

Certican® 0.25 mg δισκία

Certican® 0.5 mg δισκία

Certican® 0.75 mg δισκία

Certican® 1.0 mg δισκία

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Κατάσταση εγγράφου    Προτεινόμενο κείμενο από SE/H/356/001-006/Π/ 016

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Certican® 0.25 mg δισκία

Certican® 0.5 mg δισκία

Certican® 0.75 mg δισκία

Certican® 1.0 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 0.25/0.5/0.75/1.0 mg εβερόλιμους

Κάθε δισκίο περιέχει 2/4/7/9 mg μονοϋδρική λακτόζη και 51/74/112/149 mg άνυδρη λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Τα δισκία είναι λευκά προς κιτρινωπά, με όψη σαν μάρμαρο, στρογγυλά, επίπεδα, με λαξευμένες άκρες

0.25 mg: χαραγμένα με “C” στη μία όψη και “NVR” στην άλλη

0.5 mg: χαραγμένα με “CH” στη μία όψη και “NVR” στην άλλη

0.75 mg: χαραγμένα με “CL” στη μία όψη και “NVR” στην άλλη

1.0 mg: χαραγμένα με “CU” στη μία όψη και “NVR” στην άλλη

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Certican ενδείκνυται για την προφύλαξη από την απόρριψη οργάνων σε ενήλικες ασθενείς με χαμηλό έως μέτριο ανοσολογικό κίνδυνο που λαμβάνουν αλλογενές νεφρικό ή καρδιακό μόσχευμα. Το Certican θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα και με κορτικοστεροειδή.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Certican θα πρέπει να ξεκινάει και να συνεχίζεται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση οργάνου και έχουν τη δυνατότητα παρακολούθησης των επιπέδων του εβερόλιμους στο ολικό αίμα.

#### Ενήλικες :

Συνιστάται ένα αρχικό δασολογικό σχήμα 0.75 mg δύο φορές την ημέρα, για το γενικό πληθυσμό ατόμων που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού ή καρδιάς, το οποίο χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τη μεταμόσχευση. Η ημερήσια δόση του Certican θα πρέπει πάντα να χορηγείται από το στόμα σε δύο διαιρεμένες δόσεις, σταθερά με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2) και στον ίδιο χρόνο με την κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα (βλ. Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου).

Το Certican προορίζεται μόνο για χορήγηση από το στόμα.

Τα δισκία Certican θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό και να μην θρυμματίζονται πριν τη χρήση. Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, είναι διαθέσιμα διασπειρόμενα δισκία Certican (βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος των διασπειρόμενων δισκίων Certican)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Certican μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης με βάση τα επίπεδα που επιτυγχάνονται στο αίμα, την ανοχή, την εξατομικευμένη απόκριση, την αλλαγή των συγχορηγούμενων φαρμάκων και την κλινική κατάσταση. Οι προσαρμογές της δόσης μπορούν να γίνουν με μεσοδιαστήματα 4-5 ημερών (βλ. *Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου*)

**Μαύροι ασθενείς:** Η συχνότητα εμφάνισης των αποδεδειγμένων με βιοψία επεισοδίων οξείας απόρριψης ήταν σημαντικά υψηλότερη στους μαύρους σε σύγκριση με τους μη-μαύρους. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες που να υποδεικνύουν ότι οι Μαύροι ασθενείς, μπορεί να χρειάζονται υψηλότερη δόση Certican για την επίτευξη παρόμοιας αποτελεσματικότητας σε σχέση με τους μη-μαύρους (βλ. παράγραφο 5.2). Προς το παρόν, τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι πολύ περιορισμένα για να επιτρέψουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη χρήση του εβερόλιμους σε Μαύρους ασθενείς.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για να συστηθεί η χρήση του Certican σε παιδιά και εφήβους. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε νεφρική μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.2).

**Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών):** Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς >65 ετών είναι περιορισμένη. Παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα, δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές στη φαρμακοκινητική του εβερόλιμους σε ασθενείς ≥65-70 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

**Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

**Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας :** Τα ελάχιστα επίπεδα του εβερόλιμους στο ολικό αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία A ή B), η δόση θα πρέπει να μειώνεται στο μισό της κανονικής δόσης αν ισχύουν δύο από τα παρακάτω : χολερυθρίνη >34  $\mu$ mol/L (>2mg/dl), λευκωματίνη <35g/L (<3.5g/dl), INR >1.3 (χρόνος προθρομβίνης >4sec παράταση). Η περαιτέρω ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να βασίζεται στην παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.2). Το εβερόλιμους δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία C, βλ. παράγραφο 4.4).

**Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου:** Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων του εβερόλιμους στο ολικό αίμα. Με βάση την ανάλυση της σχέσης έκθεσης-αποτελεσματικότητας και έκθεσης-ασφάλειας, οι ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνονται επίπεδα εβερόλιμους ολικού αίματος  $24 \pm 3.0$  ng/ml έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν μικρότερη συχνότητα επιβεβαιωμένης με βιοψία οξείας απόρριψης τόσο στη μεταμόσχευση νεφρού όσο και στη μεταμόσχευση καρδιάς σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα είναι κάτω από 3.0 ng/ml. Το ανώτερο όριο στο θεραπευτικό εύρος συνιστάται να είναι τα 8 ng/ml. Η έκθεση σε συγκεντρώσεις πάνω από 12 ng/ml δεν έχει μελετηθεί. Αυτά τα συνιστώμενα όρια για το εβερόλιμους βασίζονται σε χρωματογραφική μέθοδο.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις του εβερόλιμους στο αίμα, σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4, όταν αλλάζει η μορφή του φάρμακου ή/και όταν μειώνεται σημαντικά η δόση της κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Οι συγκεντρώσεις του εβερόλιμους μπορεί να είναι ελαφρά χαμηλότερες μετά τη χορήγηση του διασπειρόμενου δισκίου.

Στην ιδανική περίπτωση, οι προσαρμογές της δόσης του Certican θα πρέπει να βασίζονται στα ελάχιστα επίπεδα στο αίμα που λαμβάνονται > 4-5 ημέρες μετά την προηγούμενη αλλαγή της δόσης. Υπάρχει αλληλεπίδραση της κυκλοσπορίνης και του εβερόλιμους, και συνεπώς, τα επίπεδα του εβερόλιμους μπορεί να μειωθούν αν η έκθεση στην κυκλοσπορίνη μειωθεί σημαντικά (δηλ. ελάχιστες συγκεντρώσεις αίματος <50 ng/ml).

### **Προτεινόμενη δόση κυκλοσπορίνης στη μεταμόσχευση νεφρού:**

Το Certican δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα μαζί με πλήρεις δόσεις κυκλοσπορίνης.

Η μειωμένη έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν θεραπεία με Certican βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία. Με βάση την εμπειρία που αποκομίστηκε από τη μελέτη A2309, η μείωση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη θα πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά τη μεταμόσχευση με τα εξής συνιστώμενα όρια ελαχίστων συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα:

### **Μεταμόσχευση νεφρού: συνιστώμενα όρια ελαχίστων συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο αίμα**

<b>Στόχος C<sub>0</sub> επιπέδων κυκλοσπορίνης (ng/mL)</b>	<b>Μήνας 1</b>	<b>Μήνες 2-3</b>	<b>Μήνες 4-5</b>	<b>Μήνες 6-12</b>
Ομάδες Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Τα μετρούμενα επίπεδα C<sub>0</sub> και C<sub>2</sub> παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Πριν από τη μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του εβερόλιμους στο αίμα είναι ίσες ή μεγαλύτερες από 3 ng/ml.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη δοσολογία του Certican με ελάχιστες συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης κάτω από 50 ng/ml, ή C<sub>2</sub> επίπεδα κάτω από 350 ng/ml κατά την περίοδο συντήρησης. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη μείωση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη θα πρέπει να επανεξετασθεί η συνέχιση της χρήσης του Certican.

### **Προτεινόμενη δόση κυκλοσπορίνης σε μεταμόσχευση καρδιάς**

Στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς κατά την περίοδο συντήρησης η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται, όσο το επιτρέπει η ανοχή, ώστε να βελτιωθεί η νεφρική λειτουργία. Αν η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι προοδευτική ή αν η καθαρή κρεατινίνη είναι <60 ml/min η θεραπευτική αγωγή πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, η δόση της κυκλοσπορίνης μπορεί να βασιστεί στα ελάχιστα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Βλέπε την παράγραφο 5.1 για την εμπειρία με μειωμένα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη δοσολογία του Certican στη μεταμόσχευση καρδιάς με ελάχιστες συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης 50-100 ng/ml μετά από 12 μήνες.

Πριν τη μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να είναι βέβαιο ότι οι ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του εβερόλιμους στο ολικό αίμα είναι ίσες ή μεγαλύτερες από 3 ng/ml.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Certican αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο εβερόλιμους, σιρόλιμους, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Χειρισμός της ανοσοκαταστολής**

Το Certican έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα, basiliximab και κορτικοστεροειδή. Το Certican σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός αυτών δεν έχει ερευνηθεί εκτενώς.

Το Certican δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο.

#### **Συνδυασμός με θεραπεία έναρξης με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη:**

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση θεραπείας έναρξης με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κονίκλου) με το σχήμα Certican/κυκλοσπορίνη/στεροειδή. Σε μια κλινική μελέτη σε λήπτες καρδιακού μοσχεύματος (Μελέτη A2310, βλ. παράγραφο 5.1

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες), παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων λοιμώξεων, εντός των πρώτων τριών μηνών μετά τη μεταμόσχευση στην υποομάδα των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία έναρξης με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κονίκλου.

#### Σοβαρές και ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του Certican, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές). Ανάμεσα σε αυτές τις καταστάσεις συγκαταλέγονται η σχετιζόμενη με τον ιό BK νεφροπάθεια και η σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με υψηλό συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι ιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες λοιμώξεις και σήψη σε ασθενείς υπό θεραπεία με Certican (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με Certican, χορηγείτο αντιμικροβιακή προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Προφύλαξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) συνεστήθη για 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ιδιαίτερα σε ασθενείς που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο CMV νόσου.

#### Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του εβερόλιμους δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων εβερόλιμους στο ολικό αίμα σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Αλληλεπίδραση με ισχυρούς αναστολείς, επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχρόνηση με ισχυρούς CYP3A4-αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ριτοναβίρη) και επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη) δε συνιστάται εκτός αν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου που προκύπτει.

Συνιστάται η παρακολούθηση των ελαχίστων επιπέδων εβερόλιμους στο ολικό αίμα κάθε φορά που χορηγούνται συγχρόνως επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 και μετά τη διακοπή τους (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Λεμφώματα και άλλες κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου και του Certican, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων ή άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8). Ο απόλυτος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια και την ένταση της ανοσοκαταστολής παρά με τη χρήση ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για νεοπλασμάτα του δέρματος και να τους παρέχονται συμβουλές να ελαχιστοποιούν την έκθεσή τους στην υπεριώδη ακτινοβολία, στο ηλιακό φως και να χρησιμοποιούν κατάλληλη αντηλιακή προστασία.

#### Υπερλιπιδαιμία

Η χρήση του Certican με κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς έχει συσχετιστεί με αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια ορού που μπορεί να χρειαστούν θεραπεία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Certican θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπερλιπιδαιμία και αν είναι απαραίτητο, να λαμβάνουν θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν τα λιπίδια και να προσαρμόζονται οι διατροφικές τους συνήθειες (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σχέση κινδύνου /οφέλους σε ασθενείς με εγκατεστημένη υπερλιπιδαιμία πριν την έναρξη μιας ανοσοκατασταλτικής

αγωγής που περιλαμβάνει και Certican. Ομοίως, η σχέση κινδύνου /οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Certican θα πρέπει να επανεκτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική υπερλιπιδαιμία.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης ή/και φιμπράτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή ανάπτυξη ραβδομύλωσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως περιγράφονται στις αντίστοιχες περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος αυτών των σκευασμάτων (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αγγειοοίδημα

Το Certican έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη αγγειοοιδήματος. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, οι ασθενείς ελάμβαναν αναστολείς MEA ως παράλληλη φαρμακευτική αγωγή.

#### Νεφροτοξικότητα

Το Certican σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη σε πλήρη δοσολογία αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Απαιτούνται μειωμένες δόσεις κυκλοσπορίνης για χρήση σε συνδυασμό με Certican προκειμένου να αποφεύγεται η νεφρική δυσλειτουργία.

Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται η κατάλληλη προσαρμογή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και ιδιαίτερα η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται άλλοι παράγοντες που είναι γνωστό ότι ασκούν επιβλαβή δράση στη νεφρική λειτουργία.

#### Πρωτεϊνουρία

Η χρήση του Certican σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη σε *de-novo* λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει συσχετισθεί με αυξημένη πρωτεϊνουρία. Ο κίνδυνος αυξάνεται με υψηλότερα επίπεδα εβερόλιμους στο αίμα.

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που εμφάνιζαν ήπια πρωτεϊνουρία κατά την ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης, στην οποία συμπεριλαμβανόταν αναστολέας καλσινευρίνης (CNI), υπήρξαν αναφορές επιδεινούμενης πρωτεϊνουρίας όταν ο CNI αντικαταστάθηκε από Certican. Αναστρεψιμότητα έχει παρατηρηθεί με τη διακοπή του Certican και επαναχορήγηση του CNI. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μετάβασης από CNI σε Certican σε τέτοιους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ασθενείς που λαμβάνουν Certican, πρέπει να παρακολουθούνται για πρωτεϊνουρία.

#### Θρόμβωση νεφρικού μοσχεύματος

Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος νεφρικής αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης που οδηγεί σε απώλεια μοσχεύματος, κυρίως μέσα στις 30 πρώτες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

#### Επιπλοκές στην επούλωση τραυμάτων

Το Certican, όπως άλλοι αναστολείς της mTOR, μπορεί να διαταράξει την επούλωση αυξάνοντας τη συχνότητα των μετα-μεταμοσχευτικών επιπλοκών, όπως διάνοιξη τραύματος, συλλογές υγρών και λοίμωξη τραύματος, για τις οποίες μπορεί να χρειαστεί χειρουργική αντιμετώπιση. Η λεμφοκίλη είναι το συχνότερα αναφερόμενο τέτοιο συμβάν σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και τείνει να είναι συχνότερη σε ασθενείς με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος. Η συχνότητα περικαρδιακής και υπεζωκοτικής συλλογής είναι αυξημένη σε λήπτες καρδιακού μοσχεύματος.

#### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια/Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Η ταυτόχρονη χορήγηση Certican με αναστολέα καλσινευρίνης (CNI) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενου από τον CNI ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου/θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.

Εμβολιασμός: Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά, περιλαμβανομένου του εβερόλιμους ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται.

### Διάμεση πνευμονοπάθεια/μη λοιμώδης πνευμονίτιδα

Η διάγνωση της διάμεσης πνευμονικής νόσου (Interstitial Lung Disease-ILD) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα όμοια με τη λοιμώδη πνευμονία αλλά δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με αντιβιοτικά, και στους οποίους ασθενείς έχουν αποκλειστεί λοιμώδη, νεοπλασματικά και μη φαρμακευτικά αίτια μέσω κατάλληλης διερεύνησης. Περιπτώσεις ILD έχουν καταγραφεί με το Certican οι οποίες υποστρέφουν με τη διακοπή του προϊόντος, με ή χωρίς θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

### Νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αποδειχθεί ότι το Certican αυξάνει τον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Certican.

### Ανδρική στειρότητα

Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για αναστρέψιμη αζωοσπερμία και ολιγοσπερμία σε ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς mTOR. Δεδομένου ότι προκλινικές τοξικολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το εβερόλιμους μπορεί να μειώσει τη σπερματογένεση, η ανδρική στειρότητα πρέπει να θεωρείται ένας πιθανός κίνδυνος της παρατεταμένης θεραπείας με Certican.

### Κίνδυνος δυσανεξίας σε έκδοχα

**Τα δισκία Certican περιέχουν λακτόζη.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, σοβαρή ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το εβερόλιμους μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 στο ήπαρ και σε κάποια έκταση στο εντερικό τοίχωμα και αποτελεί υπόστρωμα για την αντλία εκροής πολλών φαρμάκων P-γλυκοπρωτεΐνη. Ως εκ τούτου, η απορρόφηση και η επακόλουθη απέκκριση του εβερόλιμους που απορροφάται και βρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που επηρεάζουν το CYP3A4 ή/και την P-γλυκοπρωτεΐνη. Η ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς 3A4-αναστολείς και επαγωγείς δε συνιστάται. Οι αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να μειώσουν την εκροή του εβερόλιμους από τα εντερικά κύτταρα και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις εβερόλιμους στο αίμα. *In vitro*, το εβερόλιμους ήταν ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP3A4 και του CYP2D6, προκαλώντας δυνητική αύξηση των συγκεντρώσεων των φαρμάκων που απομακρύνονται από τα ένζυμα αυτά. Έτσι, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συν-χορηγείται ταυτόχρονα εβερόλιμους με 3A4- και 2D6 υποστρώματα με στενό θεραπευτικό δείκτη. Όλες οι *in vivo* μελέτες αλληλεπιδράσεων διενεργήθηκαν χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης.

**Κυκλοσπορίνη (CYP3A4/PgP αναστολέας):** Η βιοδιαθεσιμότητα του εβερόλιμους αυξήθηκε σημαντικά από την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης. Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιή άτομα, η κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα (Neoral) αύξησε το AUC του εβερόλιμους κατά 168% (εύρος, 46% έως 365%) και το C<sub>max</sub> κατά 82% (εύρος, 25% έως 158%) σε σύγκριση με τη χορήγηση του εβερόλιμους μόνο. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης εβερόλιμους αν αλλάξει η δόση της κυκλοσπορίνης (βλ. κεφάλαιο 4.2). Το Certican είχε κλινικά μικρότερη επίδραση στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ή καρδιάς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα.

**Ριφαμπικίνη (CYP3A4 επαγωγέας):** Η προ-θεραπεία υγιών ατόμων με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης και ακολούθως μία δόση Certican αύξησε την κάθαρση του εβερόλιμους σχεδόν κατά 3 φορές και μείωσε το C<sub>max</sub> κατά 58% και το AUC κατά 63%. Ο συνδυασμός με rifabacin δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4)



Ατορβαστατίνη (CYP3A4-υπόστρωμα) και πραβαστατίνη (PgP-υπόστρωμα): Η χορήγηση μίας δόσης Certican είτε με ατορβαστατίνη είτε με πραβαστατίνη σε υγιή άτομα δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και του εβερόλιμους, καθώς και τη συνολική βιοαντιδραστικότητα της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι ισχύουν για τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για το ενδεχόμενο εμφάνισης ραβδομύωσης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως περιγράφεται στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος των αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις: Οι μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 και PgP μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του εβερόλιμους στο αίμα (π.χ. *αντιμυκητιασικοί παράγοντες*: φλουκοναζόλη). *Μακρολιδικά αντιβιοτικά*: ερυθρομυκίνη. *Αναστολείς διαύλων ασβεστίου*: βεραπαμίλη, νικαρντιπίνη, διλτιαζέμη, *Αναστολείς της πρωτεάσης*: νελφιναβίρη, ινδιναβίρη, αμπρεναβίρη. Οι επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του εβερόλιμους και να μειώσουν τα επίπεδα του εβερόλιμους στο αίμα (π.χ. St. John's wort (*Hypericum perforatum/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο*), *Αντισπασμωδικά*: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, *Αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV φάρμακα*: εφαβιρένζη, νιβιραπίνη).

Το γκρέιπ-φρουτ και ο χυμός γκρέιπ-φρουτ επηρεάζουν τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 και PgP και ως εκ τούτου πρέπει να αποφεύγονται.

Εμβολιασμός: Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό και ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Certican μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του Certican σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει την ύπαρξη επιδράσεων αναπαραγωγικής τοξικότητας συμπεριλαμβανομένης και της εμβρυοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Certican δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες παρά μόνο αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες ώστε να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους όσο λαμβάνουν εβερόλιμους και για μέχρι και 8 εβδομάδες αφού σταματήσει η θεραπεία.

Δεν είναι γνωστό αν το εβερόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκε, ότι το εβερόλιμους ή/και οι μεταβολίτες του μεταφέρονται στο γάλα των ποντικών που θηλάζουν. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες που λαμβάνουν Certican δε θα πρέπει να θηλάζουν.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν γίνει μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω, αναπαριστούν αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με σχήμα Certican σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή σε πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες. Αυτές περιλαμβάνουν πέντε μελέτες σε συνολικά 2497 ασθενείς με *de-novo* μεταμόσχευση νεφρού και δύο μελέτες σε συνολικά 1.531 ασθενείς με *de-novo* μεταμόσχευση καρδιάς (πληθυσμοί ITT, βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Ο πίνακας 1 περιέχει φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς ή μάλλον σχετίζονται με το Certican και παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες φάσης III (μεταμόσχευση νεφρού και μεταμόσχευση καρδιάς). Εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά, αυτές οι διαταραχές διαπιστώθηκαν με αυξημένη επίπτωση στις μελέτες φάσης III που συνέκριναν ασθενείς σε θεραπευτικό σχήμα Certican + κυκλοσπορίνη έναντι ασθενών σε θεραπευτικό σχήμα χωρίς Certican, με βάση την κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες). Ο πίνακας έχει συνταχθεί σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας κατά MedDRA:

*Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σύμφωνα με τη συχνότητά τους και ορίζονται ως: πολύ συχνές > 1/10, συχνές >1/100 έως < 1/10, όχι συχνές >1/1000 έως < 1/100, σπάνιες >1/10.000 έως < 1/1.000, πολύ σπάνιες < 1/10.000.*

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς ή μάλλον σχετίζονται με το Certican**

Σύστημα	Επίπτωση	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ιογενείς, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις, πνευμονία, σήψη, ουρολοιμώξη
	Όχι συχνές	Λοίμωξη τραύματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκοπενία <sup>1</sup>
	Συχνές	Θρομβοπενία <sup>1</sup> , αναιμία <sup>1</sup> , θρομβοπάθεια, θρομβωτική-θρομβοπενική πορφύρα/ αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο
	Όχι συχνές	Αιμόλυση, πανκυτταροπενία <sup>6</sup>
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπογοναδισμό στους άρρενες (μείωση της τεστοστερόνης, αύξηση της LH και της FSH )
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
	Συχνές	Υπερτριγλυκεριδαιμία, νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Περικαρδιακή συλλογή <sup>2</sup>
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, λεμφική συλλογή <sup>2</sup> , λεμφοκλήλη <sup>3</sup> φλεβική θρομβοεμβολή, θρόμβωση μοσχεύματος <sup>3</sup>
	Σπάνιες	Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα <sup>6</sup>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Πλευριτική συλλογή <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονική νόσος,
	Σπάνιες	Κυψελιδική πρωτεΐνωση του πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, εμετός, παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα / εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Ηπατίτιδα, ηπατικές διαταραχές, ίκτερος, διαταραχή των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας <sup>4</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αγγειονευρωτικό οίδημα <sup>5</sup> , ακμή, επιπλοκή από χειρουργικό τραύμα
	Όχι συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Πρωτεϊνουρία <sup>3</sup>
	Όχι συχνές	Νεφρική σωληναριακή νέκρωση <sup>3</sup> , πυελονεφρίτις
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Οίδημα, άλγος, καθυστερημένη επούλωση

<sup>1</sup> Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη επίδραση ή σημαντικά υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς που ελάμβαναν 3mg/ημέρα

<sup>2</sup> Στη μεταμόσχευση καρδιάς

<sup>3</sup> Στη μεταμόσχευση νεφρού, κυρίως μέσα στις πρώτες 30 ημέρες από το χειρουργείο της μεταμόσχευσης.

<sup>4</sup> Αυξημένες γ-GT, AST, ALT

<sup>5</sup> κυρίως σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα αναστολείς ACE

<sup>6</sup> εύρημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Δεδομένου ότι προκλινικές τοξικολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το εβερόλιμους μπορεί να μειώσει τη σπερματογένεση, η ανδρική στείρωση πρέπει να θεωρείται ένας πιθανός κίνδυνος της παρατεταμένης θεραπείας με Certican. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για αναστρέψιμη αζωοσπερμία και ολιγοσπερμία σε ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς mTOR.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες συνολικά 2.781 ασθενείς έλαβαν Certican (1,5 mg ή 3,0 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 1 έτος, συνολικά το 2,9% ανέπτυξε κακοήθειες, με το 1,2% να αναπτύσσει κακοήθειες του δέρματος και το 0,40% να αναπτύσσει λέμφωμα ή λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να εξαρτάται από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία (δηλ. το βαθμό και τη διάρκεια). Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκαν στις βασικές μελέτες συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν Certican σε συνδυασμό με πλήρη δόση κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα από ότι στους μάρτυρες. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλότερη με μειωμένη δόση κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το προφίλ ασφαλείας του Certican σε αυτούς που χορηγήθηκε με μειωμένες δόσεις κυκλοσπορίνης ήταν παρόμοιο με αυτό που περιγράφηκε στις 3 βασικές μελέτες, εκτός από το ότι η αύξηση της κρεατινίνης ορού ήταν λιγότερο συχνή και οι μέσες και διάμεσες τιμές κρεατινίνης ορού ήταν χαμηλότερες από ότι σε άλλες μελέτες φάσης III.

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου, που υποδηλώνει φλεγμονή πνευμονικού παρεγχύματος (πνευμονίτις) και/ή ίνωση μη λοιμώδους αιτιολογίας, μερικές από τις οποίες κατέληξαν, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν rapamycin και παράγωγά της, συμπεριλαμβανομένου του Certican. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρεί με τη διακοπή του Certican και/ή την προσθήκη γλυκοκορτικοειδών.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες σε ζώα, το εβερόλιμους παρουσίασε χαμηλό δυναμικό οξείας τοξικότητας. Δεν παρατηρήθηκε θανάσιμη ή σοβαρή τοξικότητα μετά από χορήγηση μονήρους δόσης 2000 mg/kg (δοκιμασία ορίου) στα ποντίκια ή στους αρουραίους.

Η αναφερόμενη εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο είναι πολύ περιορισμένη, υπάρχει μεμονωμένη περίπτωση λήψης από λάθος 1.5 mg εβερόλιμους σε ένα παιδί 2 ετών όπου δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Εφάπαξ δόσεις μέχρι και 25 mg έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση με αποδεκτή οξεία ανεκτικότητα.

Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ξεκινά η εφαρμογή γενικών υποστηρικτικών μέσων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες.  
ATC κωδικός: L04A A 18.

Το εβερόλιμους, ένας αναστολέας του μηνύματος πολλαπλασιασμού, προλαμβάνει την απόρριψη αλλογενούς μοσχεύματος σε μοντέλα τρωκτικών και μη ανθρώπινων πρωτεύοντων μοντέλων αλλογενούς μεταμόσχευσης. Ασκει την ανοσοκατασταλτική του δράση μέσω αναστολής του πολλαπλασιασμού και συνεπώς την κλωνική επέκταση των ενεργοποιημένων από το αντιγόνο T-κυττάρων, η οποία κατευθύνεται από ειδικές ιντερλευκίνες T-κυττάρων, π.χ. ιντερλευκίνη-2 και ιντερλευκίνη-15. Το εβερόλιμους αναστέλλει την ενδοκυττάρια οδό μετάδοσης του μηνύματος η οποία διεγείρεται με τη σύνδεση αυτών των αυξητικών παραγόντων των T-κυττάρων στους αντίστοιχους υποδοχείς τους, και η οποία φυσιολογικά οδηγεί σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η αναστολή αυτής της εντολής από το εβερόλιμους οδηγεί σε παραμονή των κυττάρων στη φάση G<sub>1</sub> του κυτταρικού κύκλου.

Σε μοριακό επίπεδο, το εβερόλιμους σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη FKBP-12. Παρουσία του εβερόλιμους η φωσφορυλίωση της p70 S6 κινάσης που διεγείρεται από τον αυξητικό παράγοντα, αναστέλλεται. Εφόσον η p70 S6 κινάση είναι υπό τον έλεγχο του FRAP (που επίσης ονομάζεται και m-TOR), το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι το σύμπλεγμα εβερόλιμους-FKBP-12 συνδέεται με το FRAP και έτσι παρεμβαίνει στη λειτουργία του. Το FRAP είναι μία ρυθμιστική πρωτεΐνη-κλειδί που ρυθμίζει τον κυτταρικό μεταβολισμό, την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό. Έτσι η απενεργοποίηση της λειτουργίας του FRAP εξηγεί την αναχαίτιση του κυτταρικού κύκλου που προκαλείται από το εβερόλιμους.

Έτσι, το εβερόλιμους, έχει διαφορετικό τρόπο δράσης από την κυκλοσπορίνη. Σε προκλινικά μοντέλα ετερόλογης μεταμόσχευσης, ο συνδυασμός εβερόλιμους και κυκλοσπορίνης ήταν πιο αποτελεσματικός από ότι κάθε φάρμακο χωριστά.

Η δράση του εβερόλιμους δεν περιορίζεται στα T- κύτταρα. Ακριβέστερα αναστέλλει γενικά τον πολλαπλασιασμό αιμοποιητικών και μη-αιμοποιητικών κυττάρων που διεγείρεται από τους αυξητικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών ινών που διεγείρεται από τον αυξητικό παράγοντα και που ενεργοποιείται από τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και οδηγεί σε σχηματισμό νεοενδοθηλιακών στοιχείων, παίζει ρόλο-κλειδί στην παθογένεση της χρόνιας απόρριψης. Προκλινικές μελέτες με εβερόλιμους έχουν δείξει την αναστολή του σχηματισμού νεοενδοθηλιακών στοιχείων σε μοντέλο μεταμόσχευσης ετερόλογου μοσχεύματος αορτής σε αρουραίο.

### Κλινικές μελέτες

#### *Μεταμόσχευση νεφρού*

Το Certican σε καθορισμένες δόσεις των 1.5 mg/ημέρα και 3 mg/ημέρα, σε συνδυασμό με σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα και κορτικοστεροειδή ερευνήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III *de novo* μεταμόσχευσης νεφρού (B201 και B251). Το Mycophenolate mofetil (MMF) 1 g *b.i.d* χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση. Τα συμπρωτεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία ήταν η αποτυχία αποτελεσματικότητας (οξεία απόρριψη βεβαιωμένη με βιοψία, απώλεια του μοσχεύματος, θάνατος ή απώλεια παρακολούθησης) στους 6 μήνες και η απώλεια του μοσχεύματος, ο θάνατος ή η απώλεια παρακολούθησης στους 12 μήνες. Το Certican ήταν, συνολικά, όχι κατώτερο από το MMF στις μελέτες αυτές. Η επίπτωση της βεβαιωμένης με βιοψία οξείας απόρριψης στους 6 μήνες στη

μελέτη B201 ήταν 21.6%, 18.2%, και 23.5% για τις ομάδες Certican 1.5 mg/ημέρα, Certican 3 mg/ημέρα και MMF αντίστοιχα. Στη μελέτη B251, η επίπτωση ήταν 17.1%, 20.1%, και 23.5% για τις ομάδες Certican 1.5 mg/ημέρα, Certican 3 mg/ημέρα και MMF αντίστοιχα.

Μειωμένη λειτουργικότητα του μοσχεύματος με αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης παρατηρήθηκε συχνότερα στα άτομα που χρησιμοποίησαν Certican σε συνδυασμό με πλήρη δόση κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα από ότι σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν MMF. Η επίδραση υποδεικνύει ότι το Certican αυξάνει την νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης. Η ανάλυση συγκέντρωσης του φαρμάκου-φαρμακοδυναμικής έδειξε ότι η νεφρική λειτουργία δεν επηρεάστηκε από τη μειωμένη έκθεση στην κυκλοσπορίνη, ενώ η αποτελεσματικότητα διατηρείτο για όσο διάστημα η ελάχιστη συγκέντρωση του εβερόλιμους στο αίμα παρέμενε άνω των 3ng/mL. Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια με δύο επιπλέον μελέτες Φάσης III (A2306 και A2307, οι οποίες περιέλαβαν 237 και 256 ασθενείς αντίστοιχα), οι οποίες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Certican 1.5 και 3 mg ανά ημέρα (αρχική δοσολογία, επακόλουθη δοσολογία με βάση τη συγκέντρωση στόχο  $\geq 3$  ng/ml) σε συνδυασμό με μειωμένη έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Και στις δύο μελέτες, η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε χωρίς να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητα. Σε αυτές τις μελέτες, ωστόσο, δεν υπήρχε συγκριτικό σκέλος χωρίς Certican.

Ολοκληρώθηκε μια μελέτη φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη, η A2309, στην οποία 833 *de-novo* λήπτες νεφρικού μοσχεύματος τυχαιοποιήθηκαν είτε στο ένα από τα δύο θεραπευτικά σχήματα του Certican, τα οποία διέφεραν στη δοσολογία, και συνδυάστηκαν με μειωμένη δόση κυκλοσπορίνης, είτε στο καθιερωμένο σχήμα μυκοφαινολικού νατρίου (MPA) + κυκλοσπορίνη και ακολούθησαν θεραπεία επί 12 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έναρξης με basiliximab πριν τη μεταμόσχευση και την Ημέρα 4 μετά τη μεταμόσχευση. Στεροειδή χορηγούνταν ανάλογα με τις ανάγκες μετα-μεταμοσχευτικά.

Οι δόσεις έναρξης στις δύο ομάδες του Certican ήταν 1,5 mg/ημέρα και 3 mg, χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως. Ακολούθως, από την Ημέρα 5 κι ύστερα, τροποποιούνταν έτσι ώστε να διατηρούνται οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του εβερόλιμους στο αίμα στα 3-8 ng/mL και 6-12 ng/mL αντίστοιχα. Η δόση του μυκοφαινολικού νατρίου ήταν 1,44 g/ημέρα. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης προσαρμόζονταν έτσι ώστε να διατηρούνται τα όρια των ελαχίστων συγκεντρώσεων στο αίμα, όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Οι πραγματικές μετρούμενες τιμές των συγκεντρώσεων του εβερόλιμους και της κυκλοσπορίνης στο αίμα (C0 και C2) παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Παρότι το σχήμα της υψηλότερης δόσης Certican ήταν εξίσου αποτελεσματικό με το σχήμα της χαμηλότερης δόσης, η συνολική ασφάλεια ήταν χειρότερη και επομένως δεν συνιστάται το σχήμα της υψηλότερης δόσης.

Το σχήμα της χαμηλότερης δόσης του Certican είναι εκείνο που συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης).

**Πίνακας 2 Μελέτη A2309: Στόχος ορίων ελαχίστων συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο αίμα**

Στόχος C <sub>0</sub> κυκλοσπορίνης (ng/mL)	M 1	M 2-3	M 4-5	M 6-12
Ομάδες Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Ομάδα MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

**Πίνακας 3 Μελέτη A2309: Μετρούμενες ελάχιστες συγκεντρώσεις στο αίμα κυκλοσπορίνης και εβερόλιμους**

Ελάχιστες συγκεντρώσεις (ng/ml)	Ομάδες Certican (χαμηλή δόση κυκλοσπορίνης)				MPA (καθιερωμένη κυκλοσπορίνη)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
<b>Κυκλοσπορίνη</b>	<i>Συγκέντρωση C0</i>	<i>Συγκέντρωση C2</i>	<i>Συγκέντρωση C0</i>	<i>Συγκέντρωση C2</i>	<i>Συγκέντρωση C0</i>	<i>Συγκέντρωση C2</i>
Ημέρα 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Μήνας 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Μήνας 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Μήνας 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Μήνας 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Μήνας 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
<b>Εβερόλιμους</b>	(Στόχος C0 3-8)		(Στόχος C0 6-12)			
Ημέρα 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Μήνας 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Μήνας 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Μήνας 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Μήνας 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Μήνας 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Οι αριθμοί είναι η μέση τιμή ± SD των μετρούμενων τιμών με C0 = ελάχιστη συγκέντρωση, C2 = τιμή 2 ώρες μετά τη δόση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν μια σύνθετη μεταβλητή αποτυχίας (αποδεδειγμένη με βιοψία οξεία απόρριψη, απώλεια μοσχεύματος, θάνατος ή μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4 Μελέτη A2309: Σύνθετα και μεμονωμένα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στους 6 και 12 μήνες (επίπτωση στον πληθυσμό ITT)**

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 μ	12 μ	6 μ	12 μ	6 μ	12 μ
<b>Σύνθετο καταληκτικό σημείο (1<sup>ο</sup> κριτήριο)</b>	<b>19,1 (53)</b>	<b>25,3 (70)</b>	<b>16,8 (47)</b>	<b>21,5 (60)</b>	<b>18,8 (52)</b>	<b>24,2 (67)</b>
Διαφορά % (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)	-	-
<b>Μεμονωμένα καταληκτικά σημεία (2<sup>ο</sup> κριτήριο)</b>						
BPAR υπό θεραπεία	<b>10,8 (30)</b>	<b>16,2 (45)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>13,3 (37)</b>	<b>13,7 (38)</b>	<b>17,0 (47)</b>
Απώλεια μοσχεύματος	<b>4,0 (11)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>3,9 (11)</b>	<b>4,7 (13)</b>	<b>2,9 (8)</b>	<b>3,2 (9)</b>
Θάνατος	<b>2,2 (6)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>	<b>1,1 (3)</b>	<b>2,2 (6)</b>
Μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης	<b>3,6 (10)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>
<b>Συνδυασμένα καταληκτικά σημεία (2<sup>ο</sup> κριτήριο)</b>						
Απώλεια μοσχεύματος/θάνατος	<b>5,8 (16)</b>	<b>6,5 (18)</b>	<b>5,7 (16)</b>	<b>7,5 (21)</b>	<b>4,0 (11)</b>	<b>5,4 (15)</b>
Απώλεια μοσχεύματος/θάνατος/μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης	<b>9,4 (26)</b>	<b>10,8 (30)</b>	<b>8,2 (23)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>5,8 (16)</b>	<b>8,7 (24)</b>

μ= μήνες, 1<sup>ο</sup> = πρωτεύον, 2<sup>ο</sup> = δευτερεύον, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, το περιθώριο μη κατωτερότητας ήταν 10%, Σύνθετο καταληκτικό σημείο: αποδεδειγμένη με βιοψία οξεία απόρριψη (BPAR) υπό θεραπεία, απώλεια μοσχεύματος, θάνατος ή μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης (FU).

Οι μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, όπως φαίνονται από τον υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) με χρήση του τύπου MDRD, παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Η πρωτεϊνουρία αξιολογήθηκε σε προγραμματισμένες επισκέψεις με ανάλυση σποτ της πρωτεΐνης/κρεατινίνη ούρων (βλ. πίνακα 6). Αποδείχθηκε επίδραση της συγκέντρωσης και συσχέτιση των επιπέδων πρωτεϊνουρίας με τις ελάχιστες συγκεντρώσεις του εβερόλιμους, ιδιαίτερα σε τιμές C<sub>min</sub> άνω των 8 ng/mL.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα στο συνιστώμενο σχήμα του Certican (της χαμηλότερης δόσης) απ' ότι στην ομάδα ελέγχου του MPA, περιλαμβάνονται παραπάνω (Πίνακας 1). Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Certican αναφέρθηκε χαμηλότερη συχνότητα ιογενών λοιμώξεων, η οποία προέκυψε κυρίως από χαμηλότερα ποσοστά αναφοράς CMV λοίμωξης (0,7% έναντι 5,95%) και λοίμωξης από ιό BK (1,5% έναντι 4,8%).

#### **Πίνακας 5 Μελέτη A2309: Νεφρική λειτουργία (MDRD υπολογιζόμενος GFR) στους 12 μήνες (πληθυσμός ITT)**



	<b>Certican 1,5 mg</b> N=277	<b>Certican 3,0 mg</b> N=279	<b>MPA 1,44 g</b> N=277
12-μηνος μέσος GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	54,6	51,3	52,2
Διαφορά μέσης τιμής (εβερόλιμους- MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

υπολογισμός ελλείπουσας τιμής GFR στους 12 μήνες: απώλεια μοςχεύματος = 0, θάνατος ή μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης για τη νεφρική λειτουργία = LOCF1 (προσέγγιση τελευταίας παρατήρησης προς μεταφορά 1: Τέλος θεραπείας (έως το Μήνα 12)).

MDRD: Τροποποίηση διαίτας σε νεφροπάθεια

**Πίνακας 6 Μελέτη A2309: Αναλογία πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων**

		<b>Κατηγορία πρωτεϊνουρίας (mg/mmol)</b>			
		<b>Φυσιολογική</b>	<b>Υπο-νεφρωσική</b>		<b>Νεφρωσική</b>
<b>Θεραπεία</b>		<b>ή %(n)</b>	<b>Ήπια %(n)</b>	<b>%(n)</b>	<b>%(n) (&gt;339)</b>
		<b>(&lt;3,39)</b>	<b>(3,39-&lt;33,9)</b>	<b>(33,9-&lt;339)</b>	
<b>Μήνας 12 (TED)</b>	Certican 1,5 mg	<b>0,4 (1)</b>	<b>64,2 (174)</b>	<b>32,5 (88)</b>	<b>3,0 (8)</b>
	Certican 3 mg	<b>0,7 (2)</b>	<b>59,2 (164)</b>	<b>33,9 (94)</b>	<b>5,8 (16)</b>
	MPA 1,44 g	<b>1,8 (5)</b>	<b>73,1 (198)</b>	<b>20,7 (56)</b>	<b>4,1 (11)</b>

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Καταληκτικό σημείο θεραπείας (τιμή το Μήνα 12 ή τελευταία παρατήρηση προς μεταφορά)

#### *Μεταμόσχευση καρδιάς*

Στη μελέτη φάσης III σε μεταμόσχευση καρδιάς (B253), ερευνήθηκαν το Certican σε δόση 1,5 mg/ημέρα και σε δόση 3 mg/ημέρα σε συνδυασμό με σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα και κορτικοστεροειδή έναντι αζαθειοπρίνης (AZA), 1-3 mg/kg/ημ. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός επίπτωσης οξείας απόρριψης <sup>24</sup>ISHLT βαθμού 3A, οξείας απόρριψης σχετιζόμενης με αιμοδυναμικά αίτια, απώλειας μοςχεύματος, θανάτου του ασθενούς ή απώλειας επισκέψεων παρακολούθησης στους 6, 12 και 24 μήνες. Και οι δύο δόσεις Certican ήταν ανώτερες της AZA στους 6, 12 και 24 μήνες. Η επίπτωση της οξείας απόρριψης βεβαιωμένης με βιοψία <sup>24</sup>ISHLT βαθμού 3A στους 6 μήνες ήταν 27,8% για την ομάδα των 1,5 mg/ημ, 19% για την ομάδα των 3 mg/ημέρα και 41,6% για την ομάδα AZA αντίστοιχα (p = 0,003 για τα 1,5 mg έναντι του μάρτυρα, < 0,001 για τα 3 mg έναντι του μάρτυρα).

Με βάση τα ενδαγγειακά υπερηχογραφικά στοιχεία από τη στεφανιαία αρτηρία που ελήφθησαν από μία υποομάδα του πληθυσμού της μελέτης και οι δύο δόσεις Certican ήταν στατιστικά σημαντικώς πιο αποτελεσματικές από την AZA στην πρόληψη της αγγειοπάθειας του αλλομοσχεύματος (που ορίζεται ως αύξηση του πάχους του έσω χιτώνος από την αρχική κατάσταση <sup>24</sup>0,5mm τουλάχιστον σε μία αντιστοιχισμένη τομή σε μια αυτοματοποιημένη σειρά από τομές), που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη μακροπρόθεσμη απώλεια του μοςχεύματος.

Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό παρατηρήθηκαν συχνότερα μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν Certican με πλήρεις δόσεις κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα απ'ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν AZA. Η επίδραση αυτή δείχνει ότι το Certican αυξάνει την προκαλούμενη από την κυκλοσπορίνη νεφροτοξικότητα.

Η μελέτη A2411 ήταν μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη 12 μηνών συγκρίνοντας το Certican σε συνδυασμό με μειωμένες δόσεις κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα και κορτικοστεροειδή, με

mycophenolate mofetil (MMF) και σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα και κορτικοστεροειδή σε de-novo ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Το Certican αρχικά δόθηκε σε δόση 1,5 mg/ημέρα και η δόση ρυθμίστηκε να διατηρεί ελάχιστες συγκεντρώσεις εβερόλιμους στο αίμα 3-8 ng/mL. Η δοσολογία του MMF ξεκίνησε με 1.500 mg δις ημερησίως. Η δοσολογία της κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα ρυθμίστηκε με στόχο τις ακόλουθες ελάχιστες συγκεντρώσεις (ng/mL):

Στόχος κυκλοσπορίνης C0	Μήνας 1	Μήνας 2	Μήνας 3-4	Μήνας 5-6	Μήνας 7-12
Ομάδα Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Ομάδα MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Τα πραγματικά επίπεδα αίματος που μετρήθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 7.

### Πίνακας 7

A2411: Περιληπτικά στατιστικά για τα CsA επίπεδα αίματος\* (μέσο ± ΣΑ)

	Ομάδα Certican (N=91)	Ομάδα MMF (N=83)
Επίσκεψη	C0	C0
Ημέρα 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Μήνας 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Μήνας 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Μήνας 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Μήνας 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Μήνας 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

\*ελάχιστες συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα (C0)

Οι μεταβολές στη νεφρική λειτουργία φαίνονται στον πίνακα 8. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας φαίνονται στον πίνακα 9.

### Πίνακας 8

A2411: Μεταβολές στη κάθαρση της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης (ασθενείς με paired values)				
		Υπολογισμός κάθαρσης της κρεατινίνης (Cockcroft-Gault)* mL/mn		
		Αρχική τιμή Μέση τιμή (± SD)	Τιμή στο χρονικό σημείο Μέση τιμή (± SD)	Διαφορά μεταξύ των ομάδων Μέση τιμή (95% CI)
Μήνας 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3 (-18,1, 3,4)
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	
Μήνας 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0 (-13,6, 2,9)
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	

Μήνας 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8 (-11,2, 7,5)
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	
*περιλαμβάνει ασθενείς με δύο τιμές, αρχική τιμή και τιμή επίσκεψης				

### Πίνακας 9

A2411: Συχνότητα συμβαμάτων αποτελεσματικότητας (επίπτωση σε ITT πληθυσμό)			
Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Certican n=92	MMF n=84	Διαφορά στη συχνότητα συμβαμάτων Μέση τιμή (95% CI)
<b>Στους 6 μήνες</b>			
Οξεία απόρριψη αποδεδειγμένη με βιοψία (BPAR) βαθμού ≥ 3A κατά ISHLT	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Σύνθετη μεταβλητή αποτυχίας της θεραπείας*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
<b>Στους 12 μήνες</b>			
Οξεία απόρριψη αποδεδειγμένη με βιοψία (BPAR) βαθμού ≥ 3A κατά ISHLT	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Σύνθετη μεταβλητή αποτυχίας της θεραπείας*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Θάνατος ή απώλεια μοσχεύματος / επαναμεταμόσχευση	10 (10,9%)	10 (11,9%)	

\*Σύνθετη μεταβλητή αποτυχίας της θεραπείας: οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: οξεία απόρριψη βαθμού ≥ 3A, οξεία απόρριψη με αιμοδυναμική έκπτωση, απώλεια μοσχεύματος, θάνατος ή μη παρουσία του ασθενούς στις επισκέψεις της μελέτης.

Η μελέτη A2310 είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης III σύγκρισης δύο σχημάτων Certican/μειωμένης δόσης κυκλοσπορίνης έναντι του καθιερωμένου σχήματος μυκοφαινολάτης μοφετίλης (MMF)/κυκλοσπορίνης επί 24 μήνες. Η χορήγηση θεραπείας έναρξης εξειδικεύεται στο κάθε κέντρο (καμία θεραπεία έναρξης ή βασιλιξιμάμπη ή αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κορτικοστεροειδή.

Οι δόσεις έναρξης στις δύο ομάδες του Certican ήταν 1,5 mg/ημέρα και 3 mg/ημέρα, και αναπροσαρμόζονταν έτσι ώστε να επιτυγχάνονται ελάχιστες συγκεντρώσεις εβερόλιμους στο αίμα 3-8 ng/ml και 6-12 ng/ml αντίστοιχα. Η δόση του MMF ήταν 3 g/ημέρα. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης στόχευαν στις ίδιες ελάχιστες συγκεντρώσεις στο αίμα όπως στη μελέτη A2411. Οι συγκεντρώσεις του εβερόλιμους και της κυκλοσπορίνης στο αίμα παρατίθενται στον πίνακα 10.

Η ένταξη στο πειραματικό σκέλος της υψηλότερης δόσης του Certican διεκόπη πρόωμα εξαιτίας του αυξημένου ποσοστού θανάτων, λόγω λοίμωξης και καρδιαγγειακών διαταραχών, που εμφανίστηκαν μέσα στις πρώτες 90 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση.

### Πίνακας 10

<b>A2310: Μετρηθείσες ελάχιστες συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης (CsA) και εβερόλιμους στο αίμα</b>
--

Παράθυρο επίσκεψης	Certican 1,5mg/μειωμένη δόση κυκλοσπορίνης N=279		MMF 3g/ καθιερωμένη δόση κυκλοσπορίνης N=268	
	εβερόλιμους (C <sub>0</sub> ng/mL)		κυκλοσπορίνη (C <sub>0</sub> ng/mL)	
Ημέρα 4	5,7 (4.6)	153 (103)		151 (101)
Μήνας 1	5,2 (2.4)	247 (91)		269 (99)
Μήνας 3	5,4 (2.6)	209 (86)		245 (90)
Μήνας 6	5,7 (2.3)	151 (76)		202 (72)
Μήνας 9	5,5 (2.2)	117 (77)		176 (64)
Μήνας 12	5,4 (2.0)	102 (48)		167 (66)

Οι αριθμοί είναι μέσοι όροι (Τυπική Απόκλιση) των τιμών που μετρήθηκαν της C<sub>0</sub>=ελάχιστης συγκέντρωσης

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στους 12 μήνες παρατίθενται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11**

<b>A2310: Ποσοστά επίπτωσης των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας ανά ομάδα θεραπείας (Πληθυσμός ITT - Ανάλυση 12 μηνών)</b>		
	<b>Certican 1,5mg N=279 n (%)</b>	<b>MMF N=271 n (%)</b>
Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κύριο: Σύνθετη μεταβλητή αποτυχίας	99 ( 35,1)	91 ( 33,6)
- οξεία απόρριψη σχετιζόμενη με αιμοδυναμική διαταραχή	11 ( 3,9)	7 ( 2,6)
- τεκμηριωμένη με βιοψία οξεία απόρριψη βαθμού >= 3A κατά ISHLT	63 ( 22,3)	67 ( 24,7)
- Θάνατος	22 ( 7,8)	13 ( 4,8)
- Απώλεια μοσχεύματος/επαναμεταμόσχευση	4 ( 1,4)	5 ( 1,8)
- Μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης	9 ( 3,2)	10 ( 3,7)

Σύνθετη μεταβλητή αποτυχίας: τεκμηριωμένη με βιοψία οξεία απόρριψη (BPAR), επεισόδια βαθμού >=3A κατά ISHLT, οξεία απόρριψη σχετιζόμενη με αιμοδυναμική διαταραχή, απώλεια μοσχεύματος/επαναμεταμόσχευση, θάνατος ή μη παρουσία του ασθενούς στις επόμενες επισκέψεις της μελέτης.

Το υψηλότερο ποσοστό θανάτων στο σκέλος του Certican σε σχέση με το σκέλος του MMF ήταν κυρίως αποτέλεσμα του αυξημένου ποσοστού θανάτων από λοίμωξη τους πρώτους τρεις μήνες μεταξύ των ασθενών του Certican που έλαβαν θεραπεία έναρξης με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη. Η διαφορά στους θανάτους στην υποομάδα της θυμοσφαιρίνης, ήταν ιδιαίτερος εμφανής μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν πριν από τη μεταμόσχευση και είχαν συσκευές υποστήριξης αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της μελέτης A2310, σύμφωνα με τον υπολογισθέντα ρυθμό

σπειραματικής διήθησης (GFR) χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα MDRD, ήταν 5,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (97,5% CI -10,9, -0,2) χαμηλότερα για την ομάδα των 1,5 mg εβερόλιμους στον μήνα 12.

Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε κυρίως σε κέντρα στα οποία η μέση τιμή των επιπέδων κυκλοσπορίνης ήταν παρόμοια καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης στους ασθενείς που ελάμβαναν Certican και στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ελέγχου. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της μείωσης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο συνδυασμό με εβερόλιμους όπως υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα (βλ. επίσης παράγραφο 4.2):

Στόχος κυκλοσπορίνης C <sub>0</sub>	Μήνας 1	Μήνας 2	Μήνας 3-4	Μήνας 5-6	Μήνας 7-12
<b>Ομάδα Certican</b>	<b>200-350</b>	<b>150-250</b>	<b>100-200</b>	<b>75-150</b>	<b>50-100</b>
<b>Ομάδα MMF</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Επιπλέον, η διαφορά οφειλόταν κυρίως στη διαφορά που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση, όταν οι ασθενείς βρίσκονται ακόμα σε ασταθή αιμοδυναμική κατάσταση, η οποία πιθανώς περιπλέκει την ανάλυση της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, η μείωση στο μέσο ρυθμό σπειραματικής διήθησης από τον Μήνα 1 έως τον Μήνα 12 ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του εβερόλιμους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-6,4 έναντι -13,7 mL/min, p=0,002).

Η πρωτεϊνουρία, η οποία εκφράζεται ως πρωτεΐνη ούρων: επίπεδα κρεατινίνης μετρηθέντα σε τυχαία δείγματα ούρων, έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς υπό θεραπεία με Certican. Υπονεφρωσικές τιμές παρατηρήθηκαν στο 22% των ασθενών υπό Certican συγκριτικά με τους ασθενείς υπό MMF (8,6%). Νεφρωσικά επίπεδα αναφέρθηκαν επίσης (0,8%), αντιπροσωπεύοντας 2 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την ομάδα των 1,5 mg εβερόλιμους στη Μελέτη A2310 ακολουθούν το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Αναφέρθηκε χαμηλότερο ποσοστό ιογενών λοιμώξεων στους ασθενείς υπό Certican ως αποτέλεσμα κυρίως του χαμηλότερου ποσοστού αναφοράς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό συγκριτικά με το MMF (7,2% έναντι 19,4%).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

**Απορρόφηση:** Μετά τη χορήγηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις εβερόλιμους εμφανίζονται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Οι συγκεντρώσεις εβερόλιμους στο αίμα είναι ανάλογες με τη δόση πάνω από το εύρος δόσης 0.25 έως 15 mg σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του διασπειρόμενου δισκίου σε σχέση με το απλό δισκίο είναι 0.90 (90%CI 0.76-1.07) με βάση την αναλογία AUC. **Επίδραση της τροφής:** η C<sub>max</sub> και το AUC του εβερόλιμους μειώνονται κατά 60% και 16% όταν η μορφή του δισκίου δίνεται μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Για να ελαχιστοποιηθεί η διακύμανση, το Certican θα πρέπει να λαμβάνεται σταθερά με ή χωρίς τροφή.

**Κατανομή:** Η αναλογία αίματος-πλάσματος του εβερόλιμους είναι δόσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται από 17% έως 73% πάνω από το εύρος των 5 έως 5000 ng/ml. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι κατά προσέγγιση 74% στα υγιή άτομα και στα άτομα με μέτριου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ο όγκος κατανομής που σχετίζεται με την τελική φάση (V<sub>z</sub>/F) συντήρησης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι 342 ± 107 l.

**Μεταβολισμός:** Το εβερόλιμους είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η κύρια οδός μεταβολισμού που έχει αναγνωριστεί στον άνθρωπο ήταν η μονο-υδροξυλίωση και η O-απαλκυλίωση. Δύο βασικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν με υδρόλυση της κυκλικής λακτόνης. Το εβερόλιμους ήταν το κύριο συστατικό που βρέθηκε να κυκλοφορεί στο αίμα. Κανένας από τους κύριους μεταβολίτες δεν είναι πιθανόν να συμβάλλει σημαντικά στην ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα του εβερόλιμους.

**Απέκκριση:** Μετά τη χορήγηση μονήρους δόσης ραδιοσημασμένου εβερόλιμους σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση και λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, το μεγαλύτερο μέρος (80%) της ραδιενεργού δραστηριότητας εμφανίστηκε στα κόπρανα και μόνο ένα μικρό ποσό (5%) απεκκρίθηκε στα ούρα. Το μητρικό φάρμακο δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα κόπρανα.

**Φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης:** Η φαρμακοκινητική ήταν συγκρίσιμη για τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και καρδιάς και ελάμβαναν εβερόλιμους δύο φορές την ημέρα μαζί με κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται την ημέρα 4 με άθροιση των επιπέδων στο αίμα κατά 2 έως 3 φορές σε σύγκριση με την έκθεση μετά την πρώτη δόση. Το  $T_{max}$  εμφανίζεται 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το  $C_{max}$  κυμαίνεται μεταξύ  $11.1 \pm 4.6$  και  $20.3 \pm 8.0$  ng/ml και το AUC κυμαίνεται μεταξύ  $75 \pm 31$  και  $131 \pm 59$  ng·h/ml στα 0.75 και 1.5 mg bid, αντίστοιχα. Τα επίπεδα στο αίμα πριν τη χορήγηση της δόσης ( $C_{min}$ ) κυμαίνονται μεταξύ  $4.1 \pm 2.1$  και  $7.1 \pm 4.6$  ng/ml στα 0.75 και 1.5 mg bid, αντίστοιχα. Η έκθεση στο εβερόλιμους παραμένει σταθερή με το χρόνο το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση. Το  $C_{min}$  συσχετίζεται σημαντικά με το AUC δίνοντας συντελεστή συσχέτισης μεταξύ 0.86 και 0.94. Με βάση την ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό η κάθαρση από το στόμα (CL/F) είναι 8.8 l/h (27% διακύμανση μεταξύ των ασθενών) και ο κεντρικός όγκος κατανομής (Vc/F) είναι 110l (36% διακύμανση μεταξύ των ασθενών). Η υπολειπόμενη διακύμανση στις συγκεντρώσεις αίματος είναι 31%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής-απέκκρισης είναι  $28 \pm 7$  h.

**Ηπατική δυσλειτουργία :** Το AUC του εβερόλιμους αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 2 φορές σε 8 ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη Β) σε σύγκριση με 8 υγιή άτομα. Το AUC παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση χολερυθρίνης στον ορό και με την παράταση του χρόνου προθρομβίνης και αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση λευκωματίνης στον ορό. Το AUC του εβερόλιμους είχε την τάση να είναι υψηλότερο από αυτό του υγιούς πληθυσμού αν η χολερυθρίνη ήταν  $> 34$  ~~ng~~ μολ/l, ο INR ήταν  $>1.3$  (χρόνος προθρομβίνης  $>4$ sec παράταση), ή/και οι συγκεντρώσεις της λευκωματίνης ήταν  $< 35$  g/l. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Child-Pugh Τάξη C) δεν έχει εκτιμηθεί αλλά η επίδραση στο AUC του εβερόλιμους είναι πιθανόν να είναι το ίδιο μεγάλη ή μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη μετρίου βαθμού δυσλειτουργία. Βλ. παράγραφο 4.2.

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Η νεφρική δυσλειτουργία μετά τη μεταμόσχευση (εύρος  $Cl_{crea}$  , 11 – 107 ml/min) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του εβερόλιμους.

**Παιδιατρική:** Η CL/F του εβερόλιμους αυξήθηκε με γραμμικό τρόπο με την ηλικία του ασθενούς (1 έως 16 ετών), την επιφάνεια σώματος ( $0.49$ - $1.92$  m<sup>2</sup>), και το βάρος (11-77 kg). Το CL/F σταθερής κατάστασης ήταν  $10.2 \pm 3.0$  L/h/m<sup>2</sup> και ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης ήταν  $30 \pm 11$  h. Δεκαεννέα παιδιατρικοί *de novo* ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (1 έως 16 ετών) έλαβαν Certican διασπειρόμενα δισκία σε δόση  $0.8$  mg/m<sup>2</sup> (μέγιστη 1.5 mg) δύο φορές την ημέρα με κυκλοσπορίνη σε μικρογαλάκτωμα. Επετεύχθη AUC του εβερόλιμους  $87 \pm 27$  ng·h/ml το οποίο είναι παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων που λαμβάνουν 0.75 mg δύο φορές την ημέρα. Τα ελάχιστα επίπεδα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $4.4 \pm 1.7$  ng/ml.

**Ηλικιωμένοι:** Υπολογίστηκε μια περιορισμένη μείωση της κάθαρσης του εβερόλιμους χορηγούμενου από του στόματος 0.33% ανά έτος στους ενήλικες (το εύρος ηλικιών που μελετήθηκαν ήταν 16-70 ετών). Δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

**Εθνικότητα:** Με βάση μία ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι, κατά μέσο όρο, 20% υψηλότερη στους μαύρους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Βλ. παράγραφο 4.2.

**Σχέσεις έκθεσης-ανταπόκρισης:** Η μέση ελάχιστη συγκέντρωση εβερόλιμους κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση συσχετίστηκε με την επίπτωση της οξείας απόρριψης βεβαιωμένης με βιοψία και με τη θρομβοκυτταροπενία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ή καρδιάς (βλ. τον Πίνακα 12 ).

## Πίνακας 12

Μεταμόσχευση νεφρού:

Ελάχιστες συγκεντρώσεις	≤ 3.4	3.5 - 4.5	4.6 - 5.7	5.8 – 7.7	7.8 - 15.0
-------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	------------

(ng/ml)					
Ελεύθερα απόρριψης	68%	81%	86%	81%	91%
Θρομβοκυτταροπενία (<100 x 10 <sup>9</sup> /L)	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Μεταμόσχευση καρδιάς:</b>					
Επίπεδα (ng/ml)	≤ 3.5	3.6 - 5.3	5.4 - 7.3	7.4 – 10.2	10.3 - 21.8
Ελεύθερα απόρριψης	65%	69%	80%	85%	85%
Θρομβοκυτταροπενία (<75 x 10 <sup>9</sup> /L)	5%	5%	6%	8%	9%

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφαλείας του εβερόλιμους αξιολογήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, χοιρίδια, πιθήκους και κονίκλους. Τα κυρίως όργανα στόχοι ήταν τα αναπαραγωγικά συστήματα θηλυκών και αρσενικών (εκφύλιση των ορχικών σωληναρίων, μειωμένο σπερματικό περιεχόμενο στην επιδιδυμίδα και ατροφία της μήτρας ) σε αρκετά είδη και, μόνο στους αρουραίους οι πνεύμονες (αυξημένα κυψελιδικά μακροφάγα) και οι οφθαλμοί (φακοειδείς θολερότητες της πρόσθιας ραφής). Μικρές αλλαγές στους νεφρούς παρατηρήθηκαν στον αρουραίο (επιδείνωση της σχετιζόμενης με την ηλικία λιποφουσκίνης στο επιθήλιο των σωληναρίων) και τα ποντίκια (επιδείνωση υποκείμενων βλαβών). Δεν υπήρξε ένδειξη νεφροτοξικότητας στους πιθήκους ή στα χοιρίδια.

Οι υποκείμενες παθήσεις που εμφανίστηκαν αυτόματα (χρόνια μυοκαρδίτιδα στον αρουραίο, λοίμωξη από τον ιό Coxsackie στο πλάσμα και την καρδιά στους πιθήκους, μολύνσεις του γαστρεντερικού σωλήνα από κοξίδια στα χοιρίδια, δερματικές βλάβες στα ποντίκια και στους πιθήκους) φάνηκε να παρουσιάζουν έξαρση από τη θεραπεία με εβερόλιμους. Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν γενικά σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης μέσα στο θεραπευτικό εύρος έκθεσης ή παραπάνω με εξαίρεση τα ευρήματα σε αρουραίους που προέκυψαν σε έκθεση μικρότερη της θεραπευτικής εξαιτίας υψηλής κατανομής στους ιστούς.

Η κυκλοσπορίνη σε συνδυασμό με εβερόλιμους προκάλεσε υψηλότερη συστηματική έκθεση στο εβερόλιμους και αυξημένη τοξικότητα. Δεν υπήρξαν νέα όργανα στόχοι στον αρουραίο. Οι πίθηκοι εμφάνισαν αιμορραγία και αρτηρίτιδα σε αρκετά όργανα.

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, η μορφολογία των όρχεων επηρεάστηκε στα 0.5 mg/kg και πάνω και: Η κινητικότητα του σπέρματος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και τα επίπεδα τεστοστερόνης στο πλάσμα παρουσίασαν μείωση στα 5 mg/kg, δόση εντός του εύρους θεραπευτικής έκθεσης, προκαλώντας μείωση στη γονιμότητα των αρσενικών. Υπήρξαν στοιχεία ότι επρόκειτο για αναστρέψιμο συμβάν. Η γονιμότητα στα θηλυκά δεν επηρεάστηκε, αλλά το εβερόλιμους διαπέρασε τον πλακούντα και ήταν τοξικό για το κύημα. Στους αρουραίους, το εβερόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα με τη μορφή θνησιμότητας και μειωμένου βάρους του εμβρύου, με συστηματική έκθεση χαμηλότερη από τη θεραπευτική. Η συχνότητα σκελετικών διαταραχών και δυσμορφιών στα 0.3 και 0.9 mg/kg (π.χ. στερνική σχισμή) αυξήθηκε. Στους κονίκλους, η εμβρυοτοξικότητα εκδηλώθηκε με την αύξηση της όψιμης υποστροφής.

Οι μελέτες γονιδοτοξικότητας στις οποίες εξετάστηκαν τα σχετικά σημεία γονιδοτοξικότητας δεν έδειξαν στοιχεία δυνατότητας κατάτμησης γονιδίων ή μεταλλαξιογόνου δραστηριότητας. Η χορήγηση του εβερόλιμους για μέχρι και δύο χρόνια σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδειξε κάποιο καρκινογόνο δυναμικό μέχρι τις μέγιστες δόσεις που αντιστοιχούν σε 8.6 και 0.3 φορές την υπολογιζόμενη κλινική έκθεση.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Butylated hydroxytoluene (E321)

magnesium stearate  
lactose monohydrate  
hypromellose  
crospovidone  
lactose anhydrous

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως και την υγρασία 3

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αλουμίνιο/ Polyamide/ Αλουμίνιο/PVC/ blister  
Συσκευασίες που περιέχουν 50/60/100/250 δισκία  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis (Hellas) AEBE  
12ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών – Λαμίας Νο 1  
14451- Μεταμόρφωση

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

0.25 mg: 29533/20-4-2011  
0.5 mg: 29534/20-4-2011  
0.75 mg: 29535/20-4-2011  
1 mg: 29536/20-4-2011

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

18-6-2004

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<