1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 0,25 mg everolimus.
Hulpstoffen met bekend effect:
Lactose monohydraat 2 mg
Lactose anhydraat 51 mg

Iedere tablet bevat 0,5 mg everolimus.
Hulpstoffen met bekend effect:
Lactose monohydraat 4 mg
Lactose anhydraat 74 mg

Iedere tablet bevat 0,75 mg everolimus.
Hulpstoffen met bekend effect:
Lactose monohydraat 7 mg
Lactose anhydraat 112 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

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

0,25 mg (diameter van 6 mm): met de inscriptie “C” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.
0,5 mg (diameter van 7 mm): met de inscriptie “CH” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.
0,75 mg (diameter van 8,5 mm): met de inscriptie “CL” 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 corticosteroïden.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een 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 concentratie van everolimus in volbloed.

Dosering
Volwassenen
Een initieel doseringsregime van 0,75 mg tweemaal per dag in combinatie met toediening van ciclosporine wordt aanbevolen voor de normale nier- en harttransplantatiepopulatie en dient zo snel mogelijk na de transplantatie toegediend te worden.

De dosis van 1,0 mg tweemaal per dag in combinatie met toediening van tacrolimus wordt aanbevolen voor de levertransplantatiepopulatie waarbij de initiële dosis ongeveer 4 weken na transplantatie wordt gegeven.

Bij patiënten die Certican innemen, kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn. Deze aanpassingen zijn gebaseerd op bereikte concentraties in het bloed, tolerantie, individuele respons, verandering in comedicatie en klinische toestand. Dosisaanpassingen kunnen worden doorgevoerd na intervallen van 4-5 dagen (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*).

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

Pediatrische patiënten
Certican mag niet worden gebruikt bij pediatrische nier- en levertransplantatiepatiënten. De veiligheid en werkzaamheid van Certican bij pediatrische 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 verstoorde leverfunctie
De dalconcentratie van everolimus in volbloed moet nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A) moet de dosis worden gereduceerd tot ongeveer twee derde van de normale dosis. Voor patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) moet de dosis gereduceerd worden tot de helft van de normale dosis. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) moet de dosis gereduceerd worden tot een derde van de normale dosis. Verdere dosistitratie moet worden gebaseerd op therapeutische controle van de concentratie van het geneesmiddel in het bloed (zie rubriek 5.2). Dosisverlaging afgerond naar de dichtstbijzijnde tabletsterkte staan in de onderstaande tabel:

Tabel 1 : Certican dosis verlaging bij patiënten met verstoorde leverfunctie

	Normale leverfunctie	**Milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh A)**	**Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B)**	**Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C)**
Nier- en harttransplantatie	0,75 mg 2/dag	0,5 mg 2/dag	0,5 mg 2/dag	0,25 mg 2/dag
Lever transplantatie	1 mg 2/dag	0,75 mg 2/dag	0,5 mg 2/dag	0,5 mg 2/dag

Therapeutische controle van het geneesmiddel
Het is aan te raden om voor het vaststellen van lage concentraties ciclosporine of tacrolimus een test met toereikende prestatiekenmerken te gebruiken.
Certican heeft een smalle therapeutische breedte waardoor mogelijk doseringsaanpassingen nodig zijn om de therapeutische respons te handhaven.
Routinematige therapeutische controle van de concentratie van everolimus in volbloed wordt aanbevolen. Op basis van blootstelling-doeltreffendheid en blootstelling-veiligheidsanalyses werd vastgesteld dat patiënten met een dalconcentratie van everolimus in volbloed van ≥ 3,0 ng/ml een lagere incidentie van door biopsie bewezen acute orgaanafstoting vertonen, zowel in nier-, hart- als levertransplantatie, vergeleken met patiënten bij wie de dalconcentratie lager was 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 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 gereduceerd (zie rubriek 4.5). Everolimus concentraties kunnen iets lager zijn na toediening van de dispergeerbare tablet.

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

Patiënten met leverinsufficiëntie zouden best een dalconcentratie in het bovenste deel van het 3-8 ng/ml blootstellingsbereik hebben.

Na het starten van de behandeling of een aanpassing van de dosering moeten de plasmaconcentraties om de 4 tot 5 dagen worden gevolgd tot de dalconcentratie van everolimus bij 2 opeenvolgende bepalingen stabiel zijn gebleken. Dat is omdat het langer zal duren voor een evenwichtstoestand wordt bereikt gezien de langere halfwaardetijd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het aanpassen van de dosering moet gebeuren op geleide van een stabiele dalconcentratie van everolimus.

Ciclosporine dosisaanbeveling in niertransplantatie
Op lange termijn mag Certican niet samen met volledige doses ciclosporine worden gebruikt. Gereduceerde blootstelling aan ciclosporine bij met Certican behandelde niertransplantatiepatiënten verbetert de nierfunctie. Op basis van ervaring opgedaan in studie A2309, moet de vermindering van de ciclosporineblootstelling onmiddellijk na transplantatie worden gestart met de volgende aanbevolen dalconcentratiemarges in het bloed:

Tabel 2: Niertransplantatie: aanbevolen streefbereik voor ciclosporine dalconcentratie:

Streefbereik 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

(De gemeten C_0 en C2 concentraties worden weergegeven in rubriek 5.1)

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 beperkte gegevens met betrekking tot de dosering van Certican met ciclosporine dalconcentraties lager dan 50 ng/ml, of C2-concentraties lager dan 350 ng/ml, in de onderhoudsbehandeling. Indien de patiënt de verminderde blootstelling aan ciclosporine niet verdraagt, moet het voortgezet gebruik van Certican opnieuw worden overwogen.

Ciclosporine dosisaanbeveling in harttransplantatie
Bij hartpatiënten in onderhoudsbehandeling moet hun dosis ciclosporine worden gereduceerd, naarmate dit wordt verdragen, om de nierfunctie te verbeteren. Als de nierfunctie progressief verslechtert, of als de berekende creatinineklaring kleiner is dan 60 ml/min, moet het behandelingsschema worden aangepast. Voor harttransplantatiepatiënten mag de dosis ciclosporine worden gebaseerd op de dalconcentratiewaarden. Zie rubriek 5.1 voor ervaring met gereduceerde ciclosporinebloedwaarden.

Bij harttransplantatie zijn er beperkte gegevens betreffende de dosering van Certican met ciclosporine dalconcentraties 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.

Tacrolimus dosisaanbeveling in levertransplantatie
Bij levertransplantatiepatiënten zou de blootstelling aan tacrolimus gereduceerd moeten worden om de calcineurine-gerelateerde niertoxiciteit te minimaliseren. De dosering van tacrolimus moet ongeveer 3 weken na het starten van gelijktijdige toediening met Certican worden verlaagd op grond van de streefdalconcentraties (C_0) van tacrolimus van 3-5 ng/ml. In een gecontroleerd klinisch onderzoek ging een volledige stopzetting van tacrolimus gepaard met een hoger risico op acute afstotingen.

Certican werd niet onderzocht met een 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 (tweemaal daags), consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2) en gelijktijdig met ciclosporine micro-emulsie of met tacrolimus (zie *Therapeutische controle van het geneesmiddel*).

Certican tabletten moeten in hun geheel met een glas water worden ingeslikt en mogen niet worden verkruimeld vóór gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Certican is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor everolimus, sirolimus, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling van immunosuppressie
In klinisch onderzoek, werd Certican gelijktijdig toegediend met ciclosporine micro-emulsie, basiliximab of met 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
Voorzichtigheid wordt strikt aanbevolen bij het gebruik van thymoglobuline-inductie (anti-thymocytenglobuline van konijnen) en het Certican-/ciclosporine-/steroïdenregime. In een klinische studie bij harttransplantatiepatiënten (Studie A2310, zie rubriek 5.1), werd een toegenomen incidentie van ernstige infecties met inbegrip van fatale infecties waargenomen binnen de eerste drie maanden na transplantatie in de subgroep van patiënten die inductie met anti-thymocytenglobuline van konijnen gekregen hadden.

Ernstige en opportunistische infecties
Patiënten die een behandeling krijgen met immunosuppressiva, waaronder Certican, hebben een verhoogd risico op infecties, voornamelijk met opportunistische pathogenen (bacteriën, schimmels, virussen en protozoa). Deze omstandigheden omvatten BK-virusgeassocieerde nefropathie en JC-virusgeassocieerde progressieve multipele leukencefalopathie (PML). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve druk en kunnen leiden tot ernstige of fatale aandoeningen. Artsen moeten dit in overweging nemen bij de gedifferentieerde diagnose van patiënten met immunosuppressie met verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen. Fatale infecties en sepsis zijn gemeld bij patiënten behandeld met Certican (zie rubriek 4.8).

In klinische studies met Certican is antimicrobiële profylaxe voor *Pneumocystis jiroveci (carinii)* pneumonie en Cytomegalovirus (CMV) aanbevolen na transplantatie, voornamelijk voor patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties.

Leverinsufficiëntie
Een nabije opvolging van de dalconcentraties van everolimus in volbloed (C_0) en everolimus dosisaanpassingen is aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gezien de langere halfwaardetijd van everolimus bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2), is een therapeutische monitoring van everolimus vereist na het starten van de behandeling of na aanpassing van de dosering tot de concentraties stabiel blijven.

Interactie met orale CYP3A4-substraten
Voorzichtigheid is geboden bij inname van Certican in combinatie met per os toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte gezien de kans op medicamenteuze interacties. Als Certican samen wordt ingenomen met per os toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bv. pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine of moederkoornderivaten (ergot alkaloïden derivaten)), moet de patiënt worden gevolgd op bijwerkingen beschreven in de productinformatie van het per os toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

Interactie met sterke remmers of inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (PgP)
Gelijktijdige toediening met sterke remmers van CYP3A4 en/of de multidrug effluxpomp P-glycoproteïne (PgP) (bv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycine, telithromycine, ritonavir) kan de bloedspiegels van everolimus verhogen en wordt niet aanbevolen, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

Gelijktijdige toediening met en sterke inductoren van CYP3A4 en/of PgP (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne) wordt niet aanbevolen, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

Het is aanbevolen de dalconcentraties van everolimus 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 een verhoging van serumcholesterol en triglyceriden waarvoor een behandeling nodig kan zijn. 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-verhouding moet worden overwogen bij patiënten met vastgestelde hyperlipidemie alvorens over te gaan tot het starten van een immunosuppressief behandelingsschema met Certican. Evenzeer moet de risico/baten-verhouding van een voortgezette therapie met Certican opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten met ernstige hardnekkige 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 respectievelijke samenvattingen van de kenmerken van het product van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Angio-oedeem
Certican werd geassocieerd met de ontwikkeling van angio-oedeem. In de meeste gevallen kregen de patiënten voor wie dit gemeld werd eveneens ACE-inhibitoren als medicatie.

Everolimus en calcineurine-inhibitor-geïnduceerde nierfunctiestoornis
Bij nier- en harttransplantatie, verhoogt Certican met volledige dosis ciclosporine het risico op nierdysfunctie. Gereduceerde doses ciclosporine zijn vereist voor het gebruik in combinatie met Certican om nierdysfunctie te vermijden. Een geschikte aanpassing van de immunosuppressiebehandeling, in het bijzonder een reductie van de ciclosporinedosis, moet worden overwogen bij patiënten met verhoogde serumcreatininewaarden.

In een levertransplantatiestudie werd niet aangetoond dat Certican met gereduceerde tacrolimusblootstelling de nierfunctie verslechtert in vergelijking met een standaard blootstelling aan tacrolimus zonder Certican. Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij alle patiënten. Voorzichtigheid moet geboden worden wanneer andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een negatief effect hebben op de nierfunctie, gelijktijdig worden toegediend.

Proteïnurie
Het gebruik van Certican met calcineurine-inhibitoren bij ontvangers van een niertransplantaat werd geassocieerd met verhoogde proteïnurie. Het risico verhoogt bij hogere everolimusconcentraties in het bloed. Bij niertransplantatiepatiënten met milde proteïnurie tijdens een immunosuppressie-onderhoudsbehandeling die een calcineurine-inhibitor omvat (CNI), zijn er meldingen geweest van verslechterende proteïnurie wanneer de CNI vervangen wordt door Certican. Omkeerbaarheid werd waargenomen bij de onderbreking van Certican en herintroductie van de CNI. De veiligheid en werkzaamheid van overschakeling van een CNI op Certican bij dergelijke patiënten zijn niet vastgesteld. Patiënten die Certican krijgen, moeten gecontroleerd worden voor proteïnurie.

Niertransplantaattrombose
Een verhoogd risico op arteriële en veneuze niertrombose, leidend tot verlies van het transplantaat werd gemeld, meestal binnen de 30 dagen na transplantatie.

Complicaties bij wondgenezing
Certican kan, zoals andere mTOR inhibitoren, de genezing verstoren waardoor het voorkomen van posttransplantatiecomplicaties, zoals wonddehiscentie, vochtopstapeling en wondinfectie die verdere operatieve aandacht vereist, kan verhogen. Lymfocele is de meest frequent gemelde complicatie bij niertransplantaat-ontvangers en het neigt meer frequent te zijn bij patiënten met een hogere Body Mass Index. De frequentie van pericardiale en pleurale effusie is verhoogd bij harttransplantatiepatiënten en de frequentie van incisionele hernia's is verhoogd bij levertransplantatiepatiënten.

Trombotische microangiopathie / Trombotische purpura met trombocytopenie / Hemolytisch-uremisch syndroom
Het gelijktijdig toedienen van Certican en een calcineurine-inhibitor (CNI) kan het risico op CNI-geïnduceerd hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische purpura met trombocytopenie / trombotische microangiopathie verhogen.

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

Interstitiële longaandoening / niet-infectueuze pneumonitis
Een diagnose van interstitiële longaandoening (ILD) moet worden overwogen bij patiënten die symptomen vertonen die overeenkomen met infectueuze pneumonie, maar die niet reageren op antibiotica en bij wie infecties, neoplastische en andere niet-geneesmiddel gerelateerde oorzaken werden uitgesloten op basis van specifieke onderzoeken. Gevallen van interstitiële longaandoening werden gemeld met Certican, die meestal verdwenen bij het onderbreken van de behandeling met of zonder glucocorticoïdenbehandeling. Fatale gevallen zijn echter ook voorgekomen (zie rubriek 4.8).

Ontwikkeling van diabetes mellitus
Er werd aangetoond dat Certican het risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus na transplantatie kan verhogen. Bij patiënten die behandeld worden met Certican moeten de bloedglucoseconcentraties van nabij worden opgevolgd.

Mannelijke onvruchtbaarheid
In de literatuur zijn er meldingen van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR inhibitoren. Omdat preklinische toxiciteitsstudies hebben aangetoond dat everolimus de spermatogenese kan verminderen, moet mannelijke infertiliteit als een potentieel risico worden beschouwd bij verlengde therapie met Certican.

Risico op intolerantie voor hulpstoffen
Certican tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 everolimus bloedconcentraties 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

Werkzame stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/Cmax Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Interactie – Verandering in everolimus AUC/Cmax Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)
***Sterke* CYP3A4/PgP-remmers**		
Ketoconazol	AUC ↑ factor 15,3 (spreiding 11,2-22,5) Cmax ↑ factor 4,1 (spreiding 2,6-7,0)	Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4/PgP-remmers wordt niet aanbevolen tenzij de voordelen opwegen tegen het risico.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Niet onderzocht, Sterke toename van de concentratie van everolimus verwacht	
Telitromycine, claritromycine		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
***Matige* CYP3A4/PgP-remmers**		
Erytromycine	AUC ↑ factor 4,4 (spreiding 2,0-12,6) Cmax ↑ factor 2,0 (spreiding 0,9-3,5)	De volbloeddalconcentraties van everolimus dienen te worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-/PgP-remmers en na stopzetting ervan. De volbloeddalconcentraties van everolimus dienen te worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-/PgP-remmers en na stopzetting ervan. Voorzichtigheid is geboden als gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden.
Imatinib	AUC ↑ factor 3,7 $_{C}$max ↑ factor 2,2	
Verapamil	AUC ↑ factor 3,5 (spreiding 2,2-6,3) $_{C}$max ↑ factor 2,3 (spreiding 1,3-3,8)	
Ciclosporine oraal	AUC ↑ factor 2,7 (spreiding 1,5-4,7) Cmax ↑ factor 1,8 (spreiding 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-remmer)	AUC ↑2,5-voudig C_{max} ↑2,5-voudig	
Fluconazol	Niet onderzocht, verhoogde blootstelling verwacht.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronedaron	Niet onderzocht, verhoogde blootstelling verwacht.	
Amprenavir, fosamprenavir	Niet onderzocht, verhoogde blootstelling verwacht.	
Grapefruitsap of andere voedingsmiddelen die invloed hebben op CYP3A4/PgP	Niet onderzocht, verhoogde blootstelling verwacht (het effect varieert sterk).	Combinatie moet worden vermeden.
Sterke en matige CYP3A4 -inductoren		
Rifampicine	AUC ↓ 63% (spreiding 0-80%) Cmax ↓ 58% (spreiding 10-70%)	Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen tenzij de voordelen opwegen tegen het risico.
Rifabutine	Niet onderzocht, geringere blootstelling verwacht.	
Carbamazepine	Niet onderzocht, geringere blootstelling verwacht.	

Fenytoïne	Niet onderzocht, geringere blootstelling verwacht.	
Fenobarbital	Niet onderzocht, geringere blootstelling verwacht.	De dalconcentraties van everolimus in volledig bloed moeten worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening en na stopzetting van CYP3A4-inductoren.
Efavirenz, nevirapine	Niet onderzocht, geringere blootstelling verwacht.	
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	Niet onderzocht, sterk verminderde blootstelling verwacht.	Preparaten die sint-janskruid bevatten, mogen niet worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus.

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door everolimus:

Octreotide
Gelijktijdige toediening van everolimus (10 mg per dag) met depot octreotide verhoogde de octreotide C_{min} met een 1,47-voudige geometrische gemiddeldenverhouding (everolimus/placebo).

Ciclosporine
Certican had een geringe klinische invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine bij nier- en harttransplantatiepatiënten 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, en het had ook geen klinische relevante invloed op de totale HMG-CoA reductase bioreactiviteit in plasma. 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 kenmerken van het product van HMG-CoA reductase remmers.

Orale CYP3A4-substraten
Te oordelen naar in-vitroresultaten is het onwaarschijnlijk dat de systemische concentraties die worden verkregen na orale doseringen van 10 mg per dag, PgP, CYP3A4 en CYP2D6 remmen. Remming van CYP3A4 en PgP in de darm kan echter niet worden uitgesloten. In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van een orale dosis van midazolam, een gevoelig peilsubstraat voor CYP3A4, en everolimus de C_{max} van midazolam met 25% verhoogde en de AUC van midazolam met 30%. Het effect is waarschijnlijk toe te schrijven aan remming van het intestinale CYP3A4 door everolimus. Everolimus zou dus invloed kunnen hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig per os toegediende CYP3A4-substraten. Er wordt echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan systemisch toegediende CYP3A4-substraten verwacht. Als everolimus samen wordt ingenomen met per os toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine of moederkoornderivaten (ergot alkaloïden derivaten)), moet de patiënt worden gevolgd op bijwerkingen beschreven in de productinformatie van het per os 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 populatie
Interactiestudies werden enkel 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 de behandeling met Certican en tot 8 weken nadat deze 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 literatuurmeldingen van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR-inhibitoren (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.3). Het vermogen van everolimus om bij mannelijke en vrouwelijke patiënten onvruchtbaarheid te veroorzaken is niet bekend, mannelijke onvruchtbaarheid en secundaire amenorroe zijn echter waargenomen.

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

Certican heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De frequenties van bijwerkingen opgesomd in onderstaande tabel werden afgeleid uit de analyse van de 12-maandenincidenties van voorvallen gemeld in multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studies waarbij Certican in combinatie met calcineurine-remmers (CNI) en corticosteroïden bij volwassen transplantatiepatiënten onderzocht werd. Alle studies, behalve 2 ervan (in niertransplantatie) omvatten niet-Certican, CNI-gebaseerde en standaardtherapie-armen. Certican gecombineerd met ciclosporine werd onderzocht in vijf studies bij nierttransplantaatontvangers met een totaal van 2497 patiënten en drie studies bij harttransplantaatontvangers met een totaal van 1531 patiënten (ITT-populaties, zie rubriek 5.1).

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

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn: infecties, anemie, hyperlipidemie, ontwikkeling van diabetes mellitus, slapeloosheid, hoofdpijn, hypertensie, hoesten, constipatie, misselijkheid, perifeer oedeem, verstoorde wondheling (met inbegrip van pleurale en pericardiale effusie).

Het voorkomen van bijwerkingen kan afhankelijk zijn van het immunosuppressief regime (i.e. graad en duur). In de studies waarin Certican met ciclosporine gecombineerd werd, werd verhoogd serumcreatinine vaker geobserveerd bij patiënten die Certican kregen in combinatie met een volledige dosis ciclosporine voor micro-emulsie dan bij controlepatiënten. De algemene incidentie van bijwerkingen was lager met een gereduceerde dosis ciclosporine voor micro-emulsie (zie rubriek 5.1).

Het veiligheidsprofiel van Certican toegediend met een gereduceerde dosis ciclosporine was vergelijkbaar met dat beschreven in de 3 sleutelstudies waarin een volledige dosis ciclosporine werd toegediend, behalve dat de verhoging van serumcreatinine minder vaak voorkwam en dat de gemiddelde en mediane serumcreatininewaarden lager waren dan in de fase-III-studies.

b) Getabuleerde samenvatting van bijwerkingen
Tabel 4 bevat bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Certican en die werden waargenomen in fase III klinische studies. Indien niet anders vermeld, werden deze aandoeningen met een verhoogde incidentie geïdentificeerd in de fase III studies waarin met Certican behandelde patiënten vergeleken werden met patiënten met een niet-Certican, standaardbehandeling of met dezelfde incidentie wanneer het voorval een gekende bijwerking is van de comparator natriummycofenolaat (MPA) in nier- en harttransplantatiestudies (zie rubriek 5.1). Behalve indien anders vermeld, is het bijwerkingprofiel relatief consistent doorheen alle transplantatie-indicaties. Het overzicht is samengesteld volgens de MedDRA standaardorgaanklassen.

Bijwerkingen worden vermeld volgens hun frequenties, gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1000 en <1/100), zelden (≥1/10000 en <1/1000), zeer zelden (<1/10000).

Tabel 4: Bijwerkingen mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan Certican

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Infecties (virale, bacteriële en schimmelinfecties), infecties van de bovenste luchtwegen, infecties van de lage luchtwegen en de longen (met inbegrip van pneumonie)[1], urineweginfecties[2]
Vaak	Sepsis, wondinfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak	Maligne of niet-gespecifieerde tumoren, maligne en niet-gespecifieerde huidneoplasmata
Soms	Lymfoma's/ post-transplantatie lymfoproliferatieve stoornissen (PTLD)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Leukopenie, anemie/erytropenie, trombocytopenie[1]
Vaak	Pancytopenie, trombotische microangiopathie (met inbegrip van 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), ontwikkeling van diabetes mellitus, hypokaliëmie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Slapeloosheid, angst
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	
Zeer vaak	Pericardeffusie[3]
Vaak	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie, veneuze trombo-embolische voorvallen
Vaak	Lymfocele[4], epistaxis, niertransplantaat-trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Pleurale effusie[1], hoesten[1], dyspnee[1]
Soms	Interstitiële longaandoening[5]
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Vaak	Pancreatitis, stomatitis / mondzweren, orofaryngale pijn
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Niet-infectueuze hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Angio-oedeem[6], acne, huiduitslag (rash)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Proteïnurie[2], renale tubulusnecrose[7]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Erectiestoornissen, menstruatiestoornis (inclusief amenorroe en menorragie).
Soms	Eierstokcysten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Perifeer oedeem, pijn, verstoorde wondheling, pyrexie
Vaak	Incisionele hernia
Onderzoeken	
Vaak	Abnormale leverenzymen[8]

[1] Vaak bij nier- en levertransplantatie
[2] Vaak bij hart- en levertransplantatie
[3] Bij harttransplantatie
[4] Bij nier- en harttransplantatie
[5] De SMQ-gebaseerde opzoeking voor ILD toonde een frequentie voor ILD in de klinische studies. Deze brede opzoeking omvatte ook gevallen veroorzaakt door gerelateerde voorvallen, bv. door infecties. De hier aangegeven frequentiecategorie is afgeleid van de medische evaluatie van de gekende gevallen.
[6] Voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers kregen
[7] Bij niertransplantatie
[8] AST, ALT, GGT verhoogd

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Omdat preklinische toxiciteitsstudies hebben aangetoond dat everolimus de spermatogenese kan verminderen, moet rekening worden gehouden met mannelijke infertiliteit als potentieel risico van verlengde therapie met Certican. Er zijn literatuurmeldingen van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR-inhibitoren.

In gecontroleerde klinische studies waarbij in het totaal 3256 patiënten Certican kregen in combinatie met andere immunosuppresiva en gedurende minstens 1 jaar werden opgevolgd, ontwikkelde in het totaal 3,1% maligniteiten, waarbij 1,0% huidmaligniteiten en 0,60% lymfomen of lymfoproliferatieve aandoeningen.

Gevallen van interstitiële longaandoening, waaronder intraparenchymale longontsteking (pneumonitis) en/of niet-infectueuze fibrose, soms fataal, is voorgekomen bij patiënten die rapamycine en derivaten kregen, waaronder Certican. Meestal verdwijnt deze toestand na het stoppen van Certican en/of de toevoeging van glucocorticoïden. Er zijn echter ook fatale gevallen voorgekomen.

d) Bijwerkingen uit spontane post-marketing meldingen
De volgende bijwerkingen werden afgeleid uit post-marketingervaring met Certican via spontane meldingen van gevallen en literatuurgevallen. Omdat deze reacties vrijwillig gemeld werden uit een populatie met onbekende grootte, is het niet mogelijk om de frequentie betrouwbaar te schatten. Daarom wordt ze gecategoriseerd als niet bekend. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens het MedDRA orgaanklassensysteem. Binnen elke orgaanklasse, zijn de bijwerkingen voorgesteld in volgorde van afnemende ernst.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
IJzertekort	
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Leukocytoclastische vasculitis, lymphoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Pulmonaire alveolaire proteïnose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	Erytroderma

Pediatrische patiënten
De veiligheidsinformatie over het gebruik bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op de gegevens van pediatrische niertransplantatiepatiënten na 36 maanden en pediatrische levertransplantatiepatiënten na 24 maanden (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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 gemelde 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 groep: Mammalian target of rapamycin (mTOR) kinaseremmers. ATC-code: L04AH02.

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 dus klonale expansie, van antigeen-geactiveerde T-cellen, wat wordt geregeld door T-cel-specifieke interleukines, bv. 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 G1-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 stoffen afzonderlijk.

Het effect van everolimus is niet beperkt tot T-cellen. Algemeen wordt de groeifactor-gestimuleerde proliferatie van zowel hematopoëtische als niet-hematopoëtische cellen geremd, bijvoorbeeld die van vasculaire gladde spiercellen. Groeifactor-gestimuleerde, vasculaire gladde spiercelproliferatie, geactiveerd door endotheelcelbeschadiging 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 corticosteroïden, is bestudeerd in twee fase-III *de novo* studies met volwassen niertransplantatiepatiënten (B201 en B251). Mycofenolaat-mofetil (MMF) 1 g tweemaal daags werd gebruikt als comparator. De co-primaire samengestelde eindpunten waren falende werkzaamheid (door 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 t.o.v. MMF. De incidentie van door 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 de B251-studie 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 vrijwilligers 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 verbeterd kon worden door verminderde blootstelling aan ciclosporine terwijl de werkzaamheid behouden bleef zolang de dalconcentraties van de everolimusconcentratie in het bloed boven 3 ng/ml bleven. Dit concept werd vervolgens bevestigd in twee verdere fase III studies (A2306 en A2307), waaraan respectievelijk 237 en 256 patiënten deelnamen en waarin de werkzaamheid en veiligheid van Certican 1,5 en 3 mg per dag (initiële dosering, daarna dosering gebaseerd op beoogde dalconcentratie ≥3 ng/ml) in combinatie met gereduceerde blootstelling aan ciclosporine geëvalueerd werd. In beide studies verbeterde de nierfunctie zonder de werkzaamheid in gevaar te brengen. In deze studies was er echter geen niet-Certican vergelijkende arm. Een fase III, multicentrum, gerandomiseerde open-label gecontroleerde studie (A2309) werd afgerond. In deze studie werden 833 *de novo* niertransplantatiepatiënten gerandomiseerd naar een van twee Certicanbehandelingen, verschillend qua dosering en gecombineerd met een verminderde dosis ciclosporine of een standaard behandeling van natriummycofenolaat (MPA) + ciclosporine en behandeld gedurende 12 maanden. Alle patiënten kregen inductietherapie met basiliximab pre-transplantatie en op dag 4 post-transplantatie. Steroïden konden post-transplantatie worden gegeven indien nodig.

De startdosis in beide Certican-groepen was 1,5 mg/dag en 3 mg/dag, tweemaal daags gegeven in twee verdeelde doses en vervolgens gewijzigd vanaf dag 5 om een streefwaarde voor de dalconcentratie van everolimus in het bloed van 3-8 ng/ml en 6-12 ng/ml te behouden. De natriummycofenolaatdosis was 1,44 g/dag. De ciclosporinedoses werden aangepast om streefwaarden voor de dalconcentratie in het bloed te behouden zoals voorgesteld in tabel 6. De werkelijk gemeten waarden voor de bloedconcentratie van everolimus en ciclosporine (C_0 en C2) worden weergegeven in tabel 7.

Hoewel een behandeling met een hogere dosis Certican even doeltreffend was als de lage-dosis behandeling, was de globale veiligheid slechter. Daarom wordt een behandeling met de hoogste dosering niet aanbevolen.

De behandeling met de lagere dosering van Certican is diegene die aanbevolen is (zie rubriek 4.2).

Tabel 6: Studie A2309: Streefwaarde-intervallen voor dalconcentratie van ciclosporine in het bloed

Streefbereik 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 dalconcentraties in het bloed voor ciclosporine en everolimus

Dalconcentraties (ng/ml)	**Certican-groepen** (lage dosis ciclosporine)				**MPA** (standaard ciclosporine)	
	Certican 1,5 mg		**Certican 3,0 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Ciclosporine	C_0	C2	C_0	C2	C_0	C2
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
Everolimus	Streefwaarde C_0 3-8)		Streefwaarde 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		-	
De waarden zijn gemiddelden ± SD van gemeten waarden met C_0 = dalconcentratiewaarde, C2 = waarde 2 uur post-dosis.						

Het primair eindpunt voor werkzaamheid was een samengestelde uitblijvingsvariabele (door biopsie bewezen acute transplantaatafstoting, verlies van het transplantaat, overlijden of ‘loss to follow-up’). Het resultaat wordt weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Studie A2309: Samengestelde en individuele eindpunten voor werkzaamheid na 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 m	**12 m**	**6 m**	**12 m**	**6 m**	**12 m**
Samengesteld eindpunt (1e criterium)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
Verschil % *(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)	- -	- -
Individuele eindpunten (2e criteria)						
Behandelde BPAR	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10,0** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17,0** (47)
Verlies van transplantaat	**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)
Loss to follow-up	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Gecombineerde eindpunten (2e criteria)						
Verlies van transplantaat / Overlijden	**5,8** (16)	**6,5** (18)	**5,7** (16)	**7,5** (21)	**4,0** (11)	**5,4** (15)
Verlies van transplantaat / Overlijden / Loss to FU	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10,0** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

m = maanden, 1e = primair, 2e = secundair, BI = betrouwbaarheidsinterval, non-inferiority marge was 10%
Samengesteld eindpunt: behandelde door biopsie bewezen acute afstoting (treated biopsy proven acute rejection (BPAR)), verlies van transplantaat, overlijden, of “loss to follow-up” (FU)

Wijzigingen van de nierfunctie, zoals aangetoond door de berekende glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) met behulp van de MDRD-formules, worden weergegeven in tabel 9.

Proteïnurie werd onderzocht op vastgestelde visites door *spot*analyse van proteïne/creatinine in de urine (zie tabel 10). Er werd een concentratie-effect aangetoond dat het niveau van proteïnurie relateert aan de dalconcentraties van everolimus, vooral bij C_{min} waarden boven 8 ng/ml.

Bijwerkingen die meer frequent gemeld werden bij de aanbevolen (lagere dosis) Certican-behandeling dan bij de MPA-controlegroep werden hierboven opgenomen in tabel 4. Een lagere frequentie van virale infecties werd gemeld voor patiënten behandeld met Certican, wat voornamelijk resulteerde in een lager aantal meldingen voor CMV-infectie (0,7% versus 5,95%) en BK virus infectie (1,5% versus 4,8%).

Tabel 9: Studie A2309: Nierfunctie (MDRD berekende GFS) op 12 maanden (ITT-populatie)

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

12-maand GFR-toeschrijving van ontbrekende waarde: verlies van transplantaat = 0; overlijden of loss to follow up voor nierfunctie = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: Einde van de behandeling (tot maand 12)).
MDRD: “modification of diet in renal disease”: wijziging van het dieet bij een nieraandoening

Tabel 10: Studie A2309: proteïne –creatinine verhouding in de urine

		Categorie voor proteïnurie (mg/mmol)			
	Behandeling	**normaal %**(n) (<3,39)	**matig %**(n) (3,39-<33,9)	**sub-nefrotisch %**(n) (33,9-<339)	**nefrotisch %**(n) (>339)
Maand 12 (TED)	Certican 1,5 mg	**0,4** (1)	**64,2** (174)	**32,5** (88)	**3,0** (8)
	Certican 3 mg	**0,7** (2)	**59,2** (164)	**33,9** (94)	**5,8** (16)
	MPA 1,44 g	**1,8** (5)	**73,1** (198)	**20,7** (56)	**4,1** (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g
TED: Treatment endpoint / Behandelingseindpunt (Waarde van maand 12 of "last observation carried forward")

In een 24 maanden durende, gerandomiseerde, multicenter, open-label studie met 2 groepen (A2433) werden 2.037 volwassen ontvangers met een laag immunologisch risico binnen 24 uur na niertransplantatie gerandomiseerd om ofwel everolimus en gereduceerde CNI (EVR+rCNI) ofwel MPA en standaard CNI (MPA+sCNI) te ontvangen. In de EVR+rCNI-groep was de startdosis everolimus 3 mg/dag als 1,5 mg tweemaal daags (indien gegeven met tacrolimus) of 1,5 mg/dag als 0,75 mg tweemaal daags (indien gegeven met ciclosporine). De incidentie van alle werkzaamheidseindpunten op maand 12 en maand 24 is samengevat in Tabel 11. De veiligheidsbevindingen zijn consistent met de bekende veiligheidsprofielen van everolimus, MPA, ciclosporine en tacrolimus. De incidentie van virale infecties zoals CMV- en BKV-infecties was respectievelijk 28 (2,8%) en 59 (5,8%) in de EVR+rCNI-groep en respectievelijk 137 (13,5%) en 104 (10,3%) in de MPA+sCNI-groep.

Tabel 11 Studie A2433: Vergelijking tussen de behandelingen betreffende incidentie van de samengestelde eindpunten (volledige analyseset)

Werkzaamheidseindpunten	**EVR+ rCNI N = 1022**	**MPA+sCNI N = 1015**	**Verschil (95% BI)**	***P-waarde***	**EVR+ rCNI N = 1022**	**MPA+sCNI N = 1015**	**Verschil (95% BI)**	***P-waarde***
	Maand 12				**Maand 24**			
eGFR <50ml/min/1,73 m^2 of tBPAR#	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (−1,4; 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (−0,3; 8,7)	0,067
tBPAR, verlies van transplantaat of overlijden	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 (−1,6; 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (−4,6; 6,1)	0,782
tBPAR	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (−1,1; 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (−4,4; 5,8)	0,794
Verlies van transplantaat	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (−1,0; 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (−1,1; 2,1)	0,572
Overlijden	20 (2,0)	28 (2,8)	−0,8 (−2,2; 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	−0,5 (−2,7; 1,6)	0,634
Verlies van transplantaat of overlijden	51 (5)	54 (5,4)	−0,3 (−2,3;1,6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (−2,5; 2,6)	0,970
eGFR <50ml/min/1,73 $m^{2\#}$	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (−1,5; 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2; 9,2)	0,040

95% BI en p-waarde om te testen op geen verschil ([EVR+rCNI] − [MPA+sCNI] = 0); eindpunt gemarkeerd met # wordt vergeleken met onbewerkte incidentiecijfers, andere eindpunten worden vergeleken met Kaplan-Meier incidentiecijfers;
tBPAR: behandelde door biopsie bewezen acute afstoting; BI: betrouwbaarheidsinterval; eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; EVR: everolimus; MPA: mycofenolzuur; rCNI: calcineurine-inhibitor met gereduceerde blootstelling; sCNI: calcineurine-inhibitor met standaard blootstelling.

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 corticosteroïden, onderzocht vs. azathioprine (AZA), 1-3 mg/kg/dag. Het primaire eindpunt was een samenstelling van de incidentie van acute afstoting ≥ISHLT-graad 3A, acute afstoting geassocieerd met hemodynamische verwikkelingen, verlies van transplantaat, overlijden of verlies voor follow-up na 6, 12 en 24 maanden. Beide doses Certican waren superieur t.o.v. AZA na 6, 12 en 24 maanden. De incidentie van door biopsie bewezen acute afstoting ≥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 versus controle, p < 0,001 voor 3 mg versus 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 ≥ 0,5 mm in minstens één passend segment van een automatische pullback sequentie), een belangrijke risicofactor voor verlies van transplantaat op lange termijn.

Verhoogd serumcreatinine werd vaker waargenomen bij patiënten die Certican in combinatie met een volledige dosis ciclosporine micro-emulsie gebruikten dan bij AZA-patiënten. Dit effect suggereert dat Certican de ciclosporine-geïnduceerde nefrotoxiciteit verhoogt.

Studie A2411 was een gerandomiseerde, open-label studie gedurende 12 maanden waarbij Certican in combinatie met gereduceerde doses ciclosporine micro-emulsie en corticosteroïden vergeleken werd met mycofenolaat mofetil (MMF) en standaarddoses ciclosporine micro-emulsie en corticosteroïden bij *de novo* harttransplantatiepatiënten. De startdosis van Certican was 1,5 mg/dag en de dosis werd aangepast om de beoogde dalconcentraties voor everolimus in bloed te handhaven tussen 3-8 ng/ml. De startdosis MMF was 1500 mg tweemaal daags. De dosis ciclosporine micro-emulsie werd aangepast aan de volgende beoogde dalconcentraties (ng/ml):

Tabel 12: Beoogde ciclosporine-dalconcentraties per maand

Beoogd ciclosporine C_0	**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

Reële gemeten bloedconcentraties worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Studie A2411: Overzicht van de statistische gegevens betreffende CsA bloedconcentraties* (gemiddelde ± SD)

	Certican-groep (N=91)	**MMF-groep (N=83)**
Bezoek	**C_0**	**C_0**
Dag 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Maand 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Maand 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Maand 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Maand 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Maand 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* dalconcentraties in totaalbloed (C_0)

Veranderingen in de nierfunctie worden weergegeven in tabel 14. Resultaten voor de doeltreffendheid worden weergegeven in tabel 15.

Tabel 14: Studie A2411: Wijzigingen in de creatinineklaring tijdens het onderzoek (patiënten met gekoppelde waarden)

		Geschatte Creatinineklaring (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Aanvang Gemiddelde (± SD)	**Waarde op tijdstip Gemiddelde (± SD)**	**Verschil tussen groepen Gemiddelde (95% BI)**
Maand 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3 (-18,1, 3,4)
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	
Maand 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0 (-13,6, 2,9)
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	
Maand 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8 (-11,2, 7,5)
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	

* omvat patiënten met zowel bij aanvang (baseline) als op de visite een waarde

Tabel 15: Studie A2411: Werkzaamheidsgegevens (incidentie in ITT-populatie)

Doeltreffendheid-eindpunt	Certican n=92	MMF n=84	Verschil in voorkomen van gebeurtenissen Gemiddelde (95% BI)
Na 6 maanden			
Acute afstoting aangetoond door biopsie ≥ ISHLT graad 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Samengestelde falende werkzaamheid*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5, 5,2)
Na 12 maanden			
Acute afstoting aangetoond door biopsie ≥ ISHLT graad 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Samengestelde falende werkzaamheid *	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Overlijden of verlies transplant/hertransplantatie	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Samengestelde falende werkzaamheid: elke van de volgende vormen van acute afstoting ≥ graad 3A, acute afstoting met hemodynamische verwikkeling, verlies van transplant, overlijden of verlies voor opvolging (loss to follow-up).

Studie A2310 is een fase III, multicentrum, gerandomiseerde open-label studie die de werkzaamheid en de veiligheid van twee Certican/gereduceerde dosis ciclosporine regimes vergelijkt met een standaard mycofenolaat mofetil (MMF)/ciclosporine regime gedurende 24 maanden. Het gebruik van inductietherapie was centrumspecifiek, waarbij de opties ofwel geen inductie ofwel inductie met ofwel basiliximab of thymoglobuline waren. Alle patiënten kregen corticosteroïden.

De startdoses in de twee Certicangroepen waren 1,5 mg/dag en 3 mg/dag, vervolgens aangepast om de beoogde dalconcentraties in het bloed van respectievelijk 3-8 ng/ml en 6-12 ng/ml te behouden. De MMF dosis was 3 g/dag. De ciclosporinedoseringen werden aangepast om dezelfde dalconcentraties in het bloed te behouden als in studie A2411. De bloedconcentraties van everolimus en ciclosporine worden weergegeven in tabel 16.

De rekrutering in de experimentele behandelingsarm met de hoogste dosis Certican werd vroegtijdig gestopt omwille van een verhoogd aantal fataliteiten in deze behandelingsgroep, te wijten aan infectie en cardiovasculaire aandoeningen, die voorkwamen binnen de eerste 90 dagen na randomisatie.

Tabel 16: Studie A2310: Gemeten dalconcentraties in het bloed van ciclosporine (CsA) en everolimus

Visite-interval	Certican 1,5 mg/gereduceerde dosis CsA N=279		MMF 3g/std-dosis CsA N=268
	everolimus (C_0 ng/ml)	ciclosporine (C_0 ng/ml)	ciclosporine (C_0 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)

Waarden zijn het gemiddelde ± SD van gemeten waarden met C_0=dalconcentratie

De werkzaamheidresultaten op 12 maanden worden voorgesteld in tabel 17.

Tabel 17: Studie A2310; Incidentie van de werkzaamheidseindpunten per behandelingsgroep (ITT Populatie - 12 Maand-analyse)

Werkzaamheidvariabele	Certican 1,5mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Primair: Samengestelde werkzaamheidfaling	99 (35,1)	91 (33,6)
- Acute afstoting geassocieerd met HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR van ISHLT graad >= 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Dood	22 (7,8)	13 (4,8)
- Verlies van transplant/hertransplant	4 (1,4)	5 (1,8)
- Loss to follow-up	9 (3,2)	10 (3,7)

Samengestelde werkzaamheidfaling: Biopsy Proven Acute Rejection (BPAR) episoden van ISHLT graad ≥ 3A, acute afstoting geassocieerd met Hemodynamisch Compromis (HDC), Verlies van transplant/hertransplant, dood, of loss to follow-up.

De hogere fataliteitsgraad in de Certican-arm in vergelijking met de MMF-arm was voornamelijk het gevolg van een verhoogd aantal fataliteiten van infectie in de eerste drie maanden bij Certicanpatiënten in de subgroep van patiënten die thymoglobuline-inductietherapie kregen. Het onevenwicht in fataliteiten binnen de thymoglobuline-subgroep was duidelijk bij patiënten gehospitaliseerd voorafgaand aan transplantatie en met een steunhart (zie rubriek 4.4).

De nierfunctie gedurende het verloop van studie A2310, geëvalueerd op basis van de berekende glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) met gebruik van de MDRD-formule, duidt op een statistisch significant verschil van 5,5 ml/min/1,73m² (97,5% BI -10,9, -0,2) lager voor de everolimus 1,5 mg groep op maand 12.

Dit verschil werd voornamelijk waargenomen in centra waar de gemiddelde ciclosporineconcentraties vergelijkbaar waren gedurende de studieperiode bij patiënten die Certican kregen en bij patiënten gerandomiseerd in de controlearm. Deze waarneming onderstreept het belang van het verminderen van de ciclosporineconcentraties bij combinatie met everolimus zoals aangegeven in tabel 18 (zie ook rubriek 4.2):

Tabel 18: Beoogde ciclosporine-dalconcentraties per maand

Streefbereik ciclosporine C_0 (ng/ml)	Maand 1	Maand 2	Maanden 3-4	Maanden 5-6	Maanden 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

Bovendien was het verschil voornamelijk aangedreven door een verschil ontwikkeld gedurende de eerste maand post-transplantatie wanneer patiënten nog in een onstabiele hemodynamische situatie zijn, wat mogelijk de analyse van de nierfunctie in de war brengt. Nadien was de afname van de gemiddelde GFR van Maand 1 tot Maand 12 significant kleiner in de everolimusgroep dan in de controlegroep (-6,4 versus -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteïnurie, uitgedrukt als urine-eiwit: creatininewaarden in de urine gemeten in spot urinestalen neigen meer verhoogd te zijn bij patiënten behandeld met Certican. Sub-nefrotische waarden werden waargenomen bij 22% van de patiënten die Certican kregen in vergelijking met patiënten die MMF kregen (8,6%). Nefrotische waarden werden ook gemeld (0,8%), wat staat voor 2 patiënten in elke behandelingsgroep (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen in de groep met everolimus 1,5 mg in studie A2310 komen overeen met de bijwerkingen voorgesteld in tabel 4. Een lager aantal virale infecties werd gemeld bij patiënten behandeld met Certican, wat hoofdzakelijk resulteert uit een lager aantal meldingen van CMV-infectie in vergelijking met MMF (7,2% versus 19,4%).

Levertransplantatie
In de fase III-studie van levertransplantatie bij volwassenen (H2304) werd een behandeling met tacrolimus in een lagere dosering en Certican 1,0 mg tweemaal per dag toegediend waarbij Certican werd gestart ongeveer 4 weken na de transplantatie, vergeleken met tacrolimus in een standaarddosering. De dosering van Certican werd in de groep die werd behandeld met Certican en tacrolimus in lagere dosering aangepast om te komen tot streefdalconcentraties van everolimus van 3-8 ng/ml. De dosering van tacrolimus werd vervolgens aangepast om te komen tot streefdalconcentraties van 3-5 ng/ml gedurende 12 maanden in de groep die werd behandeld met Certican en tacrolimus in lagere dosering.

Slechts 2,6% van de deelnemers aan de H2304-studie waren zwart zodat er in dit onderzoek met betrekking tot deze populatie slechts weinig gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn.

Bij analyse na 12 maanden was de incidentie van het samengestelde eindpunt (behandelde, bioptisch bewezen acute afstoting, verlies van het transplantaat of overlijden) lager in de groep die werd behandeld met Certican + tacrolimus in lagere dosering (6,7%), dan in de tacrolimuscontrolegroep (9,7%) en vergelijkbare resultaten werden geobserveerd op 24 maand (zie tabel 19).

De resultaten van de individuele componenten van het samengestelde eindpunt worden voorgesteld in tabel 20.

Tabel 19: Studie H2304: vergelijking van de Kaplan-Meierincidentie van de primaire werkzaamheidseindpunten tussen de behandelingsgroepen (ITT-populatie - analyse van 12 en 24 maanden)

Statistiek	EVR + gereduceerde TAC n = 245		TAC controle n = 243	
	12 maand	24 maand	12 maand	24 maand
Aantal gevallen van mislukken van de behandeling (behandelde, bioptisch bewezen acute afstoting, verlies van transplantaat en overlijden) van de randomisatie tot maand 24/12	16	24	23	29
KM-raming van de incidentie van mislukken van de behandeling (behandelde, bioptisch bewezen acute afstoting, verlies van transplantaat en overlijden) na 24/12 maanden	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Verschil in KM-ramingen (vs. controle)	-3,0%	2,2%		
97,5% BI van het verschil	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
P-waarde van de Z-test voor (EVR + gereduceerd TAC - controle = 0) (test van geen verschil)	0,230	0,452		
P-waarde van Z-test voor (EVR + gereduceerd TAC - controle ≥ 0.12) (non-inferioriteitstest)	<0,001	<0,001		

Tabel 20: Studie H2304: vergelijking van de secundaire eindpunten van werkzaamheid tussen de behandelingsgroepen (ITT-populatie - analyse na 12 en 24 maanden)

Eindpunten van werkzaamheid	**EVR/gereduceerd TAC N = 245 n (%)**	**TAC controle N = 243 n (%)**	**Verschil in risico (95% BI)**	**p-waarde***
Verlies van transplantaat				
12 maand	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 maand	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
Overlijden				
12 maand	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 maand	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR[1]				
12 maand	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 maand	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR[2]				
12 maand	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 maand	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

1. BPAR = bioptisch bewezen acute afstoting; 2. tBPAR = behandelde, bioptisch bewezen acute afstoting.
* Alle p-waarden zijn voor de tweezijdige test en werden vergeleken op een significantieniveau van 0,05.

Vergelijking tussen de twee behandelingsgroepen van de verandering van de eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m^2] vanaf de dag van randomisatie (dag 30) tot maand 12 en 24 in de ITT-populatie toonde een betere nierfunctie voor Certican + tacrolimus in lagere dosis (zie tabel 21).

Tabel 21: Studie H2304: vergelijking van de eGFR (MDRD4) na 12 maanden tussen de behandelingsgroepen (ITT-populatie - analyse na 12 en 24 maanden)

		Verschil met controle				
Behandeling	N	LS gemiddelde (SE)	LSM gemiddelde (SE)	97,5% BI	p-waarde (1)	p-waarde (2)
EVR + gereduceerd TAC						
12 maand	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 maand	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC controle						
12 maand	243	-10,73 (1,54)				
24 maand	243	-14,60 (1,54)				

Least squares gemiddelden, 97,5% betrouwbaarheidsintervallen en p-waarden zijn afkomstig van een ANCOVA-model met de behandeling en de HCV-toestand als factoren en de initiële eGFR als covariaat.
p-waarde (1): non-inferioriteitstest met NI-marge = - 6 ml/min/1,73 m² bij eenzijdige test met significantieniveau van 0,0125.
p-waarde (2): superioriteitstest bij tweezijdige test met significantieniveau van 0,025.

Een 24 maanden durende, multicenter, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (H2307) werd uitgevoerd bij volwassen ontvangers van levertransplantaten van levende donoren (LDLT) met everolimus in combinatie met gereduceerde tacrolimus (EVR+rTAC) in vergelijking met standaard blootstelling aan tacrolimus (sTAC) om vergelijkbare werkzaamheid aan te tonen zoals gemeten aan de hand van de samengestelde falende werkzaamheid (tBPAR, transplantaatverlies of overlijden) en ten minste vergelijkbare eGFR. De aanbevolen concentratie in volbloed vóór de dalblootstelling van de ochtenddosis (C-0h) (3 tot 8 ng/ml) bleef voor de EVR+rTAC-groep tijdens de studie behouden. Voor de sTAC-groep werd het doelbereik voor tacrolimus van 3 tot 5 ng/ml in combinatie met everolimus gekozen. Deze aanpak werd ondersteund door de 12-maandengegevens van studie H2304. In deze studie was de meerderheid (N = 223, 78,5%) van de patiënten van Aziatische afkomst. 284 patiënten werden gerandomiseerd naar de EVR+rTAC-groep (N = 142) of de sTAC-groep (N = 142). KM-ramingen van de incidentie van voorvallen van primair mislukken van de behandeling (tBPAR, verlies van transplantaat of overlijden) op maand 12 en maand 24 waren vergelijkbaar voor de EVR+rTAC-groep en de sTAC-controlegroep. De eGFR was op maand 12 verbeterd en bleef consistent op peil tot maand 24. De bijwerkingen in de EVR+rTAC-groep in studie H2307 zijn consistent met de veiligheidsresultaten van de sleutelstudies die zijn weergegeven in de rubriek Bijwerkingen.

Pediatrische patiënten
Certican mag niet worden gebruikt bij pediatrische nier- en levertransplantatiepatiënten. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek bij pediatrische harttransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.2).

Certican werd beoordeeld bij pediatrische patiënten die een allogeen niertransplantaat ontvingen (1-18 jaar; n=106) in een 12 maanden durend onderzoek met 24 maanden bijkomende opvolging. In dit, multicenter, gerandomiseerd, open-labelonderzoek met twee parallelle groepen (1:1) werd het gebruik van Certican in combinatie met tacrolimus in lagere dosering en stopzetting van corticosteroïden 6 maanden na transplantatie beoordeeld in vergelijking met mycofenolaatmofetil met tacrolimus in standaarddosering. Na 12 maanden was de werkzaamheid van Certican met tacrolimus in lagere dosering en stopzetting van corticosteroïden vergelijkbaar met die van mycofenolaatmofetil met tacrolimus in standaarddosering (9,6% (5/52) vs. 5,6% (3/54)) voor het primaire samengestelde eindpunt voor werkzaamheidsfalen, namelijk door biopsie bewezen acute afstoting, transplantaatverlies en overlijden. Alle gevallen waren door biopsie bewezen acute afstoting; er waren geen gevallen van overlijden of transplantaatverlies. Na 36 maanden opvolging, was het primair samengesteld eindpunt voor werkzaamheidsfalen vergelijkbaar in beide behandelgroepen, terwijl behandelde door biopsie bewezen acute afstoting optrad bij vijf patiënten in elke groep. Transplantaatverlies werd gemeld bij één patiënt (2,1%) in de groep die Certican met verminderde tacrolimus kreeg, versus twee patiënten (3,8%) in de groep die mycofenolaatmofetil met standaard tacrolimus kreeg. Tijdens het onderzoek werden geen sterfgevallen gemeld.
Extrapolatie van gegevens over het gebruik van Certican bij volwassen niertransplantatiepatiënten naar pediatrische onderzoeksgegevens over Certican en literatuur liet zien dat het samengestelde werkzaamheidseindpunt lager was dan waargenomen bij volwassenen. De nierfunctie, berekend met de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), was vergelijkbaar in beide onderzoeksgroepen.

In totaal werd de onderzoeksbehandeling stopgezet bij 35% (18/52) van de patiënten in de Certicangroep tegenover 17% (9/54) in de controlegroep vanwege bijwerkingen/infecties. De meeste bijwerkingen/infecties die aanleiding vormden tot vroegtijdige stopzetting van studiemedicatie waren eenmalige gevallen die niet werden gemeld bij meer dan één patiënt. In de goep van Certican in combinatie met tacrolimus in lagere dosering werd melding gemaakt van 2 patiënten met post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte en één patiënt met hepatocellulair carcinoom.

Certican met tacrolimus in lagere dosering of ciclosporine werd beoordeeld in een 24 maanden durend, multicenteronderzoek met één arm bij pediatrische ontvangers van een levertransplantaat (1 maand-18 jaar; n=56) die ofwel een heel allogeen levertransplantaat ofwel een technisch gemodificeerd allogeen levertransplantaat van een overleden of levende donor kregen. Falende werkzaamheid werd gedefinieerd als een samengesteld eindpunt (behandelde door biopsie bewezen acute afstoting, verlies van transplantaat of overlijden na 12 maanden). Op 56 patiënten voldeden twee patiënten aan het primaire samengestelde eindpunt voor falende werking of componenten ervan. Er waren geen overlijdens of verlies van transplantaat gedurende 24 maanden behandeling. Een verbetering van de nierfunctie, gemeten aan de hand van de stijging in de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) vanaf randomisatie tot 12 maanden, was 6,3 ml/min/1,73 m². Een verbetering van de nierfunctie werd ook waargenomen op 24 maanden, met een stijging van de gemiddelde eGFR vanaf een initiële waarde van 4,5 ml/min/1,73 m².

Bij pediatrische patiënten die een levertransplantaat ontvingen, werd geen negatieve invloed op de groei of geslachtsrijping waargenomen. Er werden echter drie belangrijke veiligheidsproblemen geïdentificeerd uit de veiligheidsanalyse bij pediatrische levertransplantatiepatiënten in vergelijking met volwassenen en gepubliceerde literatuur: een hoge frequentie van vroegtijdige discontinuering van studiemedicatie, ernstige infecties die leiden tot ziekenhuisopname en PTLD. De incidentiepercentages van posttransplantatielymfoom (PTLD) waren in de leeftijdsgroep van 2 - <18 jaar, en in het bijzonder bij EBV-negatieve kinderen jonger dan 2 jaar, hoger in vergelijking met volwassenen en gepubliceerde literatuur. Op basis van de veiligheidsgegevens ondersteunt het baten/risicoprofiel geen aanbevelingen voor gebruik.

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 consequent met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie
De bloed/plasma-verhouding van everolimus is concentratie-afhankelijk variërend 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 (Vz/F) in “maintenance” niertransplantatiepatiënten, is 342 ± 107 liter.

Biotransformatie
Everolimus is een substraat van CYP3A4 en P-glycoproteïne. Na orale toediening is het de belangrijkste circulerende component in humaan bloed.

Er zijn zes belangrijke metabolieten van everolimus gedetecteerd in humaan bloed waaronder drie monohydroxylmetabolieten, twee producten met een door hydrolyse geopende ring en een fosfatidylcholineconjugaat van everolimus. Die metabolieten werden ook geïdentificeerd in dierspecies die werden gebruikt in toxiciteitsstudies, en waren ongeveer 100-maal minder actief dan everolimus zelf. De moedersubstantie zou dan ook goed zijn voor het grootste gedeelte van de totale farmacologische activiteit van everolimus.

Eliminatie
Na toediening van een enkelvoudige dosis radioactief-gemerkt 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 ± 4,6 en 20,3 ± 8,0 ng/ml en AUC bereikt gemiddelde waarden van 75 ± 31 en 131 ± 59 ng.uur/ml bij respectievelijk 0,75 en 1,5 mg tweemaal daags. Vóór toediening hebben dalconcentraties in het bloed (C_{min}) gemiddelde waarden van 4,1 ± 2,1 en 7,1 ± 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-variatie) en het centrale distributievolume (Vc/F) 110 l (36% inter-patiënten-variatie). Residuele variabiliteit in bloedconcentraties is 31%. De eliminatiehalfwaardetijd is 28 ± 7 uur.

Speciale Populaties
Leverinsufficiëntie
In verhouding tot de AUC van everolimus bij proefpersonen met normale leverfunctie, was de gemiddelde AUC bij 6 patiënten met milde leverfunctiestoornissen (Child-Pugh classificatie A) 1,6 keer hoger; bij twee onafhankelijk bestudeerde groepen van 8 en 9 patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) was de gemiddelde AUC 2,1 keer en 3,3 keer hoger en bij 6 patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh classificatie C) was de gemiddelde AUC 3,6 keer hoger. De gemiddelde halfwaardetijd was 52 uur bij lichte, 59 uur bij matige en 78 uur bij ernstige leverinsufficiëntie. Door de langere halfwaardetijd duurt het langer voor de evenwichtsconcentraties van everolimus worden bereikt.

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

Pediatrische populatie
Veertien pediatrische *de novo* niertransplantatiepatiënten (2 tot 16 jaar) kregen Certican dispergeerbare tabletten aan een startdosis van 0,8 mg/m² (maximum 1,5 mg) tweemaal per dag met ciclosporine voor micro-emulsie. Hun doses werden vervolgens geïndividualiseerd op basis van therapeutische geneesmiddelenmonitoring om de everolimus pre-dosis dalconcentratie ≥3ng/ml te behouden. Bij steady state was de everolimus dalconcentratie 6,2±2,4 ng/ml, C_{max} was 18,2±5,5 ng/ml en AUC was 118±28 ng.uur/ml, wat vergelijkbaar is met volwassenen die Certican krijgen voor vergelijkbare beoogde pre-dosis dalconcentraties. De steady-state CL/F was 7,1±1,7 l/uur/m² en de eliminatiehalfwaardetijd was 30±11 uur bij pediatrische patiënten.

Ouderen
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 zwarte transplantatiepatiënten. Zie rubriek 4.2.

Blootstelling-respons verwantschap
De gemiddelde everolimus dalconcentratie over de eerste 6 maanden post-transplantatie was gerelateerd aan de incidentie van door biopsie bewezen acute afstoting en aan trombocytopenie bij nier- en harttransplantatiepatiënten. (Zie tabel 22). Bij levertransplantatiepatiënten is het verband tussen gemiddelde everolimus dalconcentraties en voorvallen van bioptisch bewezen acute afstoting minder goed gedefinieerd. Hoge everolimus blootstellingen correleren, echter niet met een toename aan bijwerkingen zoals trombocytopenie (zie tabel 22).

Tabel 22: Blootstelling-respons verbanden voor everolimus bij transplantatiepatiënten

Niertransplantatie

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 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%

Harttransplantatie

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 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%

Levertransplantatie

Dalconcentratie (ng/ml)	≤ 3		3-8		≥ 8
Vrijheid van behandelde BPAR	88%		98%		92%
Thrombocytopenie (≤75x10^9/l)	35%		13%		18%

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van everolimus werd beoordeeld bij muizen, ratten, minivarkens, apen en konijnen. De belangrijkste doelorganen waren de mannelijke en vrouwelijke voortplantingssystemen (testiculaire tubulaire degeneratie, verminderde hoeveelheid zaadcellen in de epididymides en atrofie van de baarmoeder) bij verschillende soorten en - alleen bij ratten - de longen (toename alveolaire macrofagen) en de ogen (lenticulair voorste sutuurlijn opaciteit). Kleine veranderingen in de nier werden waargenomen bij de rat (exacerbaties van leeftijdsgerelateerde lipofuscine in het tubulaire epitheel) en de muis (exacerbaties van achterliggende laesies). Er was geen indicatie van niertoxiciteit bij apen of minivarkens.

Spontaan optredende ziektes (chronische myocarditis bij de rat, Coxsackie-virusinfectie in plasma en hart bij apen, coccidia-infestatie van het GI-stelsel bij minivarkens, huidlaesies bij muizen en apen) bleken te verergeren door de behandeling met everolimus. Deze bevindingen werden algemeen waargenomen bij systemische blootstelling aan een concentraties binnen het bereik van de therapeutische blootstelling of daarboven, met uitzondering van de bevindingen bij de rat, die optraden beneden de therapeutische blootstelling als gevolg van de hoge weefseldistributie.

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, wat binnen het bereik van de therapeutische blootstelling ligt, en een achteruitgang van de mannelijke vruchtbaarheid veroorzaakte. 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 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 (bv. 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 doses, overeenkomend met respectievelijk 8,6 en 0,3 maal de geschatte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gebutyleerd hydroxytolueen (E321)
Magnesiumstearaat (E470 B)
Lactose monohydraat
Hypromellose type 2910
Crospovidone type A
Lactose anhydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

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 blisterverpakking.
Verpakkingen met 50 / 60 / 100 / 250 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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 NV/SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

Certican 0,25 mg tabletten: BE266445
Certican 0,5 mg tabletten: BE266481
Certican 0,75 mg tabletten: BE266472

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2004
Datum van laatste verlenging: 29 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2026

Datum van goedkeuring FAGG : 07/2026