazlı rejimle karşılaştıran faz III çalışmalarda insidanstaki artış ile belirlenmiştir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). MedDRA standart organ sınıflarına göre hazırlanmıştır:

Advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre aşağıda 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).

Tablo 1 CERTICAN ile olasılıkla ya da güçlü bir olasılıkla ilişkili advers ilaç reaksiyonları

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Virüs, bakteri ve mantar enfeksiyonları, enfeksiyonları, pnömoni, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Yara enfeksiyonu.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni ¹

Yaygın: Trombositopeni¹, anemi¹, koagülopati, trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom.

Yaygın olmayan: Hemoliz, pansitopeni⁶

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkolesterolemi, hiperlipidemi.

Yaygın: Hipertrigliseridemi, yeni başlangıçlı diyabet

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Perikardiyal efüzyon².

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon, lenfösel³, 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

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, bulantı, pankreatit, kusma, stomatit/ağızda ülserasyon

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatit, karaciğer bozuklukları, sarılık, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri⁴.

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: Proteinüri³

Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz³, piyelonefrit.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Erektile fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ödem, ağrı, iyileşmede bozulma

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

²Kalp transplantasyonunda.

³Böbrek transplantasyonunda.

⁴Gamma-glutamil transferaz, AST ve ALT yükselmesi.

⁵Çoğunlukla birlikte ADE inhibitörü alan hastalarda.

⁶Pazarlama sonrası bulgu

Kontrol gruplarına yer vererek yapılan ve diğer immünosupresanlarla kombinasyon halinde CERTICAN (1.5 mg ya da 3.0 mg/gün) uygulanan toplam 2335 hastanın en az 1 yıl boyunca izlendiği klinik çalışmalarda, hastaların toplam %2.9'unda maligniteler gelişmiştir; bu hastaların %1.2'si deri maligniteleri ve %0.40'ı lenfoma veya lenfoproliferatif hastalık geliştirmiştir.

Advers olayların ortaya çıkması, immünosupresif tedavinin derecesine ve süresine bağlı olabilir. Temel çalışmalar sırasında mikro emülsiyon şeklindeki siklosporinle birlikte CERTICAN 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 CERTICAN'ın güvenlik 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. Primer olarak böbrek ve kalp nakli alıcılarında CMV ve böbrek nakli alıcılarında BK virüsü olmak üzere viral enfeksiyonlar güncel olarak önerilen CERTICAN bazlı immünosupresif rejim ile düşük oranda gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler-klinik çalışmalar).

Rapamisinler ve CERTICAN 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 CERTICAN kullanımının kesilmesiyle ve/veya glukokortikoidlerin tedaviye eklenmesiyle düzelmiştir.

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 miligramaya varabilen tek dozlara, kabul edilebilir akut tolerabilite eşlik etmiştir.

Doz aşımı görülen bütün hastalarda genel destek önlemleri alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immunosupresif ajanlar

ATC kodu: L04AA18

Proliferasyon sinyal inhibitörü olan everolimus, kemirgenlerdeki ve insan-dışı primatlardaki allotransplantasyon modellerinde allograft reddini önler. İmmüno-supresif etkisini, T-hücrelerine 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 hücreleri 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 hücreleri proliferasyonunun, hücre siklusunun G₁ evresinde durmasıyla sonuçlanır.

Everolimus, moleküler düzeyde, sitoplazmadaki FKBP-12 proteiniyle kompleks oluşturur. p70 S6 kinaz adlı enzimin büyüme faktörlerinin uyarılması sonucu fosforillenmesi, everolimusun varlığında 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 CERTICAN, mikroemülsiyon için siklosporinin ve kortikosteroidlerin standart dozlarıyla birlikte, 2 *de novo* faz III böbrek transplantasyonu çalışmasında (B201 ve B251) araştırılmıştır. Karşılaştırma ilacı olarak, günde 2 defa 1 gram mikofenolat mofetil (MMF) kullanılan bu 2 çalışmanın birleşik bitiş noktaları; altıncı ayın sonundaki başarısızlık (biyopsiyle kanıtlanmış akut red, gref kaybı, ölüm veya hastanın izlenememesi) ve 12. ayın sonundaki gref kaybı, ölüm ya da hastanın izlenememesidir. Bu çalışmalarda CERTICAN bir bütün olarak mikofenolat mofetilden daha aşağı kalmamıştır. B201 çalışmasında altıncı ayın sonuna gelindiğinde, biyopsiyle kanıtlanan akut red insidansı günde 1.5 mg veya 3 mg CERTICAN kullanan hastalarda sırasıyla %21.6 ve %18.2, MMF kullanan hastalarda ise %23.5 olmuştur. B251 çalışmasındaki aynı oranlar ise sırasıyla %17.1, %20.1 ve %23.5 olarak hesaplanmıştır.

Allogref fonksiyonunun, serum kreatinin düzeylerindeki yükselmeye birlikte azalmasına, mikroemülsiyon için tam doz siklosporinle birlikte CERTICAN kullanan hastalarda, MMF kullananlara kıyasla daha sık rastlanmıştır. Bu etkinin, siklosporin nefrotoksitesindeki artışa bağlı olduğuna işaret etmektedir. İlaç konsantrasyon-farmakodinamik analizi, kan çukur everolimus konsantrasyonu 3 ng/mL'nin üzerinde tutulup etkililik korunurken siklosporine maruziyetin azaltılmasının böbrek fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir. Bu fikir daha sonra, sırasıyla 237 ve 256 hastayı kapsayan 2 Faz III çalışmada (A2306 ve A2307) doğrulanmıştır; bu çalışmalarda azaltılmış siklosporin maruziyeti ile birlikte günde 1.5 mg veya 3 mg dozunda CERTICAN [başlangıç dozları; bunlar daha sonra, hedef alınan C0 düzeylerine ($C0 \geq 3$ ng/ml) göre ayarlanmıştır] kullanımının etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, etkililikte herhangi bir değişiklik olmadan böbrek fonksiyonunda iyileşme sağlanmıştır. Diğer yandan bu çalışmalarda CERTICAN'ın olmadığı bir karşılaştırma kolu bulunmamaktadır.

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 CERTICAN rejiminden birisine ya da standart rejim sodyum mikofenolat (MPA) + siklosporine randomize edilmiş ve 12 ay boyunca tedavi edilmiştir. Tüm hastalara nakil öncesinden ve nakilden sonra 4. Günde basiliksimab ile indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Gereklikçe nakil sonrası steroidler verilmiştir.

İki CERTICAN 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. Siklosporin dozajları, tablo 2’de gösterildiği gibi hedef kan çukur-düzy aralıklarının sürdürülmesi için adapte edilmiştir. Everolimus ve siklosporinin kan konsantrasyonları için ölçülen gerçek değerler tablo 3’te gösterilmektedir. Daha yüksek dozajlı CERTICAN rejimi, daha düşük dozajlı rejimle aynı etkililiğe sahip olsa da, genel güvenliliğin daha kötü olduğu bulunmuştur ve bu nedenle yüksek dozajlı rejim önerilmemektedir.

CERTICAN için önerilen rejim düşük dozajlı olmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Tablo 2 Çalışma A2309: Hedef siklosporin kan çukur-düzy aralıkları

Hedef siklosporin C ₀ (ng/mL)	1. Ay	2-3. Ay	4-5. Ay	6-12. Ay
CERTICAN grupları	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA grubu	200-300	100-250	100-250	100-250

Tablo 3 Çalışma A2309: Siklosporin ve everolimusun ölçülen çukur kan düzeyleri

Çukur düzeyler (ng/mL)	CERTICAN grupları (düşük doz siklosporin)				MPA (standard siklosporin)	
	CERTICAN 1.5 mg		CERTICAN 3.0 mg		Myfortic 1.44 g	
Siklosporin	Co düzeyi	C2 düzeyi	Co düzeyi	C2 düzeyi	Codüzyi	C2 düzeyi
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 Co 3-8)		(Hedef Co 6-12)			
Gün 7	4.5 ± 2.3		8.3 ± 4.8		-	
Ay 1	5.3 ± 2.2		8.6 ± 3.9		-	
Ay 3	6.0 ± 2.7		8.8 ± 3.6		-	
Ay 6	5.3 ± 1.9		8.0 ± 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 ortalaması ± SD’dir; Co = çukur düzey, C2 = dozdan 2 saat sonraki değer.
Kaynak: App 1: Tablolar 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c

Birincil etkililik sonlanım noktası, bir bileşik başarısızlık değişkenidir (biyopsi ile kanıtlanmış akut ret, greft kaybı, ölüm ya da takip kaybı). Sonuç tablo 4’te gösterilmektedir.

Tablo 4 Çalışma A2309: 6. ve 12. aylarda bileşik ve bireysel etkililik sonlanım noktaları (ITT popülasyonunda ITT)

	CERTICAN 1.5		CERTICAN 3.0		MPA 1.44 g	
	mg		mg		N=277	
	N=277		N=279		N=277	
	% (n)		% (n)		% (n)	
	6 ay	12 ay	6 ay	12 ay	6 ay	12 ay
Bileşik sonlanım noktası (1° kriter)	19.1	25.3	16.8	21.5 (60)	18.8	24.2 (67)
	(53)	(70)	(47)		(52)	
Fark % (CERTICAN - MPA)	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-6.2, 6.9)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
Bireysel sonlanım noktaları (2° kriterler)						
Tedavi edilmiş BPAR	10.8	16.2	10.0	13.3 (37)	13.7	17.0 (47)
	(30)	(45)	(28)		(38)	
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)
Kombine sonlanım noktaları (2° kriterler)						
Greft kaybı / Ölüm	5.8 (16)	6.5 (18)	5.7 (16)	7.5 (21)	4.0 (11)	5.4 (15)
Greft kaybı / Ölüm / Takip kaybı	9.4 (26)	10.8 (30)	8.2 (23)	10.0 (28)	5.8 (16)	8.7 (24)

mo = ay, 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 5'te sunulmaktadır.

Proteinüri planlanmış vizitlerde spot idrar protein/kreatinin analizi yoluyla değerlendirilmiş ve tablo 6'da temsil edildiği şekilde klinik anlamlılık düzeylerine göre kategorize edilmiştir. Herhangi bir tedavi grubundaki birkaç hasta nefrotik eşiğe ulaşmış, fakat MPA grubundaki durum ile karşılaştırıldığında CERTICAN hastalarının daha büyük bir oranı sub-nefrotik kategoride kalmıştır. Özellikle 8 ng/mL'nin üzerindeki Cmin değerlerinde proteinüri düzeylerini everolimus çukur düzeyler ile ilişkilendiren bir konsantrasyon etkisi olduğu gösterilmiştir.

Önerilen (düşük dozaj) CERTICAN rejiminde MPA kontrol grubuna göre daha sık bildirilen advers olaylar yukarıya dahil edilmiştir (Tablo 1). CERTICAN ile tedavi edilmiş hastalar için daha düşük bir viral enfeksiyon sıklığı bildirilmiştir; bu büyük oranda CMV enfeksiyonu (%0.7'ye karşılık %5.95) ve BK virüs enfeksiyonu (%1.5'e karşılık %4.8) için daha düşük bildirim oranlarından kaynaklanmaktadır.

Tablo 5 Çalışma A2309: 12. Ayda böbrek fonksiyonu (MDRD ile hesaplanmış GFR) (ITT popülasyonu)

	CERTICAN 1.5	CERTICAN 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)	- -

12-aylık GFR eksik değerlerin tamamlanması: greft-kaybı = 0; ölüm ya da böbrek fonksiyonu için takip kaybı = LOCF1 (ileriye taşınmış son gözlem yaklaşımı 1: Tedavi Sonu (12. Aya kadar)).

MDRD: böbrek hastalığında diyet değişimi

Tablo 6 Çalışma A2309: İdrar proteini/kreatinin oranı

	Tedavi	Proteinüri kategorisi (mg/mmol)			
		normal % (n) (<3.39)	hafif şiddette % (n) (3.39-<33.9)	sub-nefrotik % (n) (33.9-<339)	nefrotik % (n) (>339)
12. Ay (TED)	CERTICAN 1.5 mg	0.4 (1)	64.2 (174)	32.5 (88)	3.0 (8)
	CERTICAN 3 mg	0.7 (2)	59.2 (164)	33.9 (94)	5.8 (16)
	MPA 1.44 g	1.8 (5)	73.1 (198)	20.7 (56)	4.1 (11)

1 mg/mmol = 8.84 mg/g

TED: Tedavi sonlanım noktası (12. Ay değeri ya da ileriye taşınmış son gözlem)

Kalp transplantasyonu

Kalp nakledilen hastalar üzerinde yapılan Faz III çalışmasında (B253); mikroemülsiyon için tam doz siklosporinle ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılan günde 1.5 mg ve günde 3 mg CERTICAN, günde 1-3 mg/kg dozunda azatiyoprinle karşılaştırılmıştır. Birleşik primer bitiş noktasının; altıncı, on ikinci ve yirmi dördüncü ay sonundaki en az ISHLT derece 3A akut red insidansı, hemodinamik sorunların eşliğindeki akut red, greft kaybı, hastanın ölümü veya izlenememesi şeklinde belirlendiği bu çalışmada her 2 CERTICAN dozu da 6., 12. ve 24. ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde azatiyoprinde üstün bulunmuştur. Biyopsiyle kanıtlanan ve 6. ay sonundaki en az ISHLT derece 3A olan akut red insidansı, 1.5 ve 3 mg CERTICAN gruplarıyla azatiyoprin grubunda sırasıyla %27.8, % 19 ve %41.6 bulunmuştur (1.5 miligramlık dozda azatiyoprine kıyasla p = 0.003; 3 miligramlık dozda azatiyoprine kıyasla p < 0.001).

Çalışma popülasyonunun bir alt-grubunda elde edilen koroner arter intravasküler ultrason verilerine göre her 2 CERTICAN dozu da, allogreft vaskülopati gelişmesinin (eşleştirilen en az 2 preparattaki maksimal intima kalınlığının başlangıça kıyasla en az 0.5 mm artmasının) önlenmesinde, azatiyoprine kıyasla, anlamlı şekilde daha etkili olmuştur. Allogreft vaskülopati gelişmesi, greftin uzun dönemde kaybı konusunda önemli bir risk faktörüdür.

Mikroemülsiyon için tam doz siklosporin ve CERTICAN kombinasyonunu kullanan deneklerde, artmış serum kreatinini, azatiyopirin kullanan hastalardan daha sık gözlenmiştir. Bu sonuçlar CERTICAN'ın, siklosporin ile indüklenen nefrotoksisteyi arttırdığını işaret etmektedir. Ancak, daha başka analizler everolimus kan düzeyleri belli bir eşğin üstünde tutulduğu sürece ekinlik kaybı olmaksızın, renal fonksiyonun siklosporin dozunun azaltılmasıyla iyileşebileceğini öne sürmektedir. A2411 ve A2310 çalışmaları daha sonradan bunu incelemek amacıyla yürütülmüştür.

A2411 çalışması randomize, 12 aylık ve CERTICAN'ın *de novo* kalp transplantasyonlu hastalarda düşük doz siklosporin mikroemülsiyonu ve kortikosteroidler ile kombinasyonunun, mikofenolik mofetil (MMF), standart doz siklosporin mikroemülsiyonu ve kortikosteroid kombinasyonu ile karşılaştıran açık bir çalışmadır. Çalışma 174 hastayı kapsamaktadır. CERTICAN (N=92) günde 1.5 mg dozda başlatılmıştır ve everolimusun C0 kan düzeylerinin hedef düzey olan 3-8 ng/ml arasında kalmasının sürdürülmesi için doz ayarlanmıştır. MMF (N=84) günde 2 kez 1.500 mg dozda olacak şekilde başlatılmıştır. Aşağıdaki hedeflenen C0 düzeylerine (ng/ml) ulaşmak için siklosporin mikroemülsiyon dozları ayarlanmıştır.

Hedeflenen siklosporin C0 düzeyi	1. ay	2. ay	3-4. ay	5-6. ay	7-12. ay
CERTICAN grubu	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF grubu	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Renal fonksiyon azaltılmış siklosporin dozaj rejimi ile iyileşmiş olup, ortalama kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü): 6. ayda CERTICAN: 65.4 v. MMF: 72.2 mL/dk ve 12. ayda CERTICAN: 68.7 ve MMF: 71.8 mL/dk değerindedir. Biyopsi ile kanıtlanan akut ret epizotları oranı olarak ifade edilen etkililik (ISHLT derecesi $\geq 3A$) 12. ayda iki grupta da benzer olarak korunmuştur (CERTICAN: % 22.8 ve MMF: % 29.8).

Çalışma A2310 24 ay boyunca standart mikofenolat mofetil (MMF)/siklosporin rejimine karşı iki CERTICAN/azaltılmış dozda siklosporin rejiminin etkililik ve güvenliliğini karşılaştıran çok merkezli, açık etiketli, randomize bir faz III çalışmadır. İndüksiyon tedavisinin kullanılması merkeze özgü olup, seçenekler indüksiyon yapılmaması veya basiliksimab ya da timoglobulin ile indüksiyondur. Tüm hastalar kortikosteroid kullanmıştır.

İki CERTICAN grubundaki başlangıç dozları 1.5 mg/gün ve 3 mg/gün olup, ardından 4. gün itibariyle sırasıyla 3-8 ng/ml ve 6-12 ng/ml'lik hedef kan çukur everolimus düzeylerini korumak üzere modifiye edilmiştir. Siklosporin dozajı çalışma A2411'deki aynı hedef kan çukur düzeyi çerçevesini korumak üzere adapte edilmiştir. Everolimus ve siklosporinin kan konsantrasyonları Tablo 7'de gösterilmektedir.

Deneyssel, üst dozajda CERTICAN tedavisi koluna hasta alımı, bu tedavi grubunda randomizasyondan sonraki ilk 90 günde meydana gelen enfeksiyon ve kardiyovasküler bozukluklardan ötürü artmış ölüm oranından dolayı erken dönemde bırakılmıştır. Bu dozaj formundaki ölümlerin yapısı ve paterni indüksiyon tedavisi varlığı veya tipine bağlanabilecek farklılıklar göstermemiştir.

İstatistiksel karşılaştırmalar tamamlanmış tedavi kolları arasındaki karşılaştırmalarla sınırlıdır. Gerçekte elde edilen ilaç kan konsantrasyonu düzeyleri Tablo 7’de tarif edilmektedir.

Tablo 7 Çalışma A2310: siklosporin (CsA) ve everolimusun ölçülen çukur kan düzeyleri

Vizit Penceresi	CERTICAN 1.5mg/azaltılmış doz CsA N=279		MMF 3g/standart doz CsA N=268
	everolimus (C ₀ ng/mL)	siklosporin (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	5.7 (2.3)	209 (86)	245 (90)
Ay 6	5.5 (2.2)	151 (76)	202 (72)
Ay 9	5.4 (2.0)	117 (77)	176 (64)
Ay 12	5.6 (2.5)	102 (48)	167 (66)

Sayılar C₀=çukur düzeyi ile ölçülen değerlerin ortalama ± SD’sidir.

Kaynak: PT-Tablo 14.3-1.5, PT-Tablo 14.3-1.7a

Birincil etkililik sonlanım noktası bileşik başarısızlık değişkeni olup, şunlardan herhangi birinin ortaya çıkması anlamına gelir: ISHLT derecesi $\geq 3A$ olan Biyopsi ile Kanıtlanmış Akut Ret (BPAR) epizodu, hemodinamik bozuklukla (HDC) ilişkili akut ret (AR) epizodu, greft kaybı/tekrar nakil, ölüm veya takip kaybı. 12. aydaki etkililik sonucu Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8 Çalışma A2310: Tedavi grubuna göre etkililik sonlanım noktalarının insidans oranları (ITT Popülasyonu – 12 Aylık Analiz)

	CERTICAN 1.5mg N=279	MMF N=271
Etkililik sonlanım noktaları	n (%)	n (%)
Birincil: bileşik etkililik başarısızlığı	99 (35.1)	91 (33.6)
- HDC ile ilişkili AR	11 (3.9)	7 (2.6)
- BPAR, ISHLT derece \geq 3A	63 (22.3)	67 (24.7)
- Ölüm	22 (7.8)	13 (4.8)
- Greft kaybı/tekrar nakil	4 (1.4)	5 (1.8)
- Takip kaybı*	9 (3.2)	10 (3.7)
İkincil:		
Greft kaybı/tekrar nakil, ölüm veya takip kaybı**	33 (11.7)	24 (8.9)
- Takip kaybı**	11 (3.9)	11 (4.1)
Antikorla tedavi edilen akut ret	13 (4.6)	9 (3.3)

ISHLT derecesi \geq 3A olan Biyopsi ile Kanıtlanmış Akut Ret (BPAR) epizodu, hemodinamik bozuklukla (HDC) ilişkili akut ret (AR), greft kaybı/tekrar nakil, ölüm veya takip kaybı.

* İlgili (birincil veya ikincil) sonlanım noktası açısından takip kaybı.

Kaynak: PT-Tablo 14.2-1.1a

MMF koluna kıyasla CERTICAN kolundaki daha yüksek ölüm oranı başlıca timoglobulin indüksiyon tedavisi gören hasta alt grubundaki CERTICAN hastaları arasında ilk üç aydaki artmış enfeksiyondan ölüm oranının bir sonucudur. Timoglobulin alt gruplarında CERTICAN hastalarında şiddetli enfeksiyonlar açısından MMF hastalarından dikkate değer ölçüde daha yüksek 3 aylık insidans, daha büyük immünosupresif potansi yansıtır görünmektedir. Timoglobulin alt grubu içinde ölüm açısından, özellikle nakilden önce hastaneye yatırılan hastalar arasında ve L-ventriküler yardımcı cihazlarla belirgin olan dengesizlik, bu tarz hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlarının sonuçları açısından daha büyük bir duyarlılığı düşündürmektedir.

Bir hasta alt setinde intravasküler ultrason (IVUS) çalışmaları yürütülerek, sol ön inen (LAD) koroner arter segmentinde intimal kalınlıkta nakil sonrası değişiklikler araştırılmıştır (nakil sonrası ilk üç ay sırasında etkilenmiş bir başlangıç değerine kıyasla 12. Ay değeri). Kardiyak allogreft vaskülopatisi olan hastaların sıklığı ile birlikte (maksimal intimal kalınlıkta 0.5 mm veya daha fazla bir artış olarak tanımlanan) maksimum intimal kalınlıkta ölçülen değişiklik bulguları Tablo 9’da tarif edilmektedir.

Tablo 9 Ortalama maksimum intimal kalınlıkta (mm) Başlangıçtan 12. Aya kadar meydana gelen değişiklik ve donör hastalığı ve tedaviye göre kardiyak allogreft vaskülopati (CAV) insidansı (IVUS popülasyonu – 12 Aylık Analiz)

	CERTICAN 1.5mg N=88	MMF N=101	t-testinin p-değeri (CERTICAN v. MMF)
Ortalama maksimum intimal kalınlıkta (mm) Başlangıçtan 12. Aya kadar meydana gelen değişiklik			
Ortalama (SD)	0.03 (0.05)	0.07 (0.11)	<0.001
Medyan (aralık)	0.02 (-0.12, 0.19)	0.03 (-0.15, 0.56)	
Donör hastalığı ve tedaviye göre kardiyak allogreft vaskülopati (CAV)			
Donör hastalığı	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
-Toplam	11/88 (12.5)	27/101 (26.7)	0.018
Donör hastalığı	10/42 (23.8)	24/54 (44.4)	0.052
Donör hastalığı yok	1/46 (2.2)	3/47 (6.4)	0.617

Başlangıç IVUS değerlendirmesi 15. Güne kadar gerçekleştirilmiştir. Başlangıca kıyasla meydana gelen değişiklik için p-değeri iki taraflı 0.025 anlamlılık düzeyi ile karşılaştırılmalıdır.

n = donör hastalık durumunda bir CAV olayı görülen hastaların sayısı; M = o donör hastalık durumundaki hastaların toplam sayısı.

Kaynak: PT-Tablo 14.2-3.2a, PT-Tablo 14.2-3.7

MMF hastalarına kıyasla CERTICAN hastalarında intimal koroner kalınlıkta artışıdaki azalma yaş, cinsiyet veya diyabet yokluğundan ve 12. ay itibariyle gözlenen maksimum serum kolesterol düzeyinden bağımsız olarak belirgindir.

Çalışma A2310'un seyri boyunca, MDRD formülü kullanılarak hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile değerlendirilen renal fonksiyon 12. ayda everolimus 1.5 mg grubu için 5.5 mL/dak/1.72m² (% 97.5 GA-10.9, -0.2) daha düşük istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı göstermektedir.

Veriler gözlenen farklılığın başlıca siklosporine maruziyet ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu farklılık 3.6 mL/dak/1.73 m²'ye azalmış olup, önerildiği üzere ortalama siklosporin düzeyinin CERTICAN kullanan hastalarda kontrol koluna randomize edilen hastalardan daha düşük olduğu merkezler istatistiksel olarak anlamlı değildir (% 97.5 GA -8.9, 1.8).

Ayrıca, farklılık başlıca hastalar muhtemelen renal fonksiyon analizini etkileyen stabil olmayan bir hemodinamik durumdayken, nakil sonrası ilk ayda gelişen bir farklılıktan kaynaklanmıştır. Ardından, ortalama GFR'de 1. Aydan 12. Aya meydana gelen azalma everolimus grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha küçüktür (-13.7 mL/dakikaya karşı -6.4, p=0.002).

Spot idrar numunelerinde ölçülen üriner protein:üriner kreatinin düzeyleri olarak ifade edilen proteinüri CERTICAN ile tedavi edilen hastalarda daha fazla artma eğilimi göstermiştir. MMF hastalarına kıyasla (% 8.6) CERTICAN kullanan hastaların % 22'sinde sub-nefrotik değerler gözlenmiştir; her bir tedavi grubunda 2 hastada nefrotik düzeyler de bildirilmiştir (% 0.8).

Çalışma A2310'da everolimus 1.5 mg grubu için advers reaksiyonlar Tablo 1'de sunulan advers ilaç reaksiyonları ile tutarlıdır. CERTICAN ile tedavi edilen hastalar için, başlıca MMF'ye kıyasla CMV enfeksiyonu açısından daha düşük bir bildirim oranından dolayı, daha düşük viral enfeksiyon oranı bildirilmiştir (% 19.4'e karşı % 7.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Everolimus, selektif immunosupresif 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 toluen) 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 CERTICAN 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 immunosupresif 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(Vc/F) 110 litredir (hastadan hastaya değişiklik oranı %36). Kan konsantrasyonlarındaki rezidüel variabilite %31; eliminasyon yarı 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:

Orta derecede şiddetli (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer bozukluğu olan 8 hastada everolimus EAA değerlerinin, sağlıklı 8 denektekini ortalama 2 misli olduğu görülmüştür. EAA değerleri serum bilirübin konsantrasyonu arttıkça ve protrombin zamanı uzadıkça yükselmiş; serum albümin konsantrasyonları yükseldikçe azalmıştır. Serum bilirubin konsantrasyonunun $> 34 \mu\text{mol/l}$, INR >1.3 (INR protrombin zamanında 4 saniyeden daha fazla uzama) ve/veya albümin konsantrasyonunun <35 gram/litre olmasına, EAA değerlerinin sağlıklı deneklerdekinden daha yüksek olma eğilimi eşlik etmiştir. Şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer bozukluğunun etkisi incelenmemiştir ama bu hastalardaki everolimus EAA değeri üzerindeki etkinin, orta şiddetteki karaciğer bozukluğunun aynı yöndeki etkisi kadar veya daha fazla olması mümkündür. (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 mg/m^2 (en fazla 1.5 mg) CERTICAN 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 hesaplanmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

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

İrk:

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 10).

Tablo 10

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 ($<100 \times 10^9/l$)	%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 ($<75 \times 10^9/l$)	%5	%5	%6	%8	%9

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Everolimusun prelinik emniyet profili sıçanlarda, farelerde, mini-domuzlarda, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Çeşitli türlerde dişi ve erkek üreme sistemleri (testis tübül 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, tübül 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 fertilitte 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 fertilitisini 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 (rneğin 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 sreler boyunca tahmin edilen klinik maruziyetin sırasıyla 0.3 ve 8.6 katına denk gelen en yüksek dozlara kadar everolimus kullanılması herhangi bir onkojen potansiyel sergilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Btilhidroksitoluen (E321)
- Magnezyum stearat
- Laktoz monohidrat
- Hipromelloz
- Krospovidon
- Susuz laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

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

Tel no: 0216 560 10 00

Faks no:0216 482 64 08

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

-