

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 0,25/0,5/0,75/1,0 mg everolimus.  
Iedere tablet bevat 2/4/7/9 mg lactose monohydraat en 51/74/112/149 mg lactose anhydraat.  
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Tabletten zijn wit tot geelachtig, marmelachtig, rond, plat met schuine rand.  
0,25 mg: met “C” als inscriptie op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.  
0,5 mg: met “CH” als inscriptie op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.  
0,75 mg: met “CL” als inscriptie op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.  
1,0 mg: met “CU” als inscriptie op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Certican is geïndiceerd voor de profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten met laag tot matig immunologisch risico die een allogene nier- of harttransplantatie hebben ondergaan. Certican moet worden gebruikt in combinatie met ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Certican mag uitsluitend worden gestart en voortgezet door artsen die ervaring hebben met immunosuppressieve therapie na orgaantransplantatie en die de mogelijkheid hebben tot de volledige controle van de bloedspiegels van everolimus.

Volwassenen: Een initieel doseringsregime van 0,75 mg tweemaal daags wordt aanbevolen voor de normale nier- en harttransplantatiepopulatie, en dient zo snel mogelijk toegediend te worden na de transplantatie. De dagelijkse dosis Certican dient steeds oraal te worden toegediend in twee afzonderlijke doses, consistent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2) en gelijktijdig met ciclosporine micro-emulsie (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*).

Certican is uitsluitend voor oraal gebruik.

Certican tabletten moeten in hun geheel met een glas water worden ingenomen en niet worden fijngemaakt vóór gebruik. Voor patiënten die niet in staat zijn om volledige tabletten in te slikken, zijn ook Certican dispergeerbare tabletten beschikbaar (zie Certican dispergeerbare tabletten, samenvatting van de kenmerken van het product).

Bij patiënten die Certican innemen, kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn. Deze aanpassingen zijn gebaseerd op de bereikte concentraties in het bloed, de tolerantie, de individuele respons, de

verandering in co-medicatie en de klinische toestand. Dosisaanpassingen kunnen worden doorgevoerd na intervallen van 4-5 dagen (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*).

Negroïde patiënten: De incidentie van met biopsie bewezen acute transplantaatafstotingsepisodes was significant hoger bij negroïde patiënten in vergelijking met niet-negroïde patiënten. Er is beperkte informatie waaruit blijkt dat negroïde patiënten een hogere dosis Certican nodig hebben om een vergelijkbare werkzaamheid te bereiken als in niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.2). Momenteel zijn de gegevens betreffende werkzaamheid en veiligheid te beperkt om specifieke aanbevelingen te doen voor het gebruik van everolimus bij negroïde patiënten.

Pediatrische patiënten: Er is onvoldoende ervaring om het gebruik van Certican bij kinderen en adolescenten aan te bevelen. Beperkte informatie bij kinderen die een niertransplantatie hebben ondergaan, is beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar): De klinische ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar is beperkt. Hoewel de gegevens beperkt zijn, zijn er geen duidelijke verschillen in de farmacokinetiek van everolimus bij patiënten ≥ 65-70 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie: Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie: De dalspiegels van everolimus in volbloed moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A of B) moet de dosis worden gereduceerd tot de helft van de normale dosis indien aan twee van de volgende voorwaarden wordt voldaan: bilirubine > 34 µmol/l (> 2mg/dl), albumine < 35g/l (< 3,5g/dl), INR > 1,3 (protrombinetijd > 4 sec verlenging). Verdere dosistitratie moet worden gebaseerd op therapeutische controle van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Everolimus is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C, zie rubriek 4.4).

Therapeutische controle van het geneesmiddel: Routinematige therapeutische controle van everolimus in volbloed wordt aanbevolen. Op basis van blootstelling-werkzaamheid- en blootstellingsveiligheidsanalyses werd vastgesteld dat patiënten met everolimus volbloed dalspiegels ≥ 3,0 ng/ml een lagere incidentie van met biopsie bewezen acute orgaanafstoting vertonen, zowel in nier- als harttransplantatie, vergeleken met patiënten bij wie de dalspiegels lager waren dan 3,0 ng/ml. Als bovenste grenswaarde van het therapeutische bereik wordt 8 ng/ml aanbevolen. Blootstelling boven 12 ng/ml is niet onderzocht. Dit aanbevolen concentratiebereik voor everolimus is gebaseerd op chromatografische methoden.

Het is vooral belangrijk om everolimus bloedconcentraties te controleren bij patiënten met leverinsufficiëntie, indien sterke CYP3A4-inductoren of -remmers gelijktijdig worden toegediend, wanneer van formulering wordt veranderd en/of indien de dosering van ciclosporine aanzienlijk is verlaagd (zie rubriek 4.5). Everolimus concentraties kunnen iets lager zijn na toediening van de dispergeerbare tablet.

Optimaal moeten dosisaanpassingen van Certican worden gebaseerd op dalspiegels verkregen > 4-5 dagen na de vorige verandering van dosering. Er bestaat een interactie van ciclosporine met everolimus, en daardoor is het mogelijk dat everolimus spiegels dalen indien de ciclosporine blootstelling aanzienlijk wordt verlaagd (nl. dalspiegel < 50 ng/ml).

Ciclosporine dosisaanbeveling in niertransplantatie:

Op lange termijn mag Certican niet samen met volledige doses ciclosporine worden gebruikt. Verminderde blootstelling aan ciclosporine bij met Certican behandelde niertransplantatiepatiënten verbetert de nierfunctie. Gebaseerd op ervaring verkregen uit studie A2309, moet verlaging van de ciclosporine blootstelling onmiddellijk na transplantatie plaatsvinden met het volgende bereik wat betreft aanbevolen volbloed dalspiegels:

## Niertransplantatie: aanbevolen bereik voor de ciclosporine dalspiegels in bloed

Beoogde ciclosporine C <sub>0</sub> (ng/ml)	Maand 1	Maanden 2-3	Maanden 4-5	Maanden 6-12
Certican groepen	100-200	75-150	50-100	25-50

(Gemeten C<sub>0</sub>- en C<sub>2</sub>-spiegels worden weergegeven in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Alvorens over te gaan tot dosisverlaging van ciclosporine moet men er zeker van zijn dat steady state everolimus volbloed dalconcentraties gelijk zijn aan of groter zijn dan 3 ng/ml.

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar met betrekking tot de Certican dosering in de onderhoudsperiode met ciclosporine dalspiegels beneden de 50 ng/ml of C<sub>2</sub>-spiegels beneden de 350 ng/ml. Indien de patiënt de verlaagde blootstelling aan ciclosporine niet verdraagt, moet de voortzetting van het gebruik van Certican opnieuw worden overwogen.

### Ciclosporine dosisaanbeveling in harttransplantatie:

Bij hartpatiënten in de onderhoudsperiode moet de dosis ciclosporine worden verlaagd, naarmate dit wordt verdragen, om de nierfunctie te verbeteren. Als de verslechtering van de nierfunctie progressief is, of als de berekende creatinine klaring kleiner is dan 60 ml/min, moet de behandelingstherapie worden aangepast. Bij harttransplantatiepatiënten kan de dosis ciclosporine worden gebaseerd op ciclosporine dalspiegels in het bloed. Zie rubriek 5.1 voor ervaring met verlaagde ciclosporine bloedspiegels.

Bij harttransplantatie zijn er beperkte gegevens beschikbaar betreffende de dosering van Certican met ciclosporine dalspiegels van 50-100 ng/ml na 12 maanden.

Alvorens over te gaan tot dosisverlaging van ciclosporine moet men er zeker van zijn dat steady state everolimus volbloed dalconcentraties gelijk zijn aan of groter zijn dan 3 ng/ml.

### **4.3 Contra-indicaties**

Certican is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor everolimus, sirolimus, of een van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Beleid van immunosuppressie

Certican is bij klinisch onderzoek gelijktijdig toegediend met ciclosporine micro-emulsie, basiliximab en corticosteroïden. Certican in combinatie met andere immunosuppressiva is niet adequaat bestudeerd.

Certican is niet adequaat bestudeerd bij patiënten met hoog immunologisch risico.

#### Combinatie met thymoglobuline inductie:

Grote voorzichtigheid wordt geadviseerd bij het gebruik van thymoglobuline (konijn antithymocytenoglobuline) inductie en het Certican/ciclosporine/steroiden regime. In een klinisch onderzoek bij harttransplantatiepatiënten (Studie A2310, zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen) werd een verhoogde incidentie van ernstige infecties, waaronder fatale infecties, waargenomen tijdens de eerste drie maanden na transplantatie in de subgroep van patiënten die inductie met konijn antithymocytenoglobuline hadden gekregen.

#### Ernstige en opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Certican, hebben een verhoogd risico op opportunistische infecties (bacterieel, schimmel, viraal en protozoa). Onder deze aandoeningen zijn met BK-virus geassocieerde nefropathie en met JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge algehele immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale aandoeningen. Artsen dienen hier rekening mee te houden bij het stellen van de differentiaaldiagnose bij patiënten onder immunosuppressie met een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen. Fatale infecties en sepsis zijn gemeld bij patiënten die met Certican zijn behandeld (zie rubriek 4.8).

In klinische studies met Certican werd antimicrobiële profylaxe voor *Pneumocystis jirovecii (carinii)* pneumonie toegediend gedurende de eerste 12 maanden na transplantatie. Cytomegalovirus (CMV) profylaxe was aanbevolen gedurende 3 maanden na transplantatie in het bijzonder voor patiënten met een verhoogd risico op CMV ziekte.

#### Ernstige leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van everolimus is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Het is aanbevolen everolimus volbloed dalspiegels nauwlettend te controleren bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### Interactie met sterke remmers, inductoren van CYP3A4

Toediening samen met sterke CYP3A4-remmers (b.v. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycine, telithromycine, ritonavir) en inductoren (b.v. rifampicine, rifabutine) is niet aanbevolen tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

Het wordt aanbevolen everolimus volbloed dalspiegels te controleren telkens wanneer inductoren of remmers van CYP3A4 gelijktijdig worden toegediend en na hun stopzetting (zie rubriek 4.5).

#### Lymfomen en andere maligniteiten

Patiënten met een behandelingsschema met immunosuppressieve geneesmiddelen, waaronder Certican, hebben een groter risico op het ontwikkelen van lymfomen of andere maligniteiten, voornamelijk van de huid (zie rubriek 4.8). Het absolute risico lijkt eerder gerelateerd te zijn aan de duur en de intensiteit van immunosuppressie dan aan het gebruik van een specifiek geneesmiddel. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op huidneoplasma's en worden geadviseerd om de blootstelling aan UV-licht en zonlicht te minimaliseren en geschikte zonnebrandmiddelen te gebruiken.

#### Hyperlipidemie

Het gebruik van Certican met ciclosporine micro-emulsie bij transplantatiepatiënten is geassocieerd met verhoging van serumcholesterol en triglyceriden wat behandeling kan vereisen. Patiënten die Certican krijgen, moeten worden gecontroleerd op hyperlipidemie en, indien noodzakelijk, behandeld worden met lipiden-verlagende geneesmiddelen en geschikte dieetaanpassingen krijgen (zie rubriek 4.5). De risico/baten ratio moet worden overwogen bij patiënten met vastgestelde hyperlipidemie alvorens over te gaan op het starten van een immunosuppressief behandelingsschema met onder andere Certican. Evenzeer moet de risico/baten ratio van een voortgezette therapie met Certican opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten met ernstig refractaire hyperlipidemie.

Patiënten die een HMG-CoA reductase remmer en/of fibraat toegediend krijgen moeten gecontroleerd worden op het mogelijk ontwikkelen van rhabdomyolyse en andere bijwerkingen zoals beschreven in de samenvattingen van de productkenmerken van de betrokken geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Angio-oedeem

Certican is geassocieerd met het ontwikkelen van angio-oedeem. Bij de meerderheid van de gemelde gevallen kregen de patiënten ACE-remmers als co-medicatie.

#### Nefrotoxiciteit

Certican met de volledige dosis ciclosporine verhoogt het risico op renale disfunctie. Verlaagde doseringen van ciclosporine zijn nodig voor het gebruik in combinatie met Certican om renale disfunctie te voorkomen. Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij alle patiënten. Een geschikte aanpassing van het immunosuppressief behandelingsschema, voornamelijk een reductie van de dosis ciclosporine, moet worden overwogen bij patiënten met verhoogde serumcreatininespiegels. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze een schadelijk effect hebben op de nierfunctie, gelijktijdig worden toegediend.

#### Proteïnurie

Het gebruik van Certican met ciclosporine bij *de novo* niertransplantatiepatiënten is geassocieerd met verhoogde proteïnurie. Het risico neemt toe bij hogere everolimus bloedspiegels.

Bij niertransplantatiepatiënten met milde proteïnurie bij wie de immunosuppressieve behandeling, waaronder een calcineurineremmer, wordt voortgezet, zijn er meldingen geweest van een verslechtering van de proteïnurie wanneer de calcineurineremmer werd vervangen door Certican. Omkeerbaarheid is waargenomen bij onderbreking van Certican en het opnieuw starten met de calcineurineremmer. De veiligheid en werkzaamheid van het overstappen van een calcineurineremmer naar Certican bij dergelijke patiënten zijn niet vastgesteld.

Patiënten die Certican krijgen, dienen gecontroleerd te worden op proteïnurie.

#### Niertransplantaattrombose

Een verhoogd risico op nierarterie en niervene trombose, resulterend in transplantaatverlies, is het meest gemeld tijdens de eerste 30 dagen na transplantatie.

#### Complicaties wondgenezing

Certican kan, net als andere mTOR-remmers, de genezing verslechteren waardoor complicaties na de transplantatie vaker voorkomen, zoals wonddehiscentie, vochtophopingen en wondinfectie, welke verdere chirurgische aandacht nodig kunnen hebben. Van deze gevallen is lymfokèle het meest frequent gemeld bij niertransplantatiepatiënten en lijkt vaker voor te komen bij patiënten met een hogere 'body mass index'. De frequentie van pericardiale en pleurale effusie is verhoogd bij harttransplantatiepatiënten.

#### Trombotische microangiopathie/Trombotische trombocytopenische purpura/Hemolytisch uremisch syndroom

De gelijktijdige toediening van Certican met een calcineurineremmer kan het risico verhogen op calcineurineremmergeïnduceerd hemolytisch uremisch syndroom/trombotische trombocytopenische purpura/trombotische microangiopathie.

Vaccinatie: Immunosuppressiva kunnen de respons op vaccinatie beïnvloeden. Gedurende behandeling met immunosuppressiva, waaronder everolimus, kan vaccinatie minder effectief zijn. Het gebruik van levende vaccins moet worden vermeden.

#### Interstitiële longziekte/niet-infectieuze pneumonitis

De diagnose interstitiële longziekte (ILD) moet overwogen worden bij patiënten met symptomen die overeenkomen met infectieuze pneumonie maar die niet reageren op antibioticum-behandeling en bij wie infectieuze, neoplastische en andere niet-geneesmiddel gerelateerde oorzaken uitgesloten zijn door middel van geschikt onderzoek. Er zijn gevallen van ILD gemeld die verdwijnen na het stoppen met het geneesmiddel met of zonder behandeling met glucocorticoiden (zie rubriek 4.8).

#### Ontstaan van diabetes mellitus

Het is aangetoond dat Certican het risico op het ontstaan van diabetes mellitus verhoogt na transplantatie. Bloedglucoseconcentraties dienen nauwgezet gecontroleerd te worden bij patiënten behandeld met Certican.

### Mannelijke onvruchtbaarheid

Er zijn literatuurrapporten van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR-remmers. Preklinische toxicologiestudies hebben aangetoond dat everolimus de spermatogenese kan verminderen. Mannelijke onvruchtbaarheid moet worden beschouwd als een potentieel risico van langdurige Certicanbehandeling.

### Risico op intolerantie voor hulpstoffen

***Certican tabletten bevatten lactose.*** Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose intolerantie, ernstige lactase deficiëntie of slechte glucose-galactose absorptie moeten dit geneesmiddel niet innemen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Everolimus wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4 en voor een klein deel in de darmwand. Everolimus is ook een substraat voor de effluxpomp van verscheidene geneesmiddelen, P-glycoproteïne. Daarom kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van systemisch geabsorbeerd everolimus worden beïnvloed door geneesmiddelen die invloed hebben op CYP3A4 en/of P-glycoproteïne. Gelijktijdige behandeling met sterke 3A4-remmers en -inductoren wordt niet aanbevolen. Remmers van P-glycoproteïne kunnen de efflux van everolimus uit darmwandcellen verlagen en everolimus bloedconcentraties verhogen. *In vitro* bleek everolimus een competitieve remmer van CYP3A4 en CYP2D6, waardoor de concentraties van geneesmiddelen die door deze enzymen worden geëlimineerd, mogelijk worden verhoogd. Voorzichtigheid dient daarom in acht genomen te worden wanneer everolimus gelijktijdig met 3A4- en 2D6-substraten met een nauwe therapeutische index wordt toegediend. Alle *in vivo* interactiestudies werden uitgevoerd zonder gelijktijdige toediening van ciclosporine.

Ciclosporine (CYP3A4/PgP-remmer): De biologische beschikbaarheid van everolimus werd significant verhoogd bij gelijktijdige toediening van ciclosporine. In een enkelvoudige dosis studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde ciclosporine micro-emulsie (Neoral) de everolimus AUC met 168 % (bereik van 46 % tot 365 %) en  $C_{max}$  met 82 % (bereik van 25 % tot 158 %) in vergelijking met de toediening van everolimus alleen. Een dosisaanpassing van everolimus kan nodig zijn, indien de dosis ciclosporine wordt veranderd (zie rubriek 4.2). Certican had een klinisch geringe invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine bij nier- en harttransplantatiepatiënten die ciclosporine micro-emulsie kregen.

Rifampicine (CYP3A4-inductor): Voorafgaande behandeling van gezonde vrijwilligers met meervoudige doses rifampicine, gevolgd door een enkelvoudige dosis Certican, verhoogde de everolimus klaring ongeveer 3-voudig, en verlaagde  $C_{max}$  met 58 % en AUC met 63 %. De combinatie met rifampicine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Atorvastatine (CYP3A4-substraat) en pravastatine (PgP-substraat): Toediening van enkelvoudige doses Certican met hetzij atorvastatine of pravastatine aan gezonde vrijwilligers had geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, pravastatine en everolimus, alsmede de totale HMG-CoA reductase bioreactiviteit in plasma tot een klinisch relevante waarde. Deze resultaten kunnen echter niet worden geëxtrapoleerd naar andere HMG-CoA reductase remmers.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van rhabdomyolyse en andere bijwerkingen zoals beschreven in de samenvatting van de producteigenschappen van HMG-CoA reductase remmers.

Andere mogelijke interacties: Matige remmers van CYP3A4 en PgP kunnen de everolimus bloedspiegels verhogen (b.v. *antischimmelmiddelen*: fluconazol; *macrolide-antibiotica*: erytromycine; *calciumkanaalblokkers*: verapamil, nifedipine, diltiazem; *proteaseremmers*: nelfinavir, indinavir, amprenavir). Inductoren van CYP3A4 kunnen het metabolisme van everolimus verhogen en de everolimus bloedspiegels verlagen (b.v. St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), *anticonvulsiva*: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne; *anti HIV-geneesmiddelen*: efavirenz, nevirapine).

Grapefruit en grapefruitsap beïnvloeden de cytochroom P450- en PgP-activiteit en moeten daarom worden vermeden.

Vaccinatie: Immunosuppressiva kunnen de respons op vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie gedurende een behandeling met Certican kan minder effectief zijn. Het gebruik van levende vaccins moet worden vermeden.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Certican bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond waaronder embryo-/foetotoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Certican mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptiemethoden toe te passen gedurende Certican behandeling en tot 8 weken nadat de behandeling is gestopt.

Het is niet bekend of everolimus bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. In dierstudies werden everolimus en/of de metaboliëten snel uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. Vrouwen die Certican innemen, mogen daarom geen borstvoeding geven.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen in onderstaande lijst, geven deze weer zoals waargenomen bij patiënten behandeld met een regime van Certican gecombineerd met ciclosporine en corticosteroiden in multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Deze omvatten vijf studies bij *de novo* niertransplantatiepatiënten met in totaal 2497 patiënten en twee studies bij *de novo* harttransplantatiepatiënten met in totaal 1531 patiënten (ITT populaties, zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Tabel 1 bevat bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Certican en die werden waargenomen in fase-III klinische studies (nier- en harttransplantatie). Tenzij anders aangegeven, zijn deze aandoeningen geïdentificeerd door een verhoogde incidentie in de fase-III studies bij vergelijking van patiënten op een Certican + ciclosporine regime met patiënten op een op ciclosporine-gebaseerd regime zonder Certican (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Het overzicht is samengesteld volgens de MedDRA standaard orgaanklassen:

Bijwerkingen zijn opgesomd volgens hun frequentie welke is gedefinieerd als: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); *zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ).

Tabel 1: Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Certican

Systeem/orgaanklasse	Incidentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Virale, bacteriële en schimmelinfecties, pneumonie, sepsis, urineweginfectie
	Soms	Wondinfectie
Bloed- en	Zeer vaak	Leukopenie <sup>1</sup>

lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie <sup>1</sup> , anemie <sup>1</sup> , coagulopathie, trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom
	Soms	Hemolyse, pancytopenie <sup>6</sup>
Endocriene aandoeningen	Soms	Hypogonadisme bij de man (testosteron verlaagd, FSH en LH verhoogd)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypercholesterolemie, hyperlipidemie
	Vaak	Hypertriglyceridemie, ontstaan van diabetes mellitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Pericardiale effusie <sup>2</sup>
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, lymfokèle <sup>3</sup> , veneuze trombo-embolie, transplantaattrombose <sup>3</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Leukocytoclastische vasculitis <sup>6</sup>
	Zeer vaak	Pleurale effusie <sup>2</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte
	Zelden	Pulmonale alveolaire proteinosis
	Vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, pancreatitis, braken, stomatitis/mondulceraties
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, leverafwijkingen, geelzucht, abnormale leverfunctietesten <sup>4</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Angioneurotisch oedeem <sup>5</sup> , acne, chirurgische wondcomplicatie
	Soms	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Proteïnurie <sup>3</sup>
	Soms	Renale tubulusnecrose <sup>3</sup> , pyelonefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Oedeem, pijn, verminderde genezing

<sup>1</sup>Een dosisafhankelijk effect werd waargenomen of een significant hogere incidentie werd gezien bij patiënten die 3 mg/dag kregen

<sup>2</sup>Bij harttransplantatie

<sup>3</sup>Bij niertransplantatie meestal binnen 30 dagen na transplantatie

<sup>4</sup>γ-GT, AST, ALT verhoogd

<sup>5</sup>voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers ontvangen

<sup>6</sup>post-marketing bevinding

Preklinische toxicologiestudies hebben aangetoond dat everolimus de spermatogenese kan verminderen. Mannelijke onvruchtbaarheid moet worden beschouwd als een potentieel risico van langdurige Certicanbehandeling. Er zijn literatuurrapporten van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR-remmers.

In gecontroleerde klinische studies, waarbij een totaal van 2781 patiënten Certican kregen (1,5 mg of 3,0 mg/dag) in combinatie met andere immunosuppressiva en die ten minste 1 jaar werden gecontroleerd, ontwikkelde een totaal van 2,9% van de patiënten maligniteiten, waaronder 1,2%

ontwikkeling van huidmaligniteiten en 0,40% ontwikkeling van lymfomen of lymfoproliferatieve aandoeningen.

Het voorkomen van bijwerkingen kan afhangen van het immunosuppressief behandelingsschema (nl. graad en duur). Verhogingen in serumcreatinine werden tijdens pivotale studies frequenter waargenomen bij patiënten gedoseerd met Certican in combinatie met een volledige dosis ciclosporine micro-emulsie dan bij controlepatiënten. In het algemeen was de incidentie van bijwerkingen lager bij een gereduceerde dosis ciclosporine micro-emulsie (zie rubriek 5.1).

Het veiligheidsprofiel van Certican waarbij het met een verlaagde dosis ciclosporine werd toegediend, was vergelijkbaar met dat beschreven in de drie pivotale studies waarbij een volledige dosis ciclosporine werd toegediend, behalve dat verhoging van serumcreatinine minder frequent was, en gemiddelde en mediane serumcreatininewaarden lager waren dan in de fase-III studies.

Gevalen van interstitiële longziekte, waaronder intraparenchymateuze longontsteking (pneumonitis) en/of fibrose van niet-infectieuze aard, en waarvan enkele fataal waren, zijn voorgekomen bij patiënten die rapamycine en derivaten, inclusief Certican, kregen. Meestal verdwijnt de aandoening na het stoppen met Certican en/of het geven van glucocorticoiden.

#### **4.9 Overdosering**

In dierstudies vertoonde everolimus een laag acuut toxisch potentieel. Geen letaliteit of ernstige toxiciteit werden waargenomen na enkelvoudige orale doses van 2.000 mg/kg (limiettest) bij muizen en ratten.

De ervaring met overdosering bij de mens is zeer beperkt. Er is een enkel geval bekend van een accidentele inname van 1,5 mg everolimus bij een 2-jarig kind waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen. Enkelvoudige doses tot 25 mg werden toegediend aan transplantatiepatiënten met aanvaardbare acute tolerantie.

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden getroffen in alle gevallen van overdosering.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: selectief immunosuppressieve stoffen. ATC-code: L04A A18.

Everolimus, een proliferatiesignaalremmer, verhindert de allogene transplantaatafstoting in knaagdier- en niet-humane primaatmodellen voor allotransplantatie. Everolimus oefent zijn immunosuppressief effect uit door inhibitie van de proliferatie, en daarom klonale expansie, van antigeen-geactiveerde T-cellen, hetgeen wordt geregeld door T-cel-specifieke interleukines, b.v. interleukine-2 en interleukine-15. Everolimus blokkeert een intracellulaire signaaltransductieroute die geactiveerd wordt na binding van deze T-cel groeifactoren aan hun overeenkomstige receptoren, en die normaal leidt tot celproliferatie. De blokkering van dit signaal door everolimus leidt tot een stilstand van de cellen in de G<sub>1</sub>-fase van de celcyclus.

Op het moleculaire niveau vormt everolimus een complex met het cytoplasmatisch proteïne FKBP-12. In aanwezigheid van everolimus wordt de groeifactor-gestimuleerde fosforylering van de p70 S6-kinase geremd. Aangezien de p70 S6-kinase fosforylering gecontroleerd wordt door FRAP (ook mTOR genoemd), veronderstelt deze bevinding dat het everolimus-FKBP-12-complex bindt aan en dus interfereert met de functie van FRAP. FRAP is een zeer belangrijk regulerend proteïne dat het celmetabolisme, de groei en proliferatie bestuurt; het inactiveren van de FRAP-functie verklaart dus de stilstand van de celcyclus veroorzaakt door everolimus.

Everolimus en ciclosporine werken dus op verschillende wijze. In preklinische modellen van allotransplantatie was de combinatie van everolimus en ciclosporine meer effectief dan elk van beide verbindingen afzonderlijk.

Het effect van everolimus is niet beperkt tot T-cellen. In het algemeen wordt de groeifactor-gestimuleerde proliferatie van zowel hematopoëtische als niet-hematopoëtische cellen geremd, zoals bijvoorbeeld die van vasculaire gladde spiercellen. Groeifactor-gestimuleerde, vasculaire gladde spiercelproliferatie, geactiveerd door endotheelbeschadiging en aanleiding gevend tot vorming van neointima, speelt een zeer belangrijke rol in de pathogenese van chronische afstoting. Preklinische studies met everolimus hebben inhibitie van de vorming van neointima in de aorta van een rat aangetoond (allotransplantatiemodel).

### Klinische studies

#### *Niertransplantatie*

Certican in vaste doses van 1,5 mg/dag en 3 mg/dag, in combinatie met standaarddoses ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden, is bestudeerd in twee fase-III *de novo* niertransplantatiestudies (B201 en B251). Mycofenolaat-mofetil (MMF) 1 g tweemaal daags werd gebruikt als comparator. De co-primaire samengestelde eindpunten waren falende werkzaamheid (met biopsie bewezen acute afstoting, verlies van transplantaat, overlijden of verlies voor follow-up) na 6 maanden, en verlies van transplantaat, overlijden of verlies voor follow-up na 12 maanden. Over het geheel van deze studies was Certican niet-inferieur ten opzichte van MMF. De incidentie van met biopsie bewezen acute afstoting na 6 maanden in de B201-studie was respectievelijk 21,6 %, 18,2 %, en 23,5 % voor de groepen op Certican 1,5 mg/dag, Certican 3 mg/dag en MMF. In studie B251 waren de incidenties respectievelijk 17,1 %, 20,1 %, en 23,5 % voor de groepen op Certican 1,5 mg/dag, Certican 3 mg/dag en MMF.

Gereduceerde allogene transplantaatfunctie met verhoogd serumcreatinine werd frequenter waargenomen bij patiënten die Certican gebruikten in combinatie met volledige dosis ciclosporine micro-emulsie dan bij MMF-patiënten. Dit effect suggereert dat Certican de ciclosporine-nefrotoxiciteit verhoogt. Geneesmiddelconcentratie-farmacodynamische analyse toonde aan dat de nierfunctie niet was verminderd bij gereduceerde blootstelling aan ciclosporine terwijl de werkzaamheid werd behouden voor zolang als de everolimus dalconcentratie in het bloed boven de 3 ng/ml bleef. Dit concept werd vervolgens bevestigd in twee volgende fase-III studies (A2306 en A2307, die respectievelijk 237 en 256 patiënten omvatten), welke de werkzaamheid en veiligheid evalueerden van Certican 1,5 en 3 mg per dag (initiële dosering, daarna dosering gebaseerd op beoogde dalconcentratie  $\geq 3$  ng/ml) in combinatie met gereduceerde blootstelling aan ciclosporine. In beide studies werd de nierfunctie behouden zonder afbreuk te doen aan de werkzaamheid. In deze studies was echter geen vergelijkende arm zonder Certican.

Een fase-III, multicentrische, gerandomiseerde, open label, gecontroleerde studie A2309 is afgerond, waarin 833 *de novo* niertransplantatiepatiënten werden gerandomiseerd naar één van de twee Certican-regimes, verschillend in dosering en gecombineerd met een gereduceerde dosering ciclosporine of een standaardregime van natriummycofenolaat (MPA) + ciclosporine en behandeld gedurende 12 maanden. Alle patiënten kregen inductietherapie met basiliximab vóór de transplantatie en op dag 4 na de transplantatie. Steroïden werden na de transplantatie gegeven zoals benodigd.

De startdoseringen in de twee Certican groepen waren 1,5 mg/dag en 3 mg, tweemaal daags en werden vervolgens vanaf dag 5 aangepast om de beoogde everolimus dalspiegels in het bloed van respectievelijk 3-8 ng/ml en 6-12 ng/ml te behouden. De dosering natriummycofenolaat was 1,44 g/dag. De ciclosporinedoseringen werden aangepast om de beoogde dalspiegels in het bloed zoals weergegeven in tabel 2 te handhaven. De werkelijk gemeten concentraties van everolimus en ciclosporine in het bloed (C0 en C2) zijn weergegeven in tabel 3.

Alhoewel de werkzaamheid van het regime met de hogere dosering Certican gelijk was aan het lagere doseringsregime, was de algehele veiligheid slechter en daarom wordt het hogere doseringsregime niet aanbevolen.

Het lagere doseringsregime voor Certican wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

**Tabel 2 Studie A2309: Doelbereik voor de ciclosporine dalspiegels in bloed**

Beoogde ciclosporine C <sub>0</sub> (ng/ml)	Maand 1	Maanden 2-3	Maanden 4-5	Maanden 6-12
Certican groepen	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA groep	200-300	100-250	100-250	100-250

**Tabel 3 Studie A2309: Gemeten ciclosporine en everolimus dalspiegels in het bloed**

Dalspiegels (ng/ml)	Certican groepen (lagere dosering ciclosporine)				MPA (standaard ciclosporine)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	Co-spiegel	C2-spiegel	Co-spiegel	C2-spiegel	Co-spiegel	C2-spiegel
<b>Ciclosporine</b>						
Dag 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Maand 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Maand 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Maand 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Maand 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Maand 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
<b>Everolimus</b>	(Beoogde Co 3-8)		(Beoogde Co 6-12)			
Dag 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8			-
Maand 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9			-
Maand 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6			-
Maand 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1			-
Maand 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6			-
Maand 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5			-

Getallen zijn het gemiddelde ± SD van de gemeten waarden met Co = dalspiegel, C2 = waarde 2 uur na doseren.  
Bron: App 1: Tabellen 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samengestelde variabele voor falen (door biopsie aangetoonde acute afstoting, transplantaatverlies, overlijden of verlies voor follow-up). De resultaten zijn weergegeven in tabel 4.

**Tabel 4 Studie A2309: Samengestelde en individuele werkzaamheidseindpunten bij 6 en 12 maanden (incidentie in ITT populatie)**

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 ma	12 ma	6 ma	12 ma	6 ma	12 ma
<b>Samengesteld eindpunt</b> (1° criterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Vershil % (Certican - MPA) 95% BI	0,4% (-6,2, 6,9)	1,1% (-6,1, 8,3)	-1,9% (-8,3, 4,4)	-2,7% (-9,7, 4,3)	-	-
<b>Individuele eindpunten</b> (2° criteria)						
Behandelde BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Transplantaatverlies	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Overlijden	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Verlies voor follow-up	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
<b>Gecombineerde eindpunten</b> (2° criteria)						
Transplantaatverlies / Overlijden	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)

	<b>Certican 1,5 mg</b> <b>N=277</b> <b>% (n)</b>	<b>Certican 3,0 mg</b> <b>N=279</b> <b>% (n)</b>	<b>MPA 1,44 g</b> <b>N=277</b> <b>% (n)</b>
Transplantaatverlies / Overlijden / Verlies voor FU	<b>9,4 (26) 10,8 (30)</b>	<b>8,2 (23) 10,0 (28)</b>	<b>5,8 (16) 8,7 (24)</b>

ma = maanden, 1<sup>o</sup> = primair, 2<sup>o</sup> = secundair, BI = betrouwbaarheidsinterval, non-inferioriteitsmarge was 10%  
Samengesteld eindpunt: behandelde 'biopsy proven acute rejection' (BPAR), transplantaatverlies, overlijden, of verlies voor follow-up (FU)

Veranderingen in nierfunctie, weergegeven als de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) berekend met de MDRD formule, zijn weergegeven in tabel 5.

Proteinurie werd bepaald op ingeplande bezoeken door analyse van de urine op de eiwit/creatinine ratio (zie tabel 6). Een concentratie-effect van de proteinuriespiegels in verband met de everolimus dalsspiegels werd aangetoond, in het bijzonder bij Cmin-waarden boven 8 ng/ml.

Bijwerkingen die vaker werden gemeld bij het aanbevolen (lagere dosering) Certican-regime dan bij de MPA controlegroep zijn hierboven inbegrepen (Tabel 1). Een lagere frequentie van virale infectie werd gemeld bij patiënten behandeld met Certican, wat voornamelijk het resultaat is van een lager aantal meldingen van CMV infectie (0,7% vergeleken met 5,95%) en BK virus infectie (1,5% vergeleken met 4,8%).

**Tabel 5 Studie A2309: Nierfunctie (MDRD berekende GFR) bij 12 maanden (ITT populatie)**

	<b>Certican 1,5 mg</b> <b>N=277</b>	<b>Certican 3,0 mg</b> <b>N=279</b>	<b>MPA 1,44 g</b> <b>N=277</b>
12-maands gemiddelde GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	54,6	51,3	52,2
Vershil in gemiddelde (everolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
95% BI	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

12-maands GFR ontbrekende gegevens toeschrijving: transplantaatverlies = 0; overlijden of verlies voor follow up voor nierfunctie = LOCF1 ('last-observation-carried-forward approach 1': Einde van de Behandeling (tot en met Maand 12)).

MDRD: aanpassing van het dieet bij nieraandoening

**Tabel 6 Studie A2309: Urinair eiwit tot creatinine ratio**

		<b>Categorie van proteïnurie (mg/mmol)</b>			
<b>Behandeling</b>		<b>normaal</b> <b>%(n)</b> <b>(&lt;3,39)</b>	<b>mild</b> %(n) <b>(3,39-&lt;33,9)</b>	<b>sub-nefrotisch</b> %(n) <b>(33,9-&lt;339)</b>	<b>nefrotisch</b> %(n) <b>(&gt;339)</b>
<b>Maand 12</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>
<b>(TED)</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: Behandelingseindpunt (Maand 12 waarde of laatste waarneming)

### *Harttransplantatie*

In de fase-III hartstudie (B253) werden zowel Certican 1,5 mg/dag als 3 mg/dag, in combinatie met standaarddoses ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden, onderzocht vs. azathioprine (AZA), 1-3 mg/kg/dag. Het primaire eindpunt was een samenstelling van incidentie van acute afstoting ≥ISHLT grade 3A, acute afstoting geassocieerd met hemodynamische verwikkelingen, verlies van transplantaat, overlijden of verlies voor follow-up bij 6, 12 en 24 maanden. Beide doses Certican waren superieur ten opzichte van AZA bij 6, 12 en 24 maanden. De incidentie van met biopsie bewezen acute afstoting ≥ISHLT grade 3A bij maand 6 was respectievelijk 27,8 % voor de groep op 1,5 mg/dag, 19 % voor de groep op 3 mg/dag en 41,6% voor de groep op AZA (p = 0.003 voor 1,5 mg vs controle, p < 0.001 voor 3 mg vs controle).

Op basis van gegevens van intravasculaire echografie van de kransslagader, afkomstig van een deelgroep van de studiepopulatie, waren beide doses Certican statistisch significant meer effectief dan AZA in het voorkomen van allogene transplantaatvasculopathie (gedefinieerd als een verhoging in maximale dikte van de intima vanaf de basislijn  $\geq 0,5$  mm in minstens één passend segment van een automatische pullback sequentie), een belangrijke risicofactor voor verlies van transplantaat op lange termijn.

Verhoogde serum creatinine werd vaker waargenomen bij patiënten die Certican in combinatie met een volledige dosis ciclosporine micro-emulsie gebruiken dan in AZA patiënten. Deze resultaten wijzen erop dat Certican de ciclosporine-geïnduceerde nefrotoxiciteit verhoogt.

Studie A2411 was een gerandomiseerde, 12-maanden, open-label studie, waarin Certican in combinatie met verlaagde doses ciclosporine microemulsie en corticosteroiden vergeleken werd met mycofenolaat-mofetil (MMF) en standaard doses ciclosporine microemulsie en corticosteroiden in de novo harttransplantatiepatiënten. Certican werd geïnitieerd met 1,5 mg/dag en de dosis werd aangepast om de beoogde everolimus dalconcentraties in het bloed tussen 3-8 ng/ml te handhaven. MMF dosering werd geïnitieerd met 1.500 mg bid. De dosering ciclosporine microemulsie werd aangepast om te streven naar de volgende dalconcentraties (ng/ml):

Beoogde ciclosporine C0	Maand 1	Maand 2	Maand 3-4	Maand 5-6	Maand 7-12
<b>Certican groep</b>	<b>200-350</b>	<b>150-250</b>	<b>100-200</b>	<b>75-150</b>	<b>50-100</b>
<b>MMF groep</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Werkelijk gemeten bloedspiegels zijn weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7**

**A2411: Samenvattende statistiek voor CsA bloedconcentraties\* (gemiddelde  $\pm$  SD)**

	<b>Certican groep (N=91)</b>	<b>MMF groep (N=83)</b>
<b>Bezoek</b>	<b>C0</b>	<b>C0</b>
<b>Dag 4</b>	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
<b>Maand 1</b>	245 $\pm$ 99 n=76	308 $\pm$ 96 n=71
<b>Maand 3</b>	199 $\pm$ 96 n=70	256 $\pm$ 73 n=70
<b>Maand 6</b>	157 $\pm$ 61 n=73	219 $\pm$ 83 n=67
<b>Maand 9</b>	133 $\pm$ 67 n=72	187 $\pm$ 58 n=64
<b>Maand 12</b>	110 $\pm$ 50 n=68	180 $\pm$ 55 n=64

\*: dalconcentraties (C0) in volbloed

De veranderingen in nierfunctie zijn weergegeven in tabel 8. De resultaten met betrekking tot werkzaamheid zijn weergegeven in tabel 9.

**Tabel 8**

**A2411: Veranderingen in creatinineklaring gedurende de studie (patiënten met gepaarde waardes)**

		<b>Geschatte creatinineklaring (Cockcroft-Gault)* ml/mn</b>		
		<b>Uitgangswaarde Gemiddelde (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>Waarde op tijdstip Gemiddelde (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>Verskil tussen groepen Gemiddelde (95%)</b>

				<b>BI</b>
Maand 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1, 3,4)
Maand 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6, 2,9)
Maand 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2, 7,5)

\* omvat patiënten met waarde op zowel uitgangspunt en bezoek.

### Tabel 9

#### A2411: Percentages van voorvallen werkzaamheid (incidentie in ITT populatie)

<b>Werkzaamheidseindpunt</b>	<b>Certican n=92</b>	<b>MMF n=84</b>	<b>Vershil in percentage voorvallen Gemiddelde (95% BI)</b>
<b>Op 6 maanden</b>			
Door biopsie aangetoonde acute afstoting ≥ ISHLT graad 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Samengesteld falen werkzaamheid*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
<b>Op 12 maanden</b>			
Door biopsie aangetoonde acute afstoting ≥ ISHLT graad 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Samengesteld falen werkzaamheid*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Dood of verlies van transplantaat/retransplantaat	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

\* Samengesteld falen werkzaamheid: één van de volgende – acute afstoting ≥ graad 3A, acute afstoting met hemodynamische compromitering, verlies van transplantaat, dood of verloren om op te volgen.

Studie A2310 is een fase-III, multicentrische, gerandomiseerde, open-label studie waarin twee Certican/verlaagde dosis ciclosporine regimes werden vergeleken met een standaard mycofenolaat-mofetil (MMF)/ciclosporine regime gedurende 24 maanden. Het gebruik van inductietherapie was centrumspecifiek (geen inductie of basiliximab of thymoglobuline). Alle patiënten kregen corticosteroiden.

In de Certicangroepen waren de startdoseringen 1,5 mg/dag en 3 mg/dag en werden de doseringen aangepast om de beoogde everolimus dalconcentraties in het bloed tussen respectievelijk 3-8 ng/ml en 6-12 ng/ml te brengen. De MMF dosering was 3 g/dag. Voor de ciclosporinedoseringen werd gestreefd naar dezelfde dalspiegels in het bloed als bij studie A2411. De concentraties van everolimus en ciclosporine in het bloed zijn weergegeven in tabel 10.

Werving voor de experimentele behandelingsarm met hoge dosering Certican werd vervroegd gestaakt vanwege een verhoging van het aantal dodelijke aflopen, veroorzaakt door infectie en cardiovasculaire aandoeningen, die optraden binnen de eerste 90 dagen na randomisatie.

### Tabel 10

<b>A2310: Gemeten ciclosporine (CsA) en everolimus dalspiegels in het bloed</b>			
<b>Beoogde controle</b>	<b>Certican 1,5mg/verlaagde dosering CsA N=279</b>		<b>MMF 3g/std-dosering CsA N=268</b>
	everolimus (C <sub>0</sub> ng/ml)		ciclosporin (C <sub>0</sub> ng/ml)
Dag 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Maand 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Maand 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Maand 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Maand 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Maand 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Getallen zijn het gemiddelde (Standaarddeviatie) van de gemeten waarden van C<sub>0</sub>=dalspiegel

De resultaten met betrekking tot werkzaamheid na 12 maanden zijn weergegeven in Tabel 11.

**Tabel 11**

<b>A2310: Incidentie van werkzaamheidseindpunten per behandelingsgroep (ITT Populatie – 12 maanden analyse)</b>		
	<b>Certican 1,5mg N=279 n (%)</b>	<b>MMF N=271 n (%)</b>
Werkzaamheidseindpunten		
Primair: Samengesteld falen werkzaamheid	99 ( 35,1)	91 ( 33,6)
- Acute afstoting geassocieerd met hemodynamische compromitering	11 ( 3,9)	7 ( 2,6)
- Door biopsie aangetoonde acute afstoting met ISHLT graad ≥ 3A	63 ( 22,3)	67 ( 24,7)
- Overlijden	22 ( 7,8)	13 ( 4,8)
- Verlies van transplantaat/retransplantaat	4 ( 1,4)	5 ( 1,8)
- Verlies voor follow-up	9 ( 3,2)	10 ( 3,7)

Samengesteld falen werkzaamheid: door biopsie aangetoonde acute afstoting met ISHLT graad ≥ 3A, acute afstoting geassocieerd met hemodynamische compromitering, verlies van transplantaat/retransplantaat, overlijden of verlies voor follow-up.

Het hogere percentage overlijden in de Certican behandelingsarm vergeleken met de MMF behandelingsarm was voornamelijk het gevolg van een hoger percentage van infectie met dodelijke afloop tijdens de eerste drie maanden bij patiënten behandeld met Certican die thymoglobuline inductietherapie kregen. De onevenwichtigheid in overlijden binnen de thymoglobulinesubgroep was met name duidelijk bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen voorafgaand aan de transplantatie en met Linkerventrikel-ondersteuningsapparaten (zie rubriek 4.4).

De nierfunctie gedurende studie A2310, bepaald door de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) berekend met de MDRD formule, was 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (97,5% BI -10,9, -0,2) lager voor de groep met 1,5 mg everolimus op 12 maanden.

Dit verschil werd voornamelijk waargenomen in centra waar de gemiddelde ciclosporinespiegels tijdens de hele studieperiode gelijk waren bij patiënten die behandeld werden met Certican en bij patiënten gerandomiseerd naar de controle-arm. Deze bevinding benadrukt het belang van het verlagen van de ciclosporinespiegels bij combinatie met everolimus zoals aangegeven in de onderstaande tabel (zie ook rubriek 4.2):

<b>Beoogde ciclosporine C<sub>0</sub></b>	Maand 1	Maand 2	Maand 3-4	Maand 5-6	Maand 7-12
---	---------	---------	-----------	-----------	------------

Certican-groep	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF-groep	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Daarnaast werd het verschil voornamelijk gedreven door een verschil dat ontstond gedurende de eerste maand na de transplantatie wanneer de patiënten zich nog in een onstabiele hemodynamische situatie bevinden wat mogelijk de analyse van de nierfunctie verstoort. Daarna was de afname in de gemiddelde GFR van Maand 1 tot Maand 12 significant kleiner in de everolimus-groep dan in de controle-groep (-6,4 vs. -13,7 ml/min,  $p=0,002$ ).

Proteïnurie, uitgedrukt als urine eiwit: creatininespiegels gemeten in de urinemonsters bleken hoger te zijn bij de patiënten behandeld met Certican. Sub-nefrotische waarden werden waargenomen bij 22% van de patiënten die behandeld werden met Certican vergeleken met 8,6% bij MMF-patiënten. Nefrotische spiegels werden ook gemeld (0,8%) namelijk bij 2 patiënten uit elke behandelingsgroep (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen van de groep met 1,5 mg everolimus in Studie A2310 komen overeen met de bijwerkingen weergegeven in tabel 1. Minder virale infecties werden gemeld bij patiënten behandeld met Certican wat voornamelijk het gevolg is van minder meldingen van CMV infectie vergeleken met MMF (7,2% vs. 19,4%).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**Absorptie:** Na orale toediening worden piekconcentraties van everolimus waargenomen na 1 tot 2 uur. Everolimus bloedconcentraties verlopen proportioneel met de dosis over het dosisbereik 0,25 tot 15 mg bij transplantatiepatiënten. De relatieve biologische beschikbaarheid van de dispergeerbare tablet ten opzichte van de tablet is 0,90 (90 % CI 0,76-1,07) gebaseerd op de AUC-verhouding. **Effect van voedsel:** Everolimus  $C_{max}$  en AUC worden gereduceerd met 60 % en 16 % wanneer de tabletformulering wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd. Om de variabiliteit te beperken moet Certican consistent met of zonder voedsel worden ingenomen.

**Distributie:** De bloed/plasma-verhouding van everolimus is concentratie-afhankelijk in de reeks van 17 % to 73 % over een bereik van 5 tot 5000 ng/ml. Plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 74 % bij gezonde vrijwilligers en patiënten met matige leverinsufficiëntie. Het distributievolume, geassocieerd met de terminale fase ( $V_z/F$ ) in *maintenance* niertransplantatiepatiënten, is  $342 \pm 107$  l.

**Metabolisme:** Everolimus is een substraat van CYP3A4 en P-glycoproteïne. De voornaamste metabolische routes bij de mens zijn mono-hydroxylering en O-dealkylering. De twee meest belangrijke metabolieten werden gevormd door hydrolyse van cyclisch lacton. Everolimus was de voornaamste circulerende component in bloed. Geen enkele van de belangrijkste metabolieten wordt verondersteld significant bij te dragen tot de immunosuppressieve activiteit van everolimus.

**Excretie:** Na toediening van een enkelvoudige dosis radioactief-gemerkte everolimus aan transplantatiepatiënten die ook ciclosporine kregen, werd de grootste hoeveelheid (80 %) van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces, en slechts een kleine fractie (5 %) werd uitgescheiden in de urine. Everolimus zelf werd niet gedetecteerd in urine en faeces.

**Steady-state farmacokinetiek:** De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten die everolimus tweemaal daags toegediend kregen gelijktijdig met ciclosporine micro-emulsie. Steady-state wordt bereikt na dag 4 met een accumulatie in de bloedspiegels tot het 2 à 3-voudige, vergeleken met de blootstelling na de eerste dosis.  $T_{max}$  treedt op 1 à 2 uur na toediening van de dosis.  $C_{max}$  bereikt gemiddelde waarden van  $11,1 \pm 4,6$  en  $20,3 \pm 8,0$  ng/ml en AUC bereikt gemiddelde waarden van  $75 \pm 31$  en  $131 \pm 59$  ng.uur/ml bij respectievelijk 0,75 en 1,5 mg tweemaal daags. Vóór toediening hebben dalbloedspiegels ( $C_{min}$ ) gemiddelde waarden van  $4,1 \pm 2,1$  en  $7,1 \pm 4,6$  ng/ml bij respectievelijk 0,75 en 1,5 mg tweemaal

daags. Everolimus blootstelling blijft stabiel in de tijd gedurende het eerste jaar na transplantatie.  $C_{\min}$  is significant gecorreleerd met AUC, met een correlatiecoëfficiënt tussen 0,86 en 0,94. Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie is de orale klaring (CL/F) 8,8 l/uur (27 % inter-patiënten-variantie) en het centrale distributievolume ( $V_c/F$ ) 110 l (36 % inter-patiënten-variantie). Residuele variabiliteit in bloedconcentraties is 31%. De eliminatiehalfwaardetijd is  $28 \pm 7$  uur.

**Leverinsufficiëntie:** De everolimus AUC was gemiddeld 2-voudig verhoogd bij 8 patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) vergeleken met 8 gezonde vrijwilligers. De AUC was in de positieve zin gecorreleerd met de serumbilirubineconcentratie en met verlenging van de protrombinetijd, en in de negatieve zin gecorreleerd met de serumalbumineconcentratie. De AUC van everolimus bleek groter dan die van gezonde vrijwilligers, indien bilirubine  $> 34 \mu\text{mol/l}$ , de INR  $> 1,3$  (protrombinetijd  $> 4$  sec verlenging), en/of de albumineconcentratie  $< 35 \text{ g/l}$  was. De impact van ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) werd niet beoordeeld, maar het effect op de everolimus AUC is waarschijnlijk even groot of groter in vergelijking met matige insufficiëntie. Zie rubriek 4.2.

**Nierinsufficiëntie:** Post-transplantatie nierinsufficiëntie (Cl<sub>crea</sub> bereik, 11-107 ml/min) had geen invloed op de farmacokinetiek van everolimus.

**Kinderen:** Everolimus CL/F nam op lineaire wijze toe met de leeftijd van de patiënt (1 tot 16 jaar), de lichaamsoppervlakte (0,49-1,92 m<sup>2</sup>), en het gewicht (11-77 kg). Steady-state CL/F was  $10,2 \pm 3,0 \text{ l/uur/m}^2$  en de eliminatiehalfwaardetijd was  $30 \pm 11$  uur. Negentien pediatrie *de novo* niertransplantatiepatiënten (1 tot 16 jaar) kregen Certican dispergeerbare tabletten in een dosis van  $0,8 \text{ mg/m}^2$  (maximum 1,5 mg) tweemaal daags samen met ciclosporine micro-emulsie. Zij bereikten een everolimus AUC van  $87 \pm 27 \text{ ng}\cdot\text{uur/ml}$  wat vergelijkbaar is met volwassenen aan een dosis van  $0,75 \text{ mg}$  tweemaal daags. Steady-state dalspiegels waren  $4,4 \pm 1,7 \text{ ng/ml}$ .

**Bejaarden:** Bij volwassenen (bestudeerde leeftijd lag tussen 16-70 jaar) werd een beperkte reductie in everolimus orale CL geschat op 0,33 % per jaar. Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht.

**Ras:** Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20 % hoger bij negroïde transplantatiepatiënten. Zie rubriek 4.2.

**Blootstelling-respons relatie:** De gemiddelde everolimus dalconcentratie over de eerste 6 maanden post-transplantatie was gerelateerd aan de incidentie van met biopsie bewezen acute afstoting en aan trombocytopenie bij nier- en harttransplantatiepatiënten. (Zie tabel 12).

**Tabel 12**

Niertransplantatie:					
Dalspiegel (ng/ml)	$\leq 3,4$	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 - 7,7	7,8 - 15,0
Vrij van afstoting	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocytopenie ( $<100 \times 10^9/l$ )	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Harttransplantatie:					
Dalspiegel (ng/ml)	$\leq 3,5$	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 - 10,2	10,3 - 21,8
Vrij van afstoting	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocytopenie ( $<75 \times 10^9/l$ )	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsprofiel van everolimus werd beoordeeld bij muizen, ratten, mini varkens, apen en konijnen. De belangrijkste doelorganen waren bij verschillende soorten de mannelijke en vrouwelijke voortplantingssystemen (testiculaire tubulaire degeneratie, verminderde hoeveelheid sperma in de epididymides en wegwijnende baarmoeder) en alleen bij ratten de longen (toegenomen alveolaire macrofagen) en ogen (lenticulair voorste suture lijn opaciteiten). Kleine veranderingen in

de nier werden waargenomen bij de rat (exacerbaties van leeftijdsgelateerde lipofuscine in het tubulaire epithelium) en de muis (exacerbaties van achterliggende laesies). Er was geen indicatie van niertoxiciteit bij apen of mini varkens.

Spontaan optredende, achterliggende ziektes (chronische myocarditis bij de rat, Coxsackie-virusinfectie in plasma en hart bij apen, coccidia-infestatie van het GI-stelsel bij mini varkens, huidlaesies bij muizen en apen) bleken te verergeren door de behandeling met everolimus. Deze bevindingen werden in het algemeen waargenomen bij systemische blootstellingspiegels binnen het bereik van de therapeutische blootstelling of daarboven, met een uitzondering van de bevindingen bij ratten, waarbij het optrad beneden de therapeutische blootstelling als gevolg van de hoge weefsel distributie.

Ciclosporine in combinatie met everolimus veroorzaakte hogere systemische blootstelling aan everolimus en verhoogde toxiciteit. Er waren geen nieuwe doelorganen bij de rat. Apen vertoonden hemorrhagieën en arteriïtis in verschillende organen.

In een mannelijke vruchtbaarheidsstudie bij ratten werd de testiculaire morfologie aangetast bij 0,5 mg/kg en meer. Bovendien verminderden de beweeglijkheid van zaadcellen, het aantal zaadcellen en de plasma-testosteronspiegels bij 5 mg/kg, hetgeen binnen het bereik van de therapeutische blootstelling ligt, en veroorzaakte een achteruitgang van de mannelijke vruchtbaarheid. Er was bewijs van omkeerbaarheid. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet aangetast, maar everolimus ging door de placenta en was toxisch voor de foetus. In ratten veroorzaakte everolimus embryo/foetotoxiciteit, bij een systemische blootstelling beneden de therapeutische waarde, wat zich manifesteerde als mortaliteit en verminderd gewicht van de foetus. De incidentie van skeletale veranderingen en misvormingen bij 0,3 en 0,9 mg/kg (b.v. gespleten sternum) was verhoogd. Bij konijnen was embryotoxiciteit duidelijk door een stijging in late resorpties.

Genotoxiciteitsstudies met relevante genotoxiciteitseindpunten toonden geen bewijs van clastogene of mutagene activiteit. Toediening van everolimus gedurende 2 jaar gaf geen indicatie van enig oncogeen potentieel in muizen en ratten tot en met de hoogste dosis overeenkomend met respectievelijk tot 8,6 en 0,3 maal de geschatte klinische blootstelling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Butylhydroxytolueen (E321)  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Lactose monohydraat  
Hypromellose (E464)  
Crospovidon  
Watervrije lactose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC blister.

Verpakkingen met 50/60/100/250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Certican 0,25, tabletten 0,25 mg      RVG 30041

Certican 0,5, tabletten 0,5 mg      RVG 30042

Certican 0,75, tabletten 0,75 mg      RVG 30043

Certican 1,0, tabletten 1,0 mg      RVG 30044

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2004

Hernieuwing van de vergunning: 18 juli 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4, 4.8 en 5.1: 7 oktober 2011.