

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Certican Dispers 0,25, dispergeerbare tabletten 0,25 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere dispergeerbare tablet bevat 0,25 mg everolimus.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Iedere dispergeerbare tablet bevat 2 mg lactose monohydraat en 179 mg lactose anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

De dispergeerbare tabletten zijn wit tot geelachtig, marmierachtig, rond, plat met een schuine rand.

0,25 mg (diameter van 9 mm): met “JO” als inscriptie op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Nier- en harttransplantatie

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. Bij nier- en harttransplantatie moet Certican worden gebruikt in combinatie met ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden.

##### Levertransplantatie

Certican is geïndiceerd voor de profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan. Bij levertransplantatie moet Certican worden gebruikt in combinatie met tacrolimus 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 controle van de everolimusconcentratie in volbloed.

##### Dosering

##### Volwassenen

Een initieel doseringsregime van 0,75 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening van ciclosporine wordt aanbevolen voor de normale nier- en harttransplantatiepopulatie, en dient zo snel mogelijk toegediend te worden na de transplantatie.

Een dosering van 1,0 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening van tacrolimus wordt aanbevolen voor de levertransplantatiepopulatie met de eerste dosis ongeveer 4 weken na de transplantatie.

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

### Speciale populaties

#### *Negroïde patiënten*

De incidentie van met biopsie bewezen acute transplantaatafstotingsepisodes was significant hoger bij negroïde niertransplantatiepatiënten 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 bij 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.

#### *Pediatische patiënten*

Bij pediatische nier- en levertransplantatiepatiënten mag Certican niet worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van Certican bij pediatische harttransplantatiepatiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

#### *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 leverinsufficiëntie*

De dalconcentraties van everolimus in volbloed moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. De dosis dient te worden verlaagd tot ongeveer tweederde van de normale dosis bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A), tot ongeveer de helft van de normale dosis bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) en tot ongeveer eenderde van de normale dosis bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C). Verdere dosistitratie moet worden gebaseerd op therapeutische controle van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Verlagen van de dosis afgerond naar de dichtstbijzijnde tabletsterkte zijn in onderstaande tabel weergegeven:

**Tabel 1 Certican dosisverlaging bij patiënten met leverinsufficiëntie**

	<b>Normale leverfunctie</b>	<b>Milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh A)</b>	<b>Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B)</b>	<b>Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C)</b>
<b>Nier- en harttransplantatie</b>	0,75 mg bid	0,5 mg bid	0,5 mg bid	0,25 mg bid
<b>Levertransplantatie</b>	1 mg bid	0,75 mg bid	0,5 mg bid	0,5 mg bid

### Therapeutische controle van het geneesmiddel

Bij beoogde lage concentraties van ciclosporine of tacrolimus wordt aanbevolen om testen voor het geneesmiddel te gebruiken met hiervoor geschikte eigenschappen.

Certican heeft een smalle therapeutische breedte waardoor aanpassingen van de dosering nodig kunnen zijn om het therapeutische effect te behouden. Routinematige therapeutische controle van de everolimusconcentratie in volbloed wordt aanbevolen. Op basis van blootstelling-werkzaamheid- en blootstelling-veiligheidsanalyses werd vastgesteld dat patiënten met everolimusdalconcentraties in volbloed ≥ 3,0 ng/ml een lagere incidentie van met biopsie bewezen acute orgaanafstoting vertonen,

bij nier-, hart- en levertransplantatie, vergeleken met patiënten bij wie de dalconcentraties lager waren dan 3,0 ng/ml. De aanbevolen bovenste grenswaarde van het therapeutische bereik is 8 ng/ml. Blootstelling boven 12 ng/ml is niet onderzocht. Dit aanbevolen concentratiebereik voor everolimus is gebaseerd op chromatografische methoden.

Het is vooral belangrijk om everolimusconcentraties in het bloed 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). Everolimusconcentraties kunnen iets lager zijn na toediening van de dispergeerbare tablet.

Idealiter moeten dosisaanpassingen van Certican worden gebaseerd op dalconcentraties verkregen > 4-5 dagen na de vorige verandering van dosering. Er bestaat een interactie tussen ciclosporine en everolimus, en daardoor is het mogelijk dat everolimusconcentraties dalen indien de ciclosporineblootstelling aanzienlijk wordt verlaagd (nl. dalconcentratie < 50 ng/ml).

Patiënten met leverinsufficiëntie dienen bij voorkeur dalconcentraties te hebben in het hoogste deel van het 3-8 ng/ml blootstellingsbereik.

Na de start van de behandeling of na een dosisaanpassing dient elke 4 tot 5 dagen een controle te worden uitgevoerd totdat 2 opeenvolgende dalconcentraties stabiele everolimusconcentraties laten zien aangezien steady-state later bereikt wordt door de verlengde halfwaardetijd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Dosisaanpassingen dienen gebaseerd te zijn op stabiele everolimusdalconcentraties.

#### Ciclosporine dosisaanbeveling bij 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 ciclosporineblootstelling onmiddellijk na transplantatie plaatsvinden met het volgende bereik wat betreft aanbevolen volbloeddalconcentraties:

**Tabel 2 Niertransplantatie: aanbevolen bereik voor de ciclosporinedalconcentraties in bloed**

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

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

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

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar met betrekking tot de Certican dosering in de onderhoudsperiode bij ciclosporinedalconcentraties beneden de 50 ng/ml of C<sub>2</sub>-concentraties 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 bij harttransplantatie

Bij hartpatiënten in de onderhoudsperiode moet hun 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 creatinineklaring kleiner is dan 60 ml/min, moet de behandelingstherapie worden aangepast. Bij harttransplantatiepatiënten kan de dosis ciclosporine worden gebaseerd op

ciclosporinalconcentraties in het bloed. Zie rubriek 5.1 voor ervaring met verlaagde ciclosporineconcentraties in het bloed.

Bij harttransplantatie zijn er beperkte gegevens beschikbaar betreffende de dosering van Certican met ciclosporinalconcentraties 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 everolimusdalconcentraties in volbloed gelijk zijn aan of groter zijn dan 3 ng/ml.

#### Tacrolimus dosisaanbeveling bij levertransplantatie

Bij levertransplantatiepatiënten dient hun blootstelling aan tacrolimus te worden gereduceerd om calcineurinegerelateerde niertoxiciteit te minimaliseren. Ongeveer 3 weken na de start van gelijktijdige toediening met Certican dient de tacrolimusdosis te worden verlaagd, gebaseerd op de beoogde tacrolimusdalconcentraties in het bloed ( $C_0$ ) van 3-5 ng/ml. In een gecontroleerde klinische studie werd volledige staking van tacrolimus geassocieerd met een verhoogd risico op acute afstoting.

Certican is niet onderzocht met de volledige dosis tacrolimus in gecontroleerde klinische studies.

#### Wijze van toediening

Certican is uitsluitend voor oraal gebruik.

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 of tacrolimus (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*).

Voor verdere instructies zie rubriek 6.6.

### **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 of tacrolimus 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) 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 en Cytomegalovirus (CMV) aanbevolen na transplantatie in het bijzonder voor patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties.

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde leverfunctie wordt nauwkeurige controle van everolimusdalconcentraties in volbloed ( $C_0$ ) en dosisaanpassing van everolimus aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Vanwege de langere halfwaardetijd van everolimus bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2) dient therapeutische controle van everolimus te worden uitgevoerd na de start van de behandeling of na een dosisaanpassing tot stabiele concentraties worden bereikt.

#### Interactie met orale CYP3A4-substraten

Voorzichtigheid is geboden wanneer Certican gebruikt wordt in combinatie met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index vanwege potentiële geneesmiddelinteracties. Wanneer Certican wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index (b.v. pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine of ergotalkaloïde-derivaten) dient de patiënt te worden gecontroleerd op bijwerkingen beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

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

Toediening samen met sterke CYP3A4-remmers (b.v. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, ritonavir) en inductoren (b.v. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne) is niet aanbevolen tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Het wordt aanbevolen everolimusdalconcentraties in volbloed 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 of tacrolimus 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 het (de) betrokken geneesmiddel(en) (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 comedicatie.

#### Everolimus en calcineurineremmer geïnduceerde nierfunctiestoornis

Bij nier- en harttransplantatie verhoogt Certican met de volledige dosis ciclosporine het risico op renale disfunctie. Verlaagde doseringen van ciclosporine zijn nodig voor het gebruik in combinatie met Certican om renale disfunctie te voorkomen. Een geschikte aanpassing van het immunosuppressief behandelingsschema, voornamelijk een reductie van de dosis ciclosporine, moet worden overwogen bij patiënten met verhoogde serumcreatininespiegels.

In een levertransplantatie studie is niet gebleken dat Certican bij verlaagde tacrolimusblootstelling de nierfunctie verslechtert in vergelijking met standaard tacrolimusblootstelling zonder Certican. Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij alle patiënten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze een nadelig effect hebben op de nierfunctie, gelijktijdig worden toegediend.

#### Proteïnurie

Het gebruik van Certican met calcineurineremmers bij transplantatiepatiënten is geassocieerd met verhoogde proteïnurie. Het risico neemt toe bij hogere everolimusconcentraties in het bloed. 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, vochtophoppingen 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 en de frequentie van incisie hernia's is verhoogd bij levertransplantatiepatiënten.

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

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

### Vaccinaties

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 over het algemeen verdwijnen na het stoppen met het geneesmiddel met of zonder behandeling met glucocorticoiden. Gevallen met een fatale afloop zijn echter ook voorgekomen (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. Aangezien preklinische toxicologiestudies hebben aangetoond dat everolimus de spermatogenese kan verminderen, moet mannelijke onvruchtbaarheid worden beschouwd als een potentieel risico van langdurige Certicanbehandeling.

### Risico op intolerantie voor hulpstoffen

Certican dispergeerbare tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, complete lactasedeficiëntie 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 (PgP). 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 everolimusconcentraties in het bloed verhogen. *In vitro* bleek everolimus een competitieve remmer van CYP3A4 en een gemengde remmer van CYP2D6. Alle *in vivo* interactiestudies werden uitgevoerd zonder gelijktijdige toediening van ciclosporine.

**Tabel 3. Effecten van andere werkzame stoffen op everolimus**

<b>Werkzame stof per interactie</b>	<b>Interactie – Verandering in everolimus AUC/C<sub>max</sub> Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)</b>	<b>Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening</b>
<b>Sterke CYP3A4-/PgP-remmers</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3-voud (bereik 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1-voud (bereik 2,6-7,0)	Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-/PgP-remmers wordt niet aanbevolen tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie te verwachten.	
<b>Telitromycine, claritromycine</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Matige CYP3A4-/PgP-remmers</b>		
<b>Erytromycine</b>	AUC ↑4,4-voud (bereik 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-voud (bereik 0,9-3,5)	Everolimusdalconcentraties in volbloed dienen te worden gecontroleerd wanneer CYP3A4-/PgP-remmers gelijktijdig worden toegediend en na het staken hiervan.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7-voud C <sub>max</sub> ↑2,2-voud	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-voud (bereik 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-voud (bereik 1,3-3,8)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden.
<b>Ciclosporine oraal</b>	AUC ↑2,7-voud (bereik 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-voud (bereik 1,3-2,6)	
<b>Fluconazol</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Diltiazem Nicardipine</b>		
<b>Dronedarone</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	Combinatie dient te worden vermeden.
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Grapefruitsap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (effect varieert sterk).	
<b>Sterke en matige CYP3A4-inductoren</b>		
<b>Rifampicine</b>	AUC ↓63% (bereik 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (bereik 10-70%)	Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.
<b>Rifabutine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Carbamazepine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Fenytoïne</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Fenobarbital</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	Everolimusdalconcentraties in volbloed dienen te worden gecontroleerd wanneer CYP3A4-inductoren gelijktijdig worden toegediend en na het staken hiervan.
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	



<b>Sint-janskruid</b> ( <i>Hypericum Perforatum</i> )	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	Preparaten die sint-janskruid bevatten dienen niet te worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus.
--	--	---

### **Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden veranderd door everolimus:**

#### Octreotide

Gelijktijdige toediening van everolimus (10 mg/dag) en depot octreotide verhoogde de  $C_{min}$  van octreotide met een geometrische gemiddelde ratio van 1,47-voud.

#### Ciclosporine

Certican had een geringe klinische invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine bij nier- en hartransplantatiepatiënten die ciclosporine micro-emulsie kregen.

#### 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.

#### Orale CYP3A4-substraten

Gebaseerd op *in vitro* resultaten, is het onwaarschijnlijk dat de systemische concentraties verkregen na orale dagelijkse doses van 10 mg een remming geven van PgP, CYP3A4 en CYP2D6. Remming van CYP3A4 en PgP in de darmen kan echter niet worden uitgesloten. Een interactiestudie bij gezonde personen toonde aan dat toediening van een orale dosis midazolam, een gevoelige CYP3A4-substraatprobe, met everolimus resulteerde in een verhoging van de midazolam  $C_{max}$  met 25% en van de midazolam AUC met 30%. Het effect is waarschijnlijk het gevolg van remming van intestinaal CYP3A4 door everolimus. Derhalve kan everolimus de biobeschikbaarheid van gelijktijdig, oraal toegediende CYP3A4-substraten beïnvloeden. Een klinisch relevant effect op de blootstelling aan systemisch toegediende CYP3A4-substraten wordt echter niet verwacht. Wanneer everolimus wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index (b.v. pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine of ergotalkaloïde-derivaten) dient de patiënt te worden gecontroleerd op bijwerkingen beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat.

#### Vaccinaties

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.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

Er zijn literatuurrapporten van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR-remmers (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.3). Het is niet bekend in hoeverre everolimus onvruchtbaarheid kan veroorzaken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten, maar onvruchtbaarheid bij mannen en secundaire amenorroe zijn waargenomen.

### **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**

#### a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van de bijwerkingen in onderstaande lijst zijn afgeleid uit analyse van de 12-maands incidenties van voorvallen gemeld in multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studies die Certican in combinatie met calcineurineremmers (CNI) en corticosteroïden onderzochten bij volwassen transplantatiepatiënten. Op twee na alle studies (bij niertransplantatie) omvatten op CNI gebaseerde standaardbehandelingsarmen zonder Certican. Certican gecombineerd met ciclosporine werd onderzocht in vijf studies bij niertransplantatiepatiënten met in totaal 2497 patiënten (waaronder twee studies zonder een controlegroep zonder Certican) en drie studies bij harttransplantatiepatiënten met in totaal 1531 patiënten (ITT-populaties, zie rubriek 5.1).

Certican gecombineerd met tacrolimus werd onderzocht in één studie die 719 levertransplantatiepatiënten omvatte (ITT-populatie, zie rubriek 5.1).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: infecties, anemie, hyperlipidemie, ontstaan van diabetes mellitus, insomnia, hoofdpijn, hypertensie, hoest, constipatie, misselijkheid, perifeer oedeem, verminderde genezing (waaronder pleurale en pericardiale effusie).

Het voorkomen van bijwerkingen kan afhangen van het immunosuppressief behandelingschema (nl. graad en duur). In de studies met een combinatie van Certican en ciclosporine werd een verhoogd serumcreatinine frequenter waargenomen bij patiënten die Certican toegediend kregen 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 toegediend met een verlaagde dosis ciclosporine, 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.

#### b) Tabel met samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 4 bevat bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Certican en die werden waargenomen in fase-III klinische studies. Tenzij anders aangegeven, zijn deze aandoeningen geïdentificeerd door een verhoogde incidentie in de fase-III studies bij vergelijking van patiënten

behandeld met Certican met patiënten op standaard behandelingsregimes zonder Certican of bij dezelfde incidentie in het geval van een bekende bijwerking van het vergelijkingsmiddel MPA bij nier- en harttransplantatiestudies (zie rubriek 5.1). Tenzij anders vermeld, is het bijwerkingenprofiel relatief consistent over alle transplantatie indicaties. Het overzicht is samengesteld volgens de MedDRA standaard orgaanklassen.

Bijwerkingen zijn opgesomd volgens hun frequenties welke zijn 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 4: Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Certican**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Incidentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infecties (viraal, bacterieel, schimmel), bovenste luchtweginfectie, onderste luchtweginfectie en longinfecties (inclusief pneumonie) <sup>1</sup> , urineweginfecties <sup>2</sup>
	Vaak	Sepsis, wondinfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Vaak	Maligne of niet-gespecificeerde tumoren, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata van de huid,
	Soms	Lymfomen/lymfoproliferatieve aandoeningen na transplantatie ( <i>post-transplant lymphoproliferative disease</i> : PTLD)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie, anemie/erytopenie, trombocytopenie <sup>1</sup>
	Vaak	Pancytopenie, trombotische microangiopathieën (inclusief trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom)
Endocriene aandoeningen	Soms	Hypogonadisme bij de man (testosteron verlaagd, FSH en LH verhoogd)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperlipidemie (cholesterol en triglyceriden), ontstaan van diabetes mellitus, hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia, angst
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Pericardiale effusie <sup>3</sup>
	Vaak	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie, veneuze trombo-embolische voorvallen
	Vaak	Lymfokèle <sup>4</sup> , epistaxis, niertransplantaattrombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Pleurale effusie <sup>1</sup> , hoest <sup>1</sup> , dyspneu <sup>1</sup>
	Soms	Interstitiële longziekte <sup>5</sup>

Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
	Vaak	Pancreatitis, stomatitis/mondulceraties, orofaryngeale pijn
Lever- en galaandoeningen	Soms	Niet-infectieuze hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Angio-oedeem <sup>6</sup> , acne, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Proteïnurie <sup>2</sup> , renale tubulusnecrose <sup>7</sup>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiele disfunctie, menstruatiestoornis (inclusief amenorroe en menorrhagie)
	Soms	Eierstokcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Perifeer oedeem, pijn, verminderde genezing, pyrexie
	Vaak	Incisie hernia
Onderzoeken	Vaak	Leverenzymen abnormaal <sup>8</sup>

<sup>1</sup>vaak bij nier- en harttransplantatie

<sup>2</sup>vaak bij hart- en levertransplantatie

<sup>3</sup>bij harttransplantatie

<sup>4</sup>bij nier- en harttransplantatie

<sup>5</sup>de SMQ-gebaseerde zoekopdracht naar interstitiële longziekte gaf de frequentie van interstitiële longziekte in de klinische studies weer. Deze brede zoekopdracht omvatte tevens gevallen veroorzaakt door gerelateerde voorvallen, b.v. door infecties. De hier gegeven frequentie categorie is afkomstig van de medische beoordeling van de bekende gevallen.

<sup>6</sup>voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers ontvangen

<sup>7</sup>bij niertransplantatie

<sup>8</sup> $\gamma$ -GT, ASAT, ALAT verhoogd

### c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aangezien preklinische toxicologiestudies hebben aangetoond dat everolimus de spermatogenese kan verminderen, moet mannelijke onvruchtbaarheid 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 3256 patiënten Certican kregen in combinatie met andere immunosuppressiva en die ten minste 1 jaar werden gecontroleerd, ontwikkelde een totaal van 3,1% van de patiënten maligniteiten, waaronder 1,0% ontwikkeling van huidmaligniteiten en 0,60% ontwikkeling van lymfomen of lymfoproliferatieve aandoeningen. Gevallen 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. Gevallen met een fatale afloop zijn echter ook voorgekomen.

### d) Bijwerkingen uit spontane meldingen post-marketing

De volgende bijwerkingen zijn afgeleid uit post-marketingervaring met Certican via spontane meldingen en literatuurgevallen. Omdat deze reacties vrijwillig zijn gemeld door een populatie van

onbekende omvang, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar te bepalen en zijn daarom gecategoriseerd als niet bekend. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 5 Bijwerkingen uit spontane meldingen en de literatuur (frequentie niet bekend)**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Incidentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	IJzertekort
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Leukocytoclastische vasculitis, lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Pulmonaire alveolaire proteïnose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Erythroderma

#### Pediatrische patiënten

De informatie over veiligheid bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op gegevens van 36 maanden bij pediatrie niertransplantatiepatiënten en 24 maanden bij pediatrie levertransplantatiepatiënten (zie rubriek 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In dierstudies vertoonde everolimus een laag acuut toxisch potentieel. Geen letaliteit of ernstige toxiciteit werden waargenomen na enkelvoudige orale doses van 2000 mg/kg (limiettest) bij muizen en ratten.

De ervaring met overdosering bij de mens is zeer beperkt. Er is een enkel geval bekend van 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.

#### Werkingsmechanisme

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. Het remt de groeifactor-gestimuleerde proliferatie van zowel hematopoëtische als niet-hematopoëtische cellen in het algemeen, zoals 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 werkzaamheid en veiligheid

##### *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 bij volwassenen (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 everolimusdalconcentratie 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 mg 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/dag, verdeeld over 2 doses, en werden vervolgens vanaf dag 5 aangepast om de beoogde everolimusdalconcentraties 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 dalconcentraties in het bloed zoals weergegeven in Tabel 6 te handhaven. De werkelijk gemeten concentraties van everolimus en ciclosporine in het bloed ( $C_0$  en  $C_2$ ) zijn weergegeven in Tabel 7.

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

Het lagere doseringsregime voor Certican wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

**Tabel 6 Studie A2309: Doelbereik voor de ciclosporinedalconcentraties in bloed**

Beoogde ciclosporine $C_0$ (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 7 Studie A2309: Gemeten ciclosporine en everolimusdalconcentraties in het bloed**

Dalconcentraties (ng/ml)	Certican-groepen (lagere dosering ciclosporine)				MPA (standaard ciclosporine)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	$C_0$	$C_2$	$C_0$	$C_2$	$C_0$	$C_2$
<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 $C_0$ 3-8)		(Beoogde $C_0$ 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  $C_0$  = dalconcentratie,  $C_2$  = waarde 2 uur na doseren.

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 8.

**Tabel 8 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 <sup>o</sup> criterium)	<b>19,1</b> (53)	<b>25,3</b> (70)	<b>16,8</b> (47)	<b>21,5</b> (60)	<b>18,8</b> (52)	<b>24,2</b> (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 <sup>o</sup> criteria)						
Behandelde BPAR	<b>10,8</b> (30)	<b>16,2</b> (45)	<b>10,0</b> (28)	<b>13,3</b> (37)	<b>13,7</b> (38)	<b>17,0</b> (47)
Transplantaatverlies	<b>4,0</b> (11)	<b>4,3</b> (12)	<b>3,9</b> (11)	<b>4,7</b> (13)	<b>2,9</b> (8)	<b>3,2</b> (9)
Overlijden	<b>2,2</b> (6)	<b>2,5</b> (7)	<b>1,8</b> (5)	<b>3,2</b> (9)	<b>1,1</b> (3)	<b>2,2</b> (6)
Verlies voor follow-up	<b>3,6</b> (10)	<b>4,3</b> (12)	<b>2,5</b> (7)	<b>2,5</b> (7)	<b>1,8</b> (5)	<b>3,2</b> (9)
<b>Gecombineerde eindpunten</b> (2 <sup>o</sup> criteria)						
Transplantaatverlies / Overlijden	<b>5,8</b> (16)	<b>6,5</b> (18)	<b>5,7</b> (16)	<b>7,5</b> (21)	<b>4,0</b> (11)	<b>5,4</b> (15)
Transplantaatverlies / Overlijden / Verlies voor FU	<b>9,4</b> (26)	<b>10,8</b> (30)	<b>8,2</b> (23)	<b>10,0</b> (28)	<b>5,8</b> (16)	<b>8,7</b> (24)

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 9.

Proteïnurie werd bepaald op ingeplande bezoeken door analyse van de urine op de eiwit/creatinine ratio (zie Tabel 10). Een concentratie-effect van de proteïnuriespiegels in verband met de everolimusdalconcentraties werd aangetoond, in het bijzonder bij C<sub>min</sub>-waarden boven 8 ng/ml.

Bijwerkingen die vaker werden gemeld bij het aanbevolen (lagere dosering) Certican-regime dan bij de MPA-controlegroep zijn inbegrepen in Tabel 4. Een lagere frequentie van virale infecties 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-virusinfectie (1,5% vergeleken met 4,8%).

**Tabel 9 Studie A2309: Nierfunctie (MDRD berekende GFR) bij 12 maanden (ITT-populatie)**

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
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 10 Studie A2309: Urinair eiwit-tot-creatinine-ratio**

Behandeling	Categorie van proteïnurie (mg/mmol)			
	normaal % (n) (<3,39)	mild % (n) (3,39-<33,9)	sub-nefrotisch % (n) (33,9-<339)	nefrotisch % (n) (>339)
Maand 12 Certican 1,5 mg	<b>0,4</b> (1)	<b>64,2</b> (174)	<b>32,5</b> (88)	<b>3,0</b> (8)



	Behandeling	Categorie van proteïnurie (mg/mmol)			
		normaal %(n) (<3,39)	mild %(n) (3,39-<33,9)	sub-nefrotisch %(n) (33,9-<339)	nefrotisch %(n) (>339)
(TED)	Certican 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g  
TED: 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  $\geq$  ISHLT graad 3A, acute afstoting geassocieerd met hemodynamische verwickelingen, 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  $\geq$  ISHLT graad 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 micro-emulsie en corticosteroiden vergeleken werd met mycofenolaat-mofetil (MMF) en standaard doses ciclosporine micro-emulsie en corticosteroiden in de novo harttransplantatiepatiënten. Certican werd geïnitieerd met 1,5 mg/dag en de dosis werd aangepast om de beoogde everolimusdalconcentraties in het bloed van 3-8 ng/ml te handhaven. MMF-dosering werd geïnitieerd met 1500 mg bid. De dosering ciclosporine micro-emulsie werd aangepast naar de volgende beoogde dalconcentraties (ng/ml):

**Tabel 11 Beoogde ciclosporinedalconcentraties per maand**

Beoogde ciclosporine $C_0$	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 bloedconcentraties zijn weergegeven in Tabel 12.

**Tabel 12 Studie A2411: Samenvattende statistiek voor CsA-bloedconcentraties\* (gemiddelde  $\pm$  SD)**

	Certican-groep (N=91)	MMF-groep (N=83)
<b>Bezoek</b>	<b><math>C_0</math></b>	<b><math>C_0</math></b>
<b>Dag 4</b>	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
<b>Maand 1</b>	245 $\pm$ 99	308 $\pm$ 96

	n=76	n=71
<b>Maand 3</b>	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
<b>Maand 6</b>	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
<b>Maand 9</b>	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
<b>Maand 12</b>	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

\*: dalconcentraties (C<sub>0</sub>) in volbloed

De veranderingen in nierfunctie zijn weergegeven in Tabel 13. De resultaten met betrekking tot werkzaamheid zijn weergegeven in Tabel 14.

**Tabel 13 Studie A2411: Veranderingen in creatinineklaring gedurende de studie (patiënten met gepaarde waarden)**

		<b>Geschatte creatinineklaring (Cockcroft-Gault)* ml/min</b>		
		<b>Uitgangswaarde Gemiddelde (± SD)</b>	<b>Waarde op tijdstippen Gemiddelde (± SD)</b>	<b>Vershil tussen groepen Gemiddelde (95% 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 14 Studie 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 Certican-groepen waren de startdoseringen 1,5 mg/dag en 3 mg/dag en werden de doseringen aangepast om de beoogde everolimusdalconcentraties 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 dalconcentraties in het bloed als bij studie A2411. De concentraties van everolimus en ciclosporine in het bloed zijn weergegeven in Tabel 15.

Werving voor de experimentele behandelingsarm met hogere 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 15 Studie A2310: Gemeten ciclosporine (CsA) en everolimusdalconcentraties in het bloed**

Beoogde controle	Certican 1,5mg/verlaagde dosering CsA N=279		MMF 3g/std-dosering CsA N=268
	everolimus (C <sub>0</sub> ng/ml)	ciclosporine (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>=dalconcentratie

De resultaten met betrekking tot werkzaamheid na 12 maanden zijn weergegeven in Tabel 16.

**Tabel 16 Studie A2310: Incidentie van werkzaamheidseindpunten per behandelingsgroep (ITT-populatie – 12 maanden analyse)**

	Certican 1,5 mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
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 $\geq$ 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  $\geq$  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 ciclosporineconcentraties 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 ciclosporineconcentraties bij combinatie met everolimus zoals aangegeven in Tabel 17 (zie ook rubriek 4.2):

**Tabel 17 Beoogde ciclosporinedalconcentraties per maand**

Beoogde ciclosporine C <sub>0</sub>	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

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 controlegroep (-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 4. 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%).

#### *Levertransplantatie*

In de fase-II levertransplantatiestudie bij volwassenen (H2304) werd verlaagde tacrolimusblootstelling en Certican 1,0 mg tweemaal daags toegediend aan patiënten met de eerste Certican dosis 4 weken na transplantatie en werd vergeleken met standaard tacrolimusblootstelling. De dosis van Certican werd aangepast om de beoogde everolimusdalconcentraties in het bloed tussen 3-8 ng/ml te handhaven voor de arm op Certican + verlaagd tacrolimus. Vervolgens werden de tacrolimus doses aangepast om de beoogde dalconcentraties tussen 3-5 ng/ml te bereiken gedurende 12 maanden bij de arm op Certican + verlaagd tacrolimus.

Slechts 2,6% van de personen die deelnamen aan studie H2304 was van het negroïde ras. Deze studie geeft daarom alleen beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

In totaal was bij de 12-maands analyse de incidentie van het samengestelde eindpunt (behandelde door biopsie aangetoonde acute afstoting, verlies van transplantaat of overlijden) lager bij de arm op Certican + verlaagd tacrolimus (6,7%) vergeleken met de tacrolimus controle-arm (9,7%) en overeenkomstige resultaten werden waargenomen na 24 maanden (zie Tabel 18).

De resultaten van de individuele componenten van het samengestelde eindpunt zijn weergegeven in Tabel 19.

**Tabel 18 Studie H2304: Vergelijking tussen behandelingsgroepen voor de Kaplan-Meier (KM) incidentie van de primaire werkzaamheidseindpunten (ITT-populatie – 12 en 24 maandenanalyse)**

Statistisch	EVR+Verlaagd TAC N=245		TAC Controle N=243	
	12-maands	24-maands	12-maands	24-maands
Aantal samengesteld falen werkzaamheid (tBPAR*, verlies van transplantaat of overlijden) vanaf randomisatie tot maand 24/12	16	24	23	29
KM schatting van de incidentie van samengesteld falen werkzaamheid (tBPAR*, verlies van transplantaat of overlijden) op maand 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Vershil in KM schattingen (vs. Controle)	-3,0%	2,2%		
97,5% BI van het verschil	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
P-waarde Z-test (EVR+Verlaagd TAC - Controle = 0) (Test 'geen verschil')	0,230	0,452		
P-waarde Z-test (EVR+Verlaagd TAC - Controle $\geq$ 0,12) (Test non-inferioriteit)	<0,001	<0,001		

\*tBPAR = treated biopsy proven acute rejection

**Tabel 19 Studie H2304: Vergelijking tussen behandelingsgroepen voor incidentie van secundaire werkzaamheidseindpunten (ITT-populatie – 12 maanden- en 24 maandenanalyse)**

Werkzaamheidseindpunten	EVR/Verlaagd TAC N=245 n (%)	TAC Controle N=243 n (%)	Vershil in risico (95% BI)	P-waarde*
<b>Verlies van transplantaat</b>				
12 maanden	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 maanden	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
<b>Overlijden</b>				
12 maanden	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 maanden	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
<b>BPAR<sup>1</sup></b>				
12 maanden	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 maanden	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
<b>tBPAR<sup>2</sup></b>				
12 maanden	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 maanden	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

1. BPAR = biopsy proven acute rejection; 2. tBPAR = treated biopsy proven acute rejection

\*Alle p-waarden zijn van tweezijdige testen en werden vergeleken met 0,05 significantieniveau.

Vergelijking tussen behandelingsgroepen voor verandering in eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] vanaf het moment van randomisatie (dag 30) tot 12 en 24 maanden toonden superieure nierfunctie aan voor de arm op Certican + verlaagd tacrolimus (zie Tabel 20).

**Tabel 20**      **Studie H2304: Vergelijking tussen behandelingsgroepen voor eGFR (MDRD 4) na 12 maanden (ITT-populatie – 12 maanden- en 24 maandenanalyse)**

Verschil vs. Controle						
Behandeling	N	KK gemiddelde (SE)	KK gemiddelde (SE)	97,5% BI	P-waarde (1)	P-waarde (2)
EVR+Verlaagd TAC						
12 maanden	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 maanden	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC Controle						
12 maanden	243	-10,73 (1,54)				
24 maanden	243	-14,60 (1,54)				

Kleinste kwadraten gemiddelden, 97,5% betrouwbaarheidsintervallen en p-waarden zijn van een ANCOVA-model dat behandeling en HCV-status als factoren bevat en eGFR-uitgangswaarde als covariabele.

P-waarde (1): Test non-inferioriteit met NI-grens = -6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bij eenzijdig 0,0125 niveau.

P-waarde (2): Test superioriteit bij tweezijdig 0,025 niveau.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij pediatrie nier- en levertransplantatiepatiënten mag Certican niet worden gebruikt. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken met pediatrie harttransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.2).

Bij pediatrie allogene niertransplantatiepatiënten (leeftijd 1-18 jaar; n=106) werd Certican beoordeeld in een 12 maanden durend onderzoek met 24 maanden aanvullend follow-up. In dit multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek met twee parallelle groepen (1:1) werd het gebruik van Certican in combinatie met verlaagd tacrolimus en het stoppen van corticosteroiden 6 maanden na transplantatie vergeleken met mycofenolaat-mofetil met standaard tacrolimus. De werkzaamheid na 12 maanden van Certican bij verlaagd tacrolimus en het stoppen van steroïden was vergelijkbaar met mycofenolaat-mofetil met standaard tacrolimus [9,6% (5/52) versus 5,6% (3/54)] voor het primaire samengestelde werkzaamheidseindpunt voor falen van BPAR, transplantaatverlies en overlijden. Alle gebeurtenissen betroffen BPAR; transplantaatverlies en overlijden kwamen niet voor. Na 36 maanden follow-up was het primaire samengestelde werkzaamheidseindpunt voor falen vergelijkbaar in beide behandelgroepen, terwijl behandelde BPAR optrad bij vijf patiënten in elke groep.

Transplantaatverlies werd gemeld bij één patiënt (2,1%) in de groep die Certican met verlaagd tarcolimus kreeg versus twee patiënten (3,8%) in de groep die mycofenolaat-mofetil met standaard tacrolimus kregen. Tijdens het onderzoek werden geen sterfgevallen gemeld. Extrapolatie van gegevens van Certican bij niertransplantaties bij volwassenen naar de Certican pediatrie onderzoeksgegevens en literatuur liet zien dat het samengestelde werkzaamheidseindpunt lager was dan dat waargenomen bij volwassenen. De nierfunctie, bepaald door de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) was vergelijkbaar tussen beide studiegroepen.

Alles samen genomen werd de studiebehandeling gestopt als gevolg van bijwerkingen/infecties bij 35% (18/52) van de patiënten in de Certican-groep vergeleken met 17% (9/54) in de controlegroep. De meeste bijwerkingen/infecties die leidden tot vroegtijdig stoppen met de studiebehandeling waren geïsoleerde gebeurtenissen en werden niet gemeld bij meer dan één patiënt. In de Certican-groep met verlaagd tacrolimus werden twee patiënten gemeld met een lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie en één patiënt met hepatocellulair carcinoom.

Bij pediatrie levertransplantatiepatiënten (leeftijd 1 maand-18 jaar; n=56) die ofwel een volledig allogeen levertransplantaat kregen of een technisch bewerkt allogeen levertransplantaat van een overleden of levende donor, werd Certican met verlaagd tacrolimus of ciclosporine onderzocht in een 24 maanden durend, multicenter, eenarmig onderzoek. Falende werkzaamheid werd gedefinieerd als samengesteld eindpunt (tBPAR, transplantaatverlies of overlijden na 12 maanden). Twee van de 56 patiënten voldeden aan het primaire samengestelde werkzaamheidseindpunt voor falen of aan enige component ervan. Er waren geen gevallen van overlijden of transplantaatverlies gedurende 24 maanden behandeling. Een verbetering van de nierfunctie, gemeten als toename van de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) vanaf randomisatie tot 12 maanden was 6,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Een verbetering van de nierfunctie werd ook waargenomen na 24 maanden, met een toename van de gemiddelde eGFR vanaf baseline van 4,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Bij pediatrie levertransplantatiepatiënten werd er geen negatief effect op groei of seksuele rijping waargenomen. Er werden echter drie belangrijke veiligheidsbevindingen geïdentificeerd na analyse van de veiligheid bij pediatrie levertransplantatiepatiënten vergeleken met volwassenen en gepubliceerde literatuur: hoge percentages van vroegtijdig stoppen met de studiebehandeling, ernstige infecties leidend tot ziekenhuisopname en PTLD. Incidentiepercentages van PTLD in de groep van 2 - <18 jaar en met name bij EBV-negatieve kinderen jonger dan 2 jaar, waren hoger vergeleken met volwassenen en gepubliceerde literatuur. Op basis van de veiligheidsgegevens worden aanbevelingen voor gebruik niet ondersteund door de baten/risicoverhouding.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening worden piekconcentraties van everolimus waargenomen 1 tot 2 uur na doseren. Everolimusbloedconcentraties verlopen proportioneel met de dosis over het dosisbereik van 0,25 tot 15 mg bij transplantatiepatiënten. De relatieve biologische beschikbaarheid van de dispergeerbare tablet ten opzichte van de tablet is 0,90 (90% BI 0,76-1,07) gebaseerd op de AUC-verhouding.

### Effect van voedsel

Everolimus C<sub>max</sub> 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% tot 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<sub>Z</sub>/F) in *maintenance* niertransplantatiepatiënten, is 342 ± 107 l.

### Biotransformatie

Everolimus is een substraat van CYP3A4 en P-glycoproteïne. Het is de belangrijkste component die in menselijk bloed circuleert na orale toediening. Zes hoofdmetabolieten van everolimus zijn aangetoond in menselijk bloed, waaronder drie monohydroxylmetabolieten, twee hydrolyseproducten met geopende ring en een fosfatidylcholine-conjugaat van everolimus. Deze metabolieten waren ook geïdentificeerd in diersoorten die gebruikt waren in toxiciteitsonderzoeken, en hadden ongeveer 100 keer minder activiteit dan everolimus. Daarom wordt verondersteld dat de oorspronkelijke stof de grootste bijdrage levert aan de algehele farmacologische activiteit van everolimus.

### Eliminatie

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 feces, en slechts een kleine fractie (5%) werd uitgescheiden in de urine. Everolimus zelf werd niet gedetecteerd in urine en feces.

#### 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 bloedconcentraties 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 dalbloedconcentraties ( $C_{min}$ ) 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. Everolimusblootstelling 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.

#### Speciale populaties

##### *Leverinsufficiëntie*

Ten opzichte van de everolimus AUC bij personen met een normale leverfunctie was de gemiddelde AUC bij 6 patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A) 1,6-voudig verhoogd. Bij twee onafhankelijk bestudeerde groepen van 8 en 9 patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) was de gemiddelde AUC respectievelijk 2,1- en 3,3-voudig verhoogd. Bij 6 patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) was de gemiddelde AUC 3,6-voudig verhoogd. De gemiddelde halfwaardetijden waren 52, 59 en 78 uur bij milde, matige en ernstige leverinsufficiëntie. De verlengde halfwaardetijden vertragen de tijd tot het bereiken van steady-state everolimusconcentraties in het bloed.

##### *Nierinsufficiëntie*

Post-transplantatie nierinsufficiëntie ( $C_{Cr}$  bereik, 11-107 ml/min) had geen invloed op de farmacokinetiek van everolimus.

##### *Pediatrie patiënten*

Veertien pediatrie *de novo* niertransplantatiepatiënten (2 tot 16 jaar) kregen Certican dispergeerbare tabletten met een startdosering van  $0,8 \text{ mg/m}^2$  (maximaal 1,5 mg) tweemaal daags samen met ciclosporine micro-emulsie. Hun dosering werd vervolgens individueel aangepast gebaseerd op therapeutische controle van het geneesmiddel om de everolimusdalconcentraties vóór doseren  $\geq 3$  ng/ml te houden. Bij steady-state was de everolimusdalconcentratie  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml, de  $C_{max}$  was  $18,2 \pm 5,5$  ng/ml en de AUC was  $118 \pm 28$  ng.uur/ml. Dit is vergelijkbaar met volwassenen die Certican krijgen met overeenkomstige, beoogde dalconcentraties vóór doseren. De steady-state CL/F was  $7,1 \pm 1,7$  l/uur/ $\text{m}^2$  en de eliminatie halfwaardetijd was  $30 \pm 11$  uur bij pediatrie patiënten.

##### *Oudere patiënten*

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

##### *Etniciteit*

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 everolimusdalconcentratie 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 21).

Bij levertransplantatiepatiënten is het verband tussen de gemiddelde everolimusdalconcentraties en de incidentie van met biopsie bewezen acute afstoting minder welomschreven. Er is geen correlatie waargenomen tussen een hogere everolimusblootstelling en bijwerkingen zoals trombocytopenie (zie Tabel 21).

**Tabel 21 Blootstelling-respons relatie voor everolimus bij transplantatiepatiënten**

<b>Niertransplantatie:</b>					
Dalconcentratie (ng/ml)	≤ 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 x 10 <sup>9</sup> /l)	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Harttransplantatie:</b>					
Dalconcentratie (ng/ml)	≤ 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 x 10 <sup>9</sup> /l)	5%	5%	6%	8%	9%
<b>Levertransplantatie:</b>					
Dalconcentratie (ng/ml)	≤ 3		3 - 8		≥ 8
Vrij van behandelen BPAR	88%		98%		92%
Trombocytopenie (<75 x 10 <sup>9</sup> /l)	35%		13%		18%

### **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 epididymis en wegwijnende baarmoeder) en alleen bij ratten de longen (toegenomen alveolaire macrofagen) en ogen (lenticulair voorste sutuurlijn opaciteiten). Kleine veranderingen in de nier werden waargenomen bij de rat (exacerbaties van leeftijdsgerelateerde lipofuscine in het tubulaire epithelium) en de muis (exacerbaties van achterliggende laesies). Er was geen indicatie van niertoxiciteit bij apen of minivarkens.

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 blootstellingconcentraties 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 hemorragieën en arteritis 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 blootstelling, 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 (E470 B)  
Lactose monohydraat  
Hypromellose Type 2910  
Crospovidon Type A  
Watervrij lactose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Als ciclosporine micro-emulsie toegediend wordt via een neus-maagsonde, dan dient het toegediend te worden vóór Certican. De twee geneesmiddelen dienen niet gemengd te worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. 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 dispergeerbare tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Toediening met een 10 ml orale injectiespuit. Doe de Certican dispergeerbare tabletten in een injectiespuit. De maximale hoeveelheid Certican die gedispergeerd kan worden in een 10 ml injectiespuit is 1,25 mg. Voeg water toe tot de 5 ml merkstreep. Wacht 90 seconden terwijl de injectiespuit zachtjes geschud wordt. Na dispersie kan de inhoud direct in de mond gebracht worden. Spoel de injectiespuit met 5 ml water en spuit de inhoud in de mond. Drink aanvullend 10 tot 100 ml water of verdunde siroop.

Toediening met een plastic beker. Doe de Certican dispergeerbare tabletten in een plastic beker met ongeveer 25 ml water. De maximale hoeveelheid Certican die gedispergeerd kan worden in 25 ml

water is 1,5 mg. Laat de beker ongeveer 2 minuten staan zodat de tabletten kunnen desintegreren en zwenk zachtjes om voor het drinken. Spoel de beker daarna onmiddellijk om met een extra hoeveelheid van 25 ml water en drink het compleet op.

Toediening via een neus-maagsonde. Doe de Certican dispergeerbare tabletten in een smalle plastic geneesmiddel beker die 10 ml water bevat. Wacht 90 seconden terwijl zachtjes omgezwenkt wordt. Breng de dispersie over in een injectiepuut en injecteer langzaam (binnen 40 seconden) in een neus-maagsonde. Spoel de beker (en de spuit) 3 keer met 5 ml water en injecteer in de sonde. Spoel tot slot de sonde door met 10 ml water. De neus-maagsonde dient nog minimaal 30 minuten na de toediening van Certican vastgeklemd te blijven.

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

Novartis Pharma B.V.  
Haaksbergweg 16  
1101 BX Amsterdam

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

Certican Dispers 0,25, dispergeerbare tabletten 0,25 mg                      RVG 30046

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2004  
Datum van laatste hernieuwing: 18 juli 2008

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 24 september 2020