

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera odpowiednio 0,25 mg; 0,5 mg; 0,75 mg lub 1,0 mg ewerolimusu.
Każda tabletką zawiera odpowiednio 2 mg, 4 mg, 7 mg lub 9 mg laktozy jednowodnej oraz 51 mg, 74 mg, 112 mg lub 149 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki są białe lub żółtawe, o wzorze przypominającym marmur, okrągłe, płaskie ze ściętymi brzegami.
0,25 mg: z wytłoczonym napisem „C” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki
0,5 mg: z wytłoczonym napisem „CH” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki
0,75 mg: z wytłoczonym napisem „CL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki
1,0 mg: z wytłoczonym napisem „CU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

U pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca zalecana początkowa dawka wynosi 0,75 mg ,dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po transplantacji. Dobową dawkę produktu leczniczego Certican należy zawsze podawać w postaci dwóch doustnych dawek podzielonych (dwa razy na dobę). Produkt leczniczy należy przyjmować zawsze w ten sam sposób niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2) oraz o tej samej porze, w której przyjmowana jest cyklosporyna w mikroemulsji (patrz: *Monitorowanie terapeutycznych stężeń leku*).

Certican jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego.

Certican należy zażywać popijając szklanką wody. Tabletek nie należy rozkruszać przed połknięciem. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki mogą przejść na leczenie produktem Certican w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu Certican w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej).

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

Pacjenci rasy czarnej

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

Dzieci i młodzież

Brak wystarczającego doświadczenia, aby produkt leczniczy Certican mógł być zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u dzieci po przeszczepieniu nerki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy ściśle monitorować stężenia ewerolimusu we krwi pełnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B Child-Pugh) powinni otrzymywać połowę zwykłej dawki leku, jeśli spełniają oni dwa z wymienionych niżej warunków: bilirubina > 34 µmol/l (> 2 mg/dl), albuminy < 35 g/l (< 3,5 g/dl), INR > 1,3 (czas protrombinowy wydłużony o ponad 4 sek.). Dalsze dostosowanie dawki należy ustalać na podstawie monitorowania terapeutycznych stężeń leku (patrz punkt 5.2). Działanie ewerolimusu nie było przedmiotem oceny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh, patrz punkt 4.4).

Monitorowanie terapeutycznych stężeń leku

Zaleca się prowadzenie rutynowego monitorowania terapeutycznych stężeń ewerolimusu we krwi pełnej. Dane z analizy zależności AUC i skuteczności oraz AUC i bezpieczeństwa stosowania wskazują, że pacjenci, u których najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej były równe lub większe niż 3,0 ng/ml rzadziej doświadczali epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji, zarówno po przeszczepieniu nerki jak i serca, w porównaniu z pacjentami, u których najmniejsze stężenia były mniejsze niż 3,0 ng/ml. Zaleca się, by górna granica stężeń terapeutycznych wynosiła 8 ng/ml. Nie badano wartości powyżej 12 ng/ml. Zalecane zakresy stężeń zostały zdefiniowane w oparciu o metodę chromatograficzną.

Szczegółne znaczenie ma monitorowanie stężenia ewerolimusu we krwi pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących jednocześnie leki o silnym działaniu pobudzającym lub hamującym

CYP3A4, podczas zmiany leczenia na inną postać farmaceutyczną i (lub) po znacznym zmniejszeniu dawki cyklosporyny (patrz punkt 4.5). Stężenia ewerolimusu mogą ulec nieznacznemu zmniejszeniu po podaniu produktu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Certican powinno być przeprowadzone na podstawie najmniejszego stężenia leku mierzonego po upływie ponad 4-5 dni po uprzedniej zmianie dawkowania. Cyklosporyna wpływa na ewerolimus i z tego względu stężenia tego ostatniego mogą ulec zmniejszeniu, jeśli AUC cyklosporyny znacznie się zmniejszy (np. gdy minimalne stężenie będzie mniejsze niż 50 ng/ml).

Zalecane dawkowanie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki

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

Przeszczepienie nerki: zalecane docelowe zakresy najmniejszych stężeń cyklosporyny we krwi

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

(Oznaczone stężenia C0 i C2 przedstawiono w punkcie 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

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

Dane dotyczące dawkowania produktu leczniczego Certican przy stężeniach cyklosporyny C0 mniejszych niż 50 ng/ml lub stężeniach C2 mniejszych niż 350 ng/ml w fazie terapii podtrzymującej są ograniczone. Jeśli pacjent nie toleruje zmniejszenia AUC cyklosporyny, należy rozważyć celowość dalszego podawania produktu leczniczego Certican.

Zalecane dawkowanie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu serca

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Certican jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na ewerolimus, syrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępowanie w immunosupresji

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

Nie przeprowadzono odpowiednich badań u pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym.

Stosowanie jednoczesne z indukcją tymoglobulina

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

Ciężkie zakażenia oraz zakażenia oportunistyczne

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

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Certican, przez pierwsze 12 miesięcy po przeszczepieniu, pacjentom podawano profilaktycznie antybiotyki przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*). Profilaktykę przeciwko cytomegalowirusowi (CMV) zaleca się przez pierwsze 3 miesiące po przeszczepieniu, zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka rozwoju choroby cytomegalowirusowej.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne ewerolimusy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zostały zbadane. Zaleca się, by u tych pacjentów ściśle monitorować stężenia ewerolimusy we krwi pełnej.

Interakcje z silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Certican z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, klarytromycyna, tetytromycyna, rytonawir) oraz lekami o silnym działaniu pobudzającym CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna), chyba że korzyści przewyższają ewentualne ryzyko.

Zaleca się monitorowanie stężeń ewerolimusy we krwi pełnej u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki pobudzające lub hamujące CYP3A4, a także po zakończeniu terapii tymi lekami (patrz punkt 4.5).

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym Certican zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.8). Bezwzględne ryzyko rozwoju choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i czasem trwania immunosupresji, niż z zastosowaniem konkretnego produktu leczniczego. Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani w kierunku ewentualnych

nowotworów skóry oraz powinni ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne, promieniowanie UV i stosować kremy z filtrem ochronnym.

Hiperlipidemia

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Certican i cyklosporyny w mikroemulsji u pacjentów po przeszczepieniu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi, co może wymagać leczenia. Pacjenci otrzymujący Certican powinni być obserwowani w kierunku hiperlipidemii, a w razie konieczności należy zastosować leczenie lekami zmniejszającymi stężenie lipidów oraz modyfikację diety (patrz punkt 4.5). U pacjentów z rozpoznaną hiperlipidemią przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, zawierającego produkt leczniczy Certican, należy przeprowadzić analizę ryzyka i korzyści. Podobna ocena korzyści i ryzyka jest konieczna podczas ciągłego podawania produktu leczniczego Certican pacjentom z ciężką, oporną na leczenie hiperlipidemią.

Pacjenci otrzymujący inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty powinni być monitorowani w kierunku możliwego rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomiolizy) lub innych działań niepożądanych, opisanych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla odpowiednich produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy

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

Toksyczne działanie na nerki

Certican stosowany z pełną dawką cyklosporyny zwiększa ryzyko zaburzeń czynności nerek. Aby tego uniknąć, w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych konieczne jest zmniejszenie dawek cyklosporyny.

U wszystkich pacjentów należy regularnie kontrolować czynność nerek. Należy rozważyć ewentualne zmiany w schemacie leczenia immunosupresyjnego, zwłaszcza zmniejszenie dawki cyklosporyny u pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy. Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych o znanym szkodliwym działaniu na nerki wymaga zachowania ostrożności.

Białkomocz

Stosowanie produktu leczniczego Certican wraz z cyklosporyną u biorców przeszczepów nerki *de novo* było związane ze zwiększonym wydalaniem białka z moczem. Ryzyko to zwiększa się przy większych stężeniach ewerolimusu we krwi.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, z łagodnym białkomoczem, u których stosuje się podtrzymujące leczenie immunosupresyjne inhibitorem kalcyneuryny (CNI) zgłaszano nasilenie białkomoczu po zastąpieniu CNI produktem leczniczym Certican. Obserwowano odwracalność tego zjawiska po przerwaniu leczenia produktem Certican i ponownym wprowadzeniu CNI. Bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z CNI na leczenie produktem leczniczym Certican u tych pacjentów nie zostały ustalone.

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Certican powinni być monitorowani w kierunku białkomoczu.

Zakrzepica w obrębie przeszczepu nerki

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

Zaburzenia dotyczące gojenia się ran

Certican, podobnie jak inne inhibitory mTOR może zaburzać proces gojenia, zwiększając częstość występowania powikłań po przeszczepieniu, takich jak rozchodzenie się brzegów rany, gromadzenie się płynu i zakażenie rany, mogących wymagać dalszej interwencji chirurgicznej. U biorców przeszczepów

nerki najczęściej zgłaszanym zdarzeniem tego rodzaju jest torbiel limfatyczna, z tendencją do częstszego występowania u pacjentów z większym wskaźnikiem masy ciała. U biorców przeszczepów serca zwiększona jest częstość występowania wysięku osierdziowego i opłucnowego.

Mikroangiopatia zakrzepowa/Zakrzepowa plamica małopłytkowa (choroba Moschowitza)/Zespół hemolityczno-mocznicowy

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Certican z inhibitorem kalcyneuryny (CNI) może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego/zakrzepowej plamicy małopłytkowej/mikroangiopatii zakrzepowej wywołanych przez CNI.

Szczepienia

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

Choroby śródmiąższowe płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Należy rozważyć rozpoznanie choroby tkanki śródmiąższowej płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) u pacjentów z objawami wskazującymi na zapalenie płuc o etiologii infekcyjnej, jednak nie odpowiadających na antybiotykoterapię oraz u pacjentów, u których na podstawie odpowiednich badań wykluczono infekcyjne, nowotworowe oraz inne czynniki etiologiczne nie związane z lekiem. U pacjentów przyjmujących Certican zgłaszano przypadki choroby tkanki śródmiąższowej płuc, która ustępowała po przerwaniu podawania produktu z lub bez leczenia glikokortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Wystąpienie cukrzycy

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

Niepłodność mężczyzn

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

Ryzyko nietolerancji substancji pomocniczych

Tabletki produktu Certican zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A4 w wątrobie, a także w pewnym stopniu w ścianie jelita. Ewerolimus jest substratem dla glikoproteiny P (PgP) - pompy wypływowowej (efflux pump) dla wielu leków. Z tego względu, wchłanianie, a następnie wydalanie ewerolimusu po podaniu układowym może ulegać zaburzeniu przez inne leki, wpływające na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Certican oraz leków o silnym działaniu hamującym bądź pobudzającym CYP3A4. Inhibitory glikoproteiny P mogą zmniejszyć wypływ ewerolimusu z komórek jelit i zwiększać stężenie tego związku we krwi. W badaniach *in vitro* ewerolimus był kompetycyjnym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6, potencjalnie posiadającym zdolność zwiększania stężeń leków wydalanych za pośrednictwem tych enzymów. Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ewerolimusu z substratami 3A4- i 2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym. W żadnym z badań *in vivo* dotyczących interakcji nie stosowano jednocześnie cyklosporyny.

Cyklosporyna (inhibitor CYP3A4/PgP): biodostępność ewerolimusy uległa istotnemu zwiększeniu po jednoczesnym podaniu cyklosporyny. W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki cyklosporyny w mikroemulsji (Neoral) u zdrowych ochotników, AUC ewerolimusy zwiększyło się o 168% (zakres od 46% do 365%), a C_{max} o 82% (zakres od 25% do 158%), w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samego ewerolimusy. W przypadku zmiany dawkowania cyklosporyny może być konieczna modyfikacja dawkowania ewerolimusy (patrz punkt 4.2). Certican wywierał klinicznie nieznaczny wpływ na farmakokinetykę cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących cyklosporynę w mikroemulsji.

Ryfampicyna (lek pobudzający CYP3A4): wcześniejsze podanie zdrowym ochotnikom wielokrotnych dawek ryfampicyny, a następnie pojedynczej dawki produktu leczniczego Certican spowodowało blisko 3-krotne zwiększenie klirensu ewerolimusy oraz zmniejszenie wartości C_{max} o 58%, a wartości AUC o 63%. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Certican z ryfampicyną (patrz punkt 4.4).

Atorwastatyna (substrat CYP3A4) i prawastatyna (substrat PgP): podanie pojedynczej dawki produktu leczniczego Certican z atorwastatyną lub prawastatyną zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, prawastatyny i ewerolimusy, ani też na całkowitą bioreaktywność reduktazy HMG-CoA w osoczu. Jednak wyniki te nie są wiążące dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Należy monitorować pacjentów w kierunku ewentualnego rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych i innych działań niepożądanych, opisanych w tekstach Charakterystyk Produktu Leczniczego inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Inne możliwe interakcje: umiarkowane inhibitory CYP3A4 i PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusy we krwi [np. *leki przeciwgrzybicze*: flukonazol; *antybiotyki makrolidowe*: erytromycyna; *leki blokujące kanały wapniowe*: werapamil, nikardypina, diltiazem; *inhibitory proteazy*: nelfinawir, indynawir, amprenawir]. Leki pobudzające CYP3A4 mogą nasilać metabolizm ewerolimusy i zmniejszać jego stężenie we krwi [np. ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), *leki przeciwdrgawkowe*: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina; *leki przeciw wirusowi HIV*: efawirenz, newirapina].

Owoc grejpfruta i sok grejpfrutowy wpływają na aktywność cytochromu P450 i PgP i z tego względu nie należy ich spożywać.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Certican na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej odnosi się do działań obserwowanych u pacjentów leczonych produktem Certican w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami podczas wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych. Było to pięć badań z udziałem biorców przeszczepu nerki *de novo* – w sumie 2497 pacjentów, oraz dwa badania z udziałem biorców przeszczepu serca *de novo* – w sumie 1531 pacjentów (populacje ITT, patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

Tabela 1 zawiera działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z leczeniem produktem leczniczym Certican, obserwowane w badaniach klinicznych III fazy (u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca). O ile nie zaznaczono inaczej, zaburzenia te zidentyfikowano na podstawie zwiększonej częstości występowania w wyniku badań III fazy porównujących pacjentów otrzymujących Certican+cyklosporynę z pacjentami leczonymi według schematów opartych na zastosowaniu cyklosporyny, ale bez produktu leczniczego Certican (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Działania niepożądane zestawiono w formacie zgodnym ze standardową klasyfikacją układów i narządów MedDRA:

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

Tabela 1 Działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z produktem leczniczym Certican

Układ/Narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, zapalenie płuc, posocznica, zakażenie układu moczowego
	Niezbyt często	Zakażenia ran
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia ¹
	Często	Trombocytopenia ¹ , niedokrwistość ¹ , koagulopatia, zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy
	Niezbyt często	Hemoliza, pancytopenia ⁶
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność gonad u mężczyzn (zmniejszenie stężenia testosteronu, zwiększenie stężenia FSH i LH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipercholesterolemia, hiperlipidemia
	Często	Hipertriglicerydemia, nowe przypadki cukrzycy
Zaburzenia serca	Bardzo często	Wysiłek osierdziowy ²
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie, torbiel limfatyczna ³ , żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica przeszczepu ³
	Rzadko	Leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń ⁶
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Wysiłek opłucnowy ²

	Niezbyt często	Choroby śródmiąższowe płuc
	Rzadko	Proteinoza pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie trzustki, wymioty, zapalenie jamy ustnej/owrzodzenia w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , trądzik, powikłania ran chirurgicznych
	Niezbyt często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz ³
	Niezbyt często	Martwica kanalików nerkowych ³ , odmiedniczkowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęk, ból, zaburzenia gojenia

¹Zależny od dawki wpływ leku lub istotnie wyższą częstość występowania stwierdzono u pacjentów otrzymujących dawkę 3 mg na dobę

²W przypadku przeszczepienia serca

³U pacjentów po przeszczepieniu nerki, najczęściej w ciągu pierwszych 30 dni po operacji przeszczepienia

⁴Zwiększona aktywność γ -GT, AspAT, AlAT

⁵Przed wszystkim u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny

⁶dane z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których łącznie 2781 pacjentów otrzymujących Certican (1,5 mg lub 3,0 mg na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi monitorowano przez co najmniej 1 rok, u 2,9% z nich rozwinęły się nowotwory złośliwe, przy czym u 1,2% były to złośliwe nowotwory skóry, a u 0,40% - chłoniaki lub zaburzenia limfoproliferacyjne.

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

W przypadkach przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunosupresyjny, kod ATC: L04A A18

Ewerolimus, inhibitor sygnału proliferacji, zapobiega odrzucaniu przeszczepu w modelach przeszczepów allogenicznych u gryzoni i naczelnych, innych niż człowiek. Działanie immunosupresyjne ewerolimusu polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy, inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w normalnych warunkach prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G₁ cyklu komórkowego.

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

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

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

Badania kliniczne

Przeszczepienie nerki

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

Zmniejszoną czynność przeszczepu allogenicznego z towarzyszącym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi obserwowano częściej wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Certican w skojarzeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji w porównaniu z pacjentami leczonymi MMF. Fakt ten wskazuje na zwiększoną nefrotoksyczność cyklosporyny pod wpływem produktu leczniczego Certican. Analiza farmakodynamiki i stężeń leku wykazała, że czynność nerek nie ulegała zaburzeniu przy zmniejszonej ekspozycji na cyklosporynę i jednoczesnym zachowaniu skuteczności, o ile najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi utrzymywały się powyżej 3 ng/ml. Hipoteza ta została potwierdzona w dwóch kolejnych badaniach fazy III (A2306 i A2307, z udziałem odpowiednio 237 i 256 pacjentów), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Certican w dawce 1,5 i 3 mg na dobę (dawki początkowe, następne dawki ustalano na podstawie docelowych stężeń minimalnych ≥ 3 ng/ml) w skojarzeniu ze zmniejszoną ekspozycją na cyklosporynę. W obu badaniach czynność nerek została zachowana bez niekorzystnego wpływu na skuteczność. W badaniach tych, jednak, nie było grupy porównawczej, niestosującej produktu Certican.

Ukończono wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie III fazy A2309, w którym 833 biorców przeszczepu nerki *de novo* przydzielono losowo do jednej z dwóch grup stosujących schematy leczenia produktem leczniczym Certican w różnych dawkach, w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką cyklosporyny lub do grupy otrzymującej standardowy schemat leczenia: mykofenolan sodu (MPA)+cyklosporyna. Pacjenci otrzymywali leczenie przez 12 miesięcy. U wszystkich pacjentów stosowano terapię indukcyjną bazyliksymabem przed przeszczepieniem oraz w czwartym dniu po przeszczepieniu. W razie konieczności po dokonaniu przeszczepienia można było podawać steroidy.

Dawki początkowe stosowane w grupach otrzymujących produkt leczniczy Certican wynosiły 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę, podawane w dwóch dawkach na dobę, a następnie od dnia 5 były modyfikowane tak, by utrzymywać docelowe minimalne stężenia ewerolimusu we krwi w przedziale odpowiednio 3-8 ng/ml i 6-12 ng/ml. Dawka mykofenolanu sodu wynosiła 1,44 g na dobę. Dawki cyklosporyny dostosowywano tak, by utrzymywać docelowe minimalne stężenia we krwi w przedziałach przedstawionych w Tabeli 2. Rzeczywiste wartości stężeń ewerolimusu i cyklosporyny we krwi (C0 i C2) przedstawiono w Tabeli 3.

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

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

Tabela 2 Badanie A2309: Docelowe zakresy minimalnych stężeń cyklosporyny we krwi

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

Tabela 3 Badanie A2309: Oznaczane minimalne stężenia cyklosporyny i ewerolimusu we krwi

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

Podane liczby są średnimi ± SD mierzonych wartości, gdzie C0 = najmniejsze stężenie, C2 = stężenie oznaczane 2 godz. po podaniu dawki leku

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zbiorcza zmienna niepowodzenia leczenia (ostre odrzucenie potwierdzone biopsją, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji). Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Badanie A2309: Złożone i pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności po 6 i 12 miesiącach (częstość występowania w populacji ITT)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 m	12 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Złożony punkt końcowy (1° kryterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Różnica % (Certican – MPA) 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)	-	-
Pojedyncze punkty końcowe (2° kryteria)						
Leczone BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Utrata przeszczepu	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Zgon	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Utrata dla dalszej obserwacji	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Złożone punkty końcowe (2° kryteria)						
Utrata przeszczepu / Zgon	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Utrata przeszczepu / Zgon / utrata dla dalszej obserwacji	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

m = miesiące, 1° = pierwszorzędowe, 2° = drugorzędowe, CI = przedział ufności, margines braku niższości („non-inferiority”) wyniósł 10%.

Złożony punkt końcowy: leczone ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone w biopsji (BPAR), utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji

Zmiany w czynności nerek, znajdujące wyraz we wskaźniku przesączania kłębuszkowego (GFR) obliczanym za pomocą wzoru MDRD przedstawiono w tabeli 5.

Podczas wyznaczonych wizyt oceniano białkomocz za pomocą kroplowej analizy stosunku stężenia białka/kreatyniny w moczu (patrz tabela 6). Wykazano wpływ stężenia leku, ukazując związek pomiędzy białkomoczem a minimalnymi stężeniami ewerolimus, zwłaszcza przy wartościach C_{min} przekraczających 8 ng/ml.

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

Tabela 5 Badanie A2309: Czynność nerek (GFR obliczone za pomocą MDRD) po 12 miesiącach (populacja ITT)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
średni GFR (ml/min/1,73 ²) po 12 miesiącach	54,6	51,3	52,2
Różnica w średniej (ewerolimus-MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7; 6,4)	(-5,0; 3,2)	-

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

MDRD: modyfikacja diety w chorobach nerek

Tabela 6 Badanie A2309: Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
Klasyfikacja białkomoczu (mg/mmol)

	Terapia	norma % (n) (<3,39)	łagodny % (n) (3,39-<33,9)	umiarkowany % (n) (33,9 - < 339)	nerczycowy % (n) (>339)
Miesiąc 12. (TED)	Certican 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Certican 3,0 mg	0,7 (2)	59,2(164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Punkt końcowy leczenia (wartość z miesiąca 12. lub ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

Przeszczepienie serca

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

w grupie dawki 3 mg na dobę i 41,6% w grupie AZA ($p=0,003$ dla dawki 1,5 mg na dobę w porównaniu z grupą kontrolną, $<0,001$ dla dawki 3 mg na dobę w porównaniu z grupą kontrolną).

W oparciu o wewnątrznaczyniową ultrasonografię naczyń wieńcowych wykonaną w podgrupie pacjentów uczestniczących w badaniu, obie dawki produktu leczniczego Certican okazały się statystycznie istotnie skuteczniejsze niż AZA w zapobieganiu waskulopatii przeszczepu allogenicznego (rozumianej jako wzrost maksymalnej grubości błony wewnętrznej naczynia od wartości wyjściowych $\geq 0,5$ mm w co najmniej jednym obrazie sekwencji zdjęć). Waskulopatia jest ważnym czynnikiem ryzyka odległej utraty przeszczepu.

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

A2411 było randomizowanym, 12 miesięcznym otwartym badaniem porównującym Certican w skojarzeniu ze zmniejszonymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami z mykofenolanem mofetylu (MMF) i standardowymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami u pacjentów po przeszczepieniu serca *de novo*. Podawanie produktu leczniczego Certican rozpoczynano od dawki 1,5 mg na dobę, która była dostosowywana tak, by utrzymać najmniejsze docelowe stężenia ewerolimusu we krwi w zakresie 3-8 ng/ml. MMF podawano w dawce początkowej 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkę cyklosporyny w postaci mikroemulsji dostosowywano, by uzyskać następujące docelowe stężenia minimalne (ng/ml):

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

Rzeczywiste oznaczenia stężeń we krwi przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7

A2411: Statystyka podsumowująca dla stężeń CsA we krwi* (średnia $\pm$ SD)

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

*:stężenia minimalne we krwi pełnej (C0)

Zmiany czynności nerek przedstawia Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 8

A2411: Zmiany klirensu kreatyniny podczas badania (pacjenci, u których porównano dwie wartości)				
		Szacunkowy klirens kreatyniny (wzór Cockrofta-Gaulta)*		
		ml/mn		
		Wartości wyjściowe Średnia (± SD)	Wartość w punkcie czasowym Średnia (± SD)	Różnica pomiędzy grupami Średnia (95% CI)
Miesiąc 1.	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	-7,3 (-18,1; 3,4)
Miesiąc 6.	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	-5,0 (-13,6; 2,9)
Miesiąc 12.	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	-1,8 (-11,2; 7,5)
* z uwzględnieniem pacjentów zarówno z wartościami wyjściowymi jak i wartościami podczas wizyt				

Tabela 9

A2411: Częstość zdarzeń dotyczących skuteczności (częstość występowania w populacji ITT)			
Parametr skuteczności	Certican n=92	MMF n=84	Różnica w częstości zdarzeń Średnia (95% CI)
Po 6 miesiącach			
Ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji ≥ ISHLT stopnia 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Złożony parametr niepowodzenia leczenia*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
Po 12 miesiącach			
Ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji ≥ ISHLT stopnia 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Złożony parametr niepowodzenia leczenia*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Zgon lub utrata przeszczepu /ponowny przeszczep	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

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

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

Dawki początkowe stosowane w dwóch grupach otrzymujących produkt leczniczy Certican wynosiły 1,5 mg na dobę oraz 3 mg na dobę i były modyfikowane tak, by utrzymać docelowe minimalne stężenie

ewerolimusu we krwi w przedziale odpowiednio 3-8 ng/ml i 6-12 ng/ml. Dawka MMF wynosiła 3 g na dobę. Dawkowanie cyklosporyny dostosowywano w taki sposób, by docelowe minimalne stężenia we krwi utrzymywały się w takim samym przedziale, jak w badaniu A2411. Stężenia ewerolimusu i cyklosporyny we krwi przedstawiono w Tabeli 10.

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

Tabela 10

A2310: Minimalne stężenia cyklosporyny (CsA) i ewerolimusu oznaczane we krwi			
Czas wizyty	Certican 1,5 mg/zmniejszona dawka CsA		MMF 3 g/standardowa dawka CsA
	N=279		N=268
	ewerolimus (C0 ng/ml)	cyklosporyna (C0 ng/ml)	
Dzień 4.	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Miesiąc 1.	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Miesiąc 3.	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Miesiąc 6.	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Miesiąc 9.	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Miesiąc 12.	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

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

Wyniki dotyczące skuteczności, uzyskane po 12 miesiącach przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11

A2310: Odsetek pacjentów, u których osiągnięto poszczególne punkty końcowe w poszczególnych grupach (populacja ITT – analiza po 12 miesiącach)		
	Certican 1,5 mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Punkty końcowe oceny skuteczności		
Pierwszorzędowy: złożony parametr niepowodzenia leczenia (z ang. Composite efficacy failure)	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR związane z HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR stopnia $\geq$ 3A wg ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- Zgon	22 (7,8)	13 (4,8)
- Utrata przeszczepu/ponowny przeszczep	4 (1,4)	5 (1,8)
- Utrata dla dalszej obserwacji	9 (3,2)	10 (3,7)

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

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

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) obliczany wg wzoru MDRD, służący ocenie czynności nerek w przebiegu badania A2310, był po 12. miesiącu mniejszy o 5,5 ml/min/1,73m² (97,5% CI -10,9, -0,2) w grupie z ewerolimusem 1,5 mg.

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po przyjęciu doustnym, maksymalne stężenia ewerolimusu występują po 1–2 godzinach. Stężenia ewerolimusu we krwi są proporcjonalne do dawki, w zakresie dawek od 0,25 do 15 mg podawanych pacjentom po przeszczepieniu. Względna biodostępność tabletek do sporządzania zawiesiny w porównaniu ze zwykłymi tabletkami wynosi 0,90 (90% CI 0,76 – 1,07), na podstawie stosunku AUC tych postaci farmaceutycznych. **Wpływ pokarmu:** Wartości C_{max} i AUC ewerolimusu ulegają zmniejszeniu odpowiednio o 60% i 16%, jeśli tabletki przyjmowane są z bogatotłuszczowym posiłkiem. Aby zminimalizować te różnice, Certican należy przyjmować konsekwentnie z posiłkiem lub bez.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i glikoproteiny P. Głównym szlakiem metabolicznym, opisanym u człowieka jest monohydroksylacja i O-dealkilacja. Dwa główne metabolity ewerolimusu powstają poprzez hydrolizę pierścieniowego laktonu. Ewerolimus był głównym składnikiem krążącym we krwi. Żaden z jego głównych metabolitów prawdopodobnie nie ma istotnego udziału w immunosupresyjnym działaniu ewerolimusu.

Wydalanie

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

Farmakokinetyka w stanie stacjonarnym

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pole pod krzywą AUC ewerolimusy zwiększyło się średnio 2-krotnie u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) w porównaniu z 8 zdrowymi ochotnikami. Obserwowano dodatnią korelację AUC pomiędzy stężeniem bilirubiny w surowicy krwi a wydłużeniem czasu protrombinowego oraz ujemną korelację ze stężeniem albumin w surowicy. Wartości AUC ewerolimusy wykazywały tendencje wzrostowe w porównaniu z populacją ludzi zdrowych, jeśli stężenie bilirubiny było większe niż $34 \mu\text{mol/l}$, czas protrombinowy wynosił $\text{INR} > 1,3$ (czas protrombinowy wydłużony o ponad 4 sek.) i (lub) stężenie albuminy zmniejszyło się poniżej 35 g/l . Nie oceniano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C Child-Pugh) na wartości AUC ewerolimusy, jednak wydaje się, że wpływ ten byłby co najmniej taki, jak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub większy. Patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności przeszczepionej nerki (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę ewerolimusy.

Dzieci

Wartości CL/F ewerolimusy zwiększały się liniowo w stosunku do wieku pacjentów (1-16 lat), powierzchni ciała ($0,49\text{-}1,92 \text{ m}^2$) i masy ciała (11-77 kg). Wartości CL/F w stanie stacjonarnym wynosiły $10,2 \pm 3,0 \text{ l/h/m}^2$, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 30 ± 11 h. Certican w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny podawano w dawce $0,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (maksymalnie 1,5 mg) dwa razy na dobę z cyklosporyną w mikroemulsji dziewiętnastoletnim dzieciom (w wieku 1-16 lat) po przeszczepieniu nerki *de novo*. U tych pacjentów pole pod krzywą AUC ewerolimusy osiągnęło wartość $87 \pm 27 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, co jest bliskie wartościom uzyskiwanym u pacjentów dorosłych otrzymujących ewerolimus w dawce 0,75 mg dwa razy na dobę. Minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły $4,4 \pm 1,7 \text{ ng/ml}$.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ocenia się, że wartości CL po doustnym podaniu ewerolimusy zmniejszają się o 0,33% na rok u osób dorosłych (zakres wiekowy: 16-70 lat). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Grupy etniczne

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

Związek pomiędzy ekspozycją na lek i odpowiedzią na leczenie

Średnie najmniejsze stężenie ewerolimusy przez 6 miesięcy po przeszczepieniu miało związek z częstością występowania ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji oraz z częstością występowania trombocytopenii u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca (patrz Tabela 10).

Tabela 12

Przeszczepienie nerki:					
Najmniejsze stężenie (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 – 4, 5	4,6 – 5,7	5,8 – 7,7	7,8 – 15,0
Brak odrzucania	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocytopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Przeszczepienie serca:					
Najmniejsze stężenie (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 – 5,3	5,4 – 7,3	7,4 – 10,2	10,3 – 21,8
Brak odrzucania	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocytopenia (<75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W badaniu nad płodnością samców szczura, zaburzenia morfologii jąder stwierdzano po dawkach 0,5 mg/kg mc. i większych, a ruchliwość nasienia, liczba plemników i stężenia testosteronu we krwi uległy zmniejszeniu po zastosowaniu dawki 5 mg/kg mc., która pozostaje w zakresie terapeutycznym, powodując zaburzenia płodności szczurów. Wykazano, że zmiany te są odwracalne.

Nie stwierdzono oznak szkodliwego wpływu leku na płodność samic badanych zwierząt, jednak ewerolimus przenika przez barierę łożyska i uszkadza płód. U szczurów, ewerolimus uszkadzał zarodek i płód po układowej ekspozycji na lek poniżej wartości terapeutycznych, co objawiało się śmiertelnością i zmniejszoną masą ciała płodów. Częstość występowania zmian w obrębie kośćca i wad rozwojowych po dawkach 0,3 i 0,9 mg/kg (np. rozszczep mostka) zwiększyła się. U królików działanie embriotoksyczne objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylhydroksytoluen
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (typ 2910)
Krospowidon (typ A)
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

0,25 mg: 11215
0,5 mg: 11214
0,75 mg: 11226
1 mg: 11227

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

2005-01-17/2009-12-17

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011-10-07