

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Certican 0,25 mg tablety
Certican 0,75 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje everolimus 0,25/0,75 mg.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 2/7 mg monohydrátu laktózy a 51/112 mg bezvodnej laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety sú biele až žltkavé, mramorované, okrúhle, ploché so zrezanými hranami.

0,25 mg (o priemere 6 mm): vyrazené označenie „C“ na jednej a „NVR“ na druhej strane.

0,75 mg (o priemere 8,5 mm): vyrazené označenie „CL“ na jednej a „NVR“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantácia obličky a srdca

Certican je indikovaný na profylaxiu rejekcie orgánu u dospelých pacientov s nízkym až stredne vysokým imunologickým rizikom po alogénnej transplantácii obličky alebo srdca. Pri transplantácii obličky a srdca sa má Certican používať v kombinácii s cyklosporínom v mikroemulzii a kortikosteroidmi.

Transplantácia pečene

Certican je indikovaný na profylaxiu rejekcie orgánu u dospelých pacientov po transplantácii pečene. Pri transplantácii pečene sa má Certican používať v kombinácii s takrolimom a kortikosteroidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Certicanom majú začať a viesť len lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou po transplantácii orgánov a ktorí majú prístup k monitorovaniu koncentrácie everolimu v plnej krvi.

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Ako začiatkový dávkovací režim sa všeobecne u pacientov po transplantácii obličky a srdca odporúča súbežne s cyklosporínom 0,75 mg dvakrát denne, ktoré sa podajú čo najskôr po transplantácii.

Pri transplantácii pečene sa odporúča súbežne s takrolimom dávkovanie 1,0 mg dvakrát denne, úvodná dávka má byť podaná približne 4 týždne po transplantácii.

U pacientov, ktorí dostávajú Certican, môže byť potrebné upraviť dávkovanie v závislosti od dosiahnutých koncentrácií v krvi, znášanlivosti, individuálnej odpovede, zmeny súčasne podávaných liekov a klinickej situácie. Dávku možno upravovať v 4 – 5-dňových intervaloch (pozri *Terapeutické monitorovanie liečiva*).

Osobitné populácie *Černošskí pacienti*

Incidencia epizód akútnej rejekcie potvrdených biopsiou bola významne vyššia u černošských pacientov s transplantovanou obličkou v porovnaní s pacientmi inej rasy. Obmedzené informácie naznačujú, že u černošských pacientov môže byť potrebná vyššia dávka Certicanu na dosiahnutie podobnej účinnosti ako u pacientov inej rasy (pozri časť 5.2). V súčasnosti sú údaje o účinnosti a bezpečnosti príliš obmedzené, aby umožnili osobitné odporúčania pre použitie everolimu u černošských pacientov.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov po transplantácii obličky a transplantácii pečene sa Certican nemá používať. Bezpečnosť a účinnosť Certicanu u pediatrických pacientov po transplantácii srdca nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Starší pacienti (≥65 rokov)

Klinické skúsenosti u pacientov vo veku >65 sú obmedzené. Hoci údaje sú obmedzené, nie sú zjavné rozdiely vo farmakokinetike everolimu u pacientov vo veku ≥65-70 rokov (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Nevyžaduje sa úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi sa majú dôsledne monitorovať u pacientov so zhoršenou funkciou pečene. U pacientov s miernym poškodením pečene (A podľa Childa-Pugha) sa má dávka znížiť približne na dve tretiny normálnej dávky, u pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene (B podľa Childa-Pugha) sa má dávka znížiť na polovicu normálnej dávky, u pacientov s ťažkým poškodením pečene (C podľa Childa-Pugha) sa má dávka znížiť na tretinu normálnej dávky. Ďalšie titrovanie dávky má byť založené na terapeutickom monitorovaní liečiva (pozri časť 5.2). Znížené dávky zaokrúhlené na najbližšiu silu lieku sú uvedené v tabuľke nižšie:

Tabuľka 1 Zníženie dávky Certicanu u pacientov s poškodenou funkciou pečene

	Normálna funkcia pečene	Mierne poškodenie funkcie pečene (Child-Pugh A)	Stredne ťažké poškodenie funkcie pečene (Child-Pugh B)	Ťažké poškodenie funkcie pečene (Child-Pugh C)
Transplantácia obličky a srdca	0,75 mg 2x denne	0,5 mg 2x denne	0,5 mg 2x denne	0,25 mg 2x denne
Transplantácia pečene	1 mg 2x denne	0,75 mg 2x denne	0,5 mg 2x denne	0,5 mg 2x denne

Terapeutické monitorovanie liečiva

Pri sledovaní nízkych koncentrácií cyklosporínu a takrolimu sa odporúčajú analytické metódy so zodpovedajúcou výkonnosťou.

Certican má úzky terapeutický index, ktorý môže vyžadovať úpravu dávkovania na udržanie liečebnej odpovede. Pri everolime sa odporúča rutinné monitorovanie terapeutickú koncentrácie liečiva v plnej krvi. Podľa analýzy expozície-účinnosti a expozície-bezpečnosti pacienti dosahujúci v plnej krvi minimálne koncentrácie everolimu $\geq 3,0$ ng/ml majú nižšiu incidenciu akútnej rejeckie potvrdennej biopsiou po transplantácii obličky, srdca a pečene v porovnaní s pacientmi, ktorých minimálne koncentrácie sú nižšie ako 3,0 ng/ml. Odporúčaná horná hranica terapeutického rozmedzia je 8 ng/ml. Expozícia vyššia ako 12 ng/ml sa nesledovala. Tieto odporúčané rozmedzia everolimu sú stanovené chromatografickou metódou.

Monitorovanie koncentrácií everolimu v krvi je zvlášť dôležité u pacientov s poškodením funkcie pečene, pri súčasnom podávaní silných induktorov a inhibítorov CYP3A4, pri zmene liekovej formy a/alebo pri výraznom znížení dávkovania cyklosporínu (pozri časť 4.5). Koncentrácie everolimu môžu byť o niečo nižšie po podaní dispergovateľných tabliet.

Optimálne sa má pri úprave dávkovania Certicanu vychádzať z minimálnych koncentrácií stanovených >4-5 dní po predchádzajúcej zmene dávkovania. Cyklosporín interaguje s everolimom, a tak môže poklesnúť koncentrácia everolimu, ak sa expozícia cyklosporínu výrazne zníži (t.j. minimálna koncentrácia <50 ng/ml).

Pokiaľ možno, u pacientov s poškodenou funkciou pečene sa majú minimálne koncentrácie pohybovať v hornej časti expozičného rozsahu 3-8 ng/ml.

Po začatí liečby alebo po úprave dávkovania, sa monitoring musí vykonať každých 4 až 5 dní, až pokiaľ dve po sebe nasledujúce merania minimálnych koncentrácií preukážu stabilnú koncentráciu everolimu, pretože u pacientov s poškodenou funkciou pečene dochádza kvôli predĺženému eliminačnému polčasu k oneskorenému dosiahnutiu rovnovážneho stavu (pozri časť 4.4 a 5.2). Úprava dávky musí byť založená na stabilných minimálnych hladinách everolimu.

Odporúčania pre dávkovanie cyklosporínu pri transplantácii obličky:

Certican sa nemá dlhodobo používať spolu s plnými dávkami cyklosporínu. Zníženie expozície cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky liečených Certicanom zlepšuje funkciu obličky. Na základe skúseností získaných v štúdií A2309 sa má so znižovaním expozície cyklosporínu začať ihneď po transplantácii s nasledujúcimi odporúčanými rozmedziami minimálnych koncentrácií v plnej krvi:

Tabuľka 2 Transplantácia obličky: odporúčané cieľové rozmedzia minimálnych koncentrácií cyklosporínu v krvi

Cieľová C_0 (ng/ml) cyklosporínu	1. mesiac	2.-3. mesiac	4.-5. mesiac	6.-12. mesiac
Skupiny Certicanu	100-200	75-150	50-100	25-50

(Stanovené koncentrácie C_0 a C_2 sú uvedené v časti 5.1).

Pred znížením dávky cyklosporínu je potrebné sa uistiť, že rovnovážne minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi sú rovné alebo vyššie ako 3 ng/ml.

O podávaní Certicanu pri minimálnych koncentráciách cyklosporínu nižších ako 50 ng/ml alebo hladinách C₂ nižších ako 350 ng/ml v udržiavacej fáze sú obmedzené údaje. Ak pacient netoleruje zníženie expozície cyklosporínu, má sa prehodnotiť pokračovanie užívania Certicanu.

Odporúčania pre dávkovanie cyklosporínu pri transplantácii srdca

U pacientov po transplantácii srdca sa má v udržiavacej fáze znížiť ich dávka cyklosporínu podľa tolerancie, aby sa zlepšila funkcia obličiek. Ak je zhoršovanie funkcie obličiek progresívne alebo ak je vypočítaný klírens kreatinínu <60 ml/min, režim liečby sa má upraviť. U pacientov po transplantácii srdca môže byť dávka cyklosporínu založená na minimálnych koncentráciách cyklosporínu v krvi. Skúsenosti so zníženými koncentraciami cyklosporínu v krvi, pozri časť 5.1.

Pri transplantácii srdca sú obmedzené údaje o podávaní Certicanu pri minimálnych koncentráciách cyklosporínu 50-100 ng/ml po 12 mesiacoch.

Pred znížením dávky cyklosporínu je potrebné sa uistiť, že rovnovážne minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi sú rovné alebo vyššie ako 3 ng/ml.

Odporúčania pre dávkovanie takrolimu pri transplantácii pečene

Aby sa minimalizovala obličková toxicita vyvolaná kalcineurínom, má sa u pacientov po transplantácii pečene znížiť expozícia takrolimu. Dávka takrolimu má byť znížená na základe minimálnych koncentrácií takrolimu v krvi (C₀) približne po 3 týždňoch od zahájenia spoločného dávkovania s Certicanom, s cieľom dosiahnuť hladiny 3-5 ng/ml. V kontrolovanom klinickom skúšaní bolo úplné vysadenie takrolimu spojené so zvýšeným rizikom akútnej rejeckie.

Certican s plnou dávkou takrolimu nebol v kontrolovaných klinických skúšaní hodnotený.

Spôsob podávania

Certican je určený len na perorálne užívanie.

Denná dávka Certicanu sa má vždy podávať perorálne, rozdelená na dve čiastkové dávky, vždy buď s jedlom, alebo bez jedla (pozri časť 5.2) a v rovnakom čase, ako cyklosporín v mikroemulzii alebo takrolimus (pozri *Terapeutické monitorovanie liečiva*).

Tablety Certicanu sa majú prehĺtať celé a zapíjať pohárom vody, pred užitím sa nemajú drviť. Pre pacientov, ktorí nemôžu prehĺtať celé tablety, sú dostupné aj dispergovateľné tablety Certican.

4.3 Kontraindikácie

Certican je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na everolimus, sirolimus alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vedenie liečby imunosupresie

Certican sa podával v klinických skúšaní súčasne s cyklosporínom v mikroemulzii, basiliximabom alebo takrolimom a kortikosteroidmi. Certican v kombinácii s inými ako uvedenými imunosupresívami sa v dostatočnej miere neskúmal.

Certican sa v dostatočnej miere nesledoval u pacientov s vysokým imunologickým rizikom.

Kombinácia s tymoglobulínovou indukciou

Absolútna obozretnosť sa odporúča pri indukcii tymoglobulínom (králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom) a liečebnom režime Certican/cyklosporín/steroidy. V klinickom skúšaní sa u podskupiny pacientov prijímajúcich srdcový transplantát (štúdia A2310, pozri časť 5.1), ktorým bola podaná indukčná liečba králičím imunoglobulínom proti ľudským tymocytom, pozorovala v prvých troch mesiacoch po transplantácii zvýšená incidencia závažných infekcií vrátane fatálnych infekcií.

Závažné a oportúnne infekcie

U pacientov liečených imunosupresívami, vrátane liečby Certicanom, je zvýšené riziko vzniku oportúnnych infekcií (bakteriálnych, plesňových, vírusových a protozoálnych). Medzi tieto ochorenia patrí nefropatia vyvolaná BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) vyvolaná JC vírusom. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným stavom až fatálnemu koncu, čo lekár musí vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze imunokompromitovaných pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a neurologickými symptómami. U pacientov liečených Certicanom boli hlásené fatálne infekcie a sepsa (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach s Certicanom bola odporúčaná po transplantácii profylaktická antimikrobiálna liečba proti pneumónii vyvolanej *Pneumocystis jirovecii (carinii)* a proti cytomegalovírusu (CMV), najmä u pacientov so zvýšením rizikom oportúnnych infekcií.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodenou funkciou pečene sa odporúča dôsledné monitorovanie minimálnych koncentrácií everolimu v plnej krvi (C₀) a úprava dávky everolimu (pozri časť 4.2).

Po začatí liečby alebo úprave dávky sa musí až do dosiahnutia stabilného stavu vykonávať terapeutické monitorovanie everolimu z dôvodu predĺženého eliminačného polčasu everolimu u pacientov s poškodenou funkciou pečene (pozri časť 5.2).

Interakcia s perorálnymi substrátmi CYP3A4

Pri podávaní Certicanu v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4, ktoré majú úzky terapeutický index, je pre možné liekové interakcie potrebná opatrnosť. Ak sa Certican podáva s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4, ktoré majú úzky terapeutický index (napr. pimozid, terfenadín, astemizol, cisaprid, chinidín alebo alkaloidové deriváty ergotu), pacient musí byť monitorovaný pre nežiaduce účinky popísané v informácii o lieku perorálne podávaného CYP3A4 substrátu (pozri časť 4.5).

Interakcia so silnými inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P (PgP)

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv glykoproteínu P (PgP) (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, ritonavir) môže zvýšiť koncentráciu everolimu v krvi a neodporúča sa, pokiaľ prínos neprevyšuje riziko. Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4 a/alebo PgP (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín) sa neodporúča, pokiaľ prínos neprevyšuje riziko. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu induktorov alebo inhibítorov CYP3A4 a/alebo PgP, odporúča sa monitorovať minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta počas ich súbežného podávania s everolimom a po ich vysadení. Môže byť potrebná úprava dávky everolimu (pozri časť 4.5).

Lymfómy a iné malignity

U pacientov, ktorí dostávajú režim imunosupresívnych liekov vrátane Certicanu, je zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože (pozri časť 4.8). Absolútne riziko zjavne súvisí skôr s trvaním a intenzitou imunosupresie, ako s použitím určitého lieku. Pacientov je potrebné pravidelne vyšetřovať na neoplazmy kože a poučiť ich, aby minimalizovali expozíciu UV žiareniu a slnečnému svetlu a používali primerané ochranné prostriedky proti slnečnému žiareniu.

Hyperlipidémia

Použitie Certicanu s cyklosporínom v mikroemulzii alebo s takrolimom u pacientov po transplantácii sa spájalo so zvýšením sérového cholesterolu a triacylglycerolov, ktoré si môže vyžadovať liečbu. Pacientov, ktorí dostávajú Certican, treba vyšetřovať na hyperlipidémiu a ak je to potrebné, liečiť ich hypolipidemikami a primerane upraviť ich stravu (pozri časť 4.5). Pomer rizika a prínosu treba uvážiť u pacientov s potvrdenou hyperlipidémiou pred začatím imunosupresívneho režimu, ktorého súčasťou je Certican. Podobne sa má prehodnotiť pomer rizika a prínosu pokračovania v liečbe Certicanom u pacientov s ťažkou refraktérnou hyperlipidémiou.

Pacientov, ktorým sa podáva inhibítor HMG-CoA-reduktázy a/alebo fibrát, je potrebné sledovať na možný vznik rabdomyolýzy a iných nežiaducich účinkov, ako sú opísané v súhrne charakteristických vlastností daného lieku(ov) (pozri časť 4.5).

Angioedém

Certican sa dával do súvislosti so vznikom angioedému. Vo väčšine hlásených prípadov pacienti súbežne dostávali inhibítory ACE.

Everolimus a renálna dysfunkcia vyvolaná inhibítormi kalcineurínu

Pri transplantácii obličky a srdca zvyšuje Certican s plnou dávkou cyklosporínu riziko poruchy funkcie obličiek. V kombinácii s Certicanom sa vyžaduje použitie znížených dávok cyklosporínu, aby sa zabránilo poruche funkcie obličiek. Primeraná úprava imunosupresívneho režimu, zvlášť zníženie dávky cyklosporínu, sa má uvážiť u pacientov so zvýšenými hladinami kreatinínu v sére.

V štúdiu transplantácie pečene nebolo pri Certicane v kombinácii so zníženými dávkami takrolimu v porovnaní so štandardnými dávkami takrolimu bez Certicanu pozorované zhoršenie funkcie obličiek. Pravidelné monitorovanie funkcie obličiek sa odporúča u všetkých pacientov. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom podávaní iných liekov so známym škodlivým účinkom na funkciu obličiek.

Proteinúria

Použitie Certicanu s inhibítormi kalcineurínu u príjemcov transplantátu obličky sa dávalo do súvislosti so zvýšenou proteinúriou. Riziko a zvyšuje s vyššími koncentraciami everolimu v krvi.

U pacientov po transplantácii obličky s miernou proteinúriou počas udržiavacej imunosupresívnej liečby zahŕňajúcej inhibítor kalcineurínu (CNI) sa vyskytli správy o zhoršujúcej sa proteinúrii, keď sa CNI nahradil Certicanom. Po vysadení Certicanu a opätovnom začatí liečby CNI sa pozorovala reverzibilita. Bezpečnosť a účinnosť zmeny liečby z CNI na Certican u takýchto pacientov sa nestanovili.

Pacientov, ktorí dostávajú Certican, je potrebné monitorovať pre proteinúriu.

Trombóza obličkového štetu

Zvýšené riziko trombózy obličkových tepien a žíl, ktorá spôsobila stratu štetu, sa zaznamenalo väčšinou počas prvých 30 dní po transplantácii.

Komplikácie hojenia rany

Certican, tak ako aj iné inhibítory mTOR, môže zhoršiť hojenie zvýšením výskytu potransplantačných komplikácií, napr. dehiscencie rany, hromadenia tekutiny a infekcie rany, ktoré si môžu vyžadovať ďalší chirurgický zákrok. Lymfokéla je najčastejšie hlásenou takouto udalosťou u prijímateľov transplantovanej obličky a vyskytuje sa častejšie u pacientov s vyšším indexom telesnej hmotnosti. Výskyt perikardového a pleurálneho výpotku je zvýšený u prijímateľov transplantovaného srdca a výskyt prietrže v jazve je zvýšený u prijímateľov transplantovanej pečene.

Trombotická mikroangiopatia/Trombotická trombocytopenická purpura/Hemolytický uremický syndróm

Súbežné podanie Certicanu s inhibítormi kalcineurínu (CNI) môže zvýšiť riziko hemolytického uremického syndrómu/trombotickej trombocytopenickej purpury/trombotickej mikroangiopatie vyvolanej CNI.

Vakcinácie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na vakcináciu. Počas liečby imunosupresívami vrátane everolimu môže byť vakcinácia menej účinná. Použitiu živých vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Intersticiálna pľúcna choroba/Neinfekčná pneumonitída

Diagnóza intersticiálnej pľúcnej choroby (ILD) sa má vziať do úvahy u pacientov, u ktorých sú prítomné symptómy poukazujúce na infekčný zápal pľúc, ktorí však nereagujú na antibiotickú liečbu a u ktorých sa príslušnými vyšetreniami vylúčili infekčné, nádorové a iné, s liekom nesúvisiace príčiny. Pri Certicane sa zaznamenali prípady ILD, ktorá vo všeobecnosti zmizla po prerušení podávania lieku a pri liečbe glukokortikoidmi alebo bez nej. Vyskytli sa však aj fatálne prípady (pozri časť 4.8).

Novovzniknutý diabetes mellitus

Zistilo sa, že Certican po transplantácii zvyšuje riziko novovzniknutého diabetes mellitus. U pacientov liečených Certicanom sa majú dôsledne monitorovať koncentrácie glukózy v krvi.

Neplodnosť u mužov

V literatúre sú správy o reverzibilnej azoospermii a oligospermii u pacientov liečených inhibítormi mTOR. Keďže predklinické toxikologické štúdie ukázali, že everolimus môže znížiť spermatogézu, neplodnosť u mužov sa musí vziať do úvahy ako potenciálne riziko dlhodobej liečby Certicanom.

Riziko intolerancie pomocných látok

Tablety Certican obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Everolimus sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4 v pečeni a do istej miery v črevnej stene a je substrátom pumpy na odliv mnohých liečiv, glykoproteínu P (PgP). Preto absorpciu a následnú elimináciu systémovo absorbovaného everolimu môžu ovplyvniť mnohé liečivá, ktoré vplývajú na CYP3A4 a/alebo glykoproteín P. Súčasná liečba silnými inhibítormi a induktormi 3A4 sa neodporúča. Inhibítory glykoproteínu P môžu znižovať odliv everolimu z črevných buniek a zvyšovať koncentrácie everolimu v krvi. Everolimus je *in vitro* kompetitívnym inhibítormi CYP3A4 a zmiešaným inhibítormi CYP2D6. Všetky štúdie interakcií *in vivo* sa vykonali bez súčasne podávaného cyklosporínu.

Tabuľka 3 Účinok iných liečiv na everolimus

Liečivo podľa interakcie	Interakcia – zmena AUC/C _{max} everolimu Priemerný geometrický pomer (pozorované rozmedzie)	Odporúčania pre súčasné podávanie
Účinné inhibítory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-násobné (rozmedzie 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-násobné (rozmedzie 2,6-7,0)	Súčasná liečba s účinnými inhibítormi CYP3A4/PgP sa neodporúča, pokiaľ prínos nepreváži riziko.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nesledovalo sa. Očakáva sa veľké zvýšenie koncentrácie everolimu.	
Telitromycín, klaritromycín		
Nefazodón		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Stredne silné inibítory CYP3A4/PgP		
Erytromycín	AUC ↑4,4-násobné (rozmedzie 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-násobné (rozmedzie 0,9-3,5)	Pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4/PgP a po ich vysadení je potrebné monitorovať minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi. Postupujte opatrne, keď sa nemožno vyhnúť súčasnému podávaniu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 alebo inhibítormi PgP. Pozorne sledujte vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku everolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).
Imatinib	AUC ↑3,7-násobné C _{max} ↑2,2-násobné	
Verapamil	AUC ↑3,5-násobné (rozmedzie 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-násobné (rozmedzie 1,3-3,8)	
Cyklosporín perorálne	AUC ↑2,7-násobné (rozmedzie 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-násobné (rozmedzie 1,3-2,6)	
Kanabidiol (inhibítor PgP)	AUC ↑2,5 násobné C _{max} ↑2,5-násobné	
Flukonazol	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Diltiazem, nikardipín		

Dronedarón	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Grapefruitová šťava alebo iné jedlo ovplyvňujúce P3A4/PgP	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinnok sa značne líši).	Kombinácii je potrebné sa vyhnúť.
Účinné a stredne silné induktory CYP3A4		
Rifampicín	AUC ↓63 % (rozmedzie 0-80 %) C _{max} ↓58 % (rozmedzie 10-70 %)	Súčasná liečba s účinnými induktormi CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ prínos nepreváži riziko.
Rifabutín	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Karbamazepín	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Fenytoín	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Fenobarbital	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	Minimálne koncentrácie everolimu v krvi sa musia monitorovať zakaždým pri spoločnom podávaní induktorov CYP3A4 a po jeho ukončení.
Efavirenz, nevirapín	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nesledovalo sa. Očakáva sa veľké zníženie expozície.	Prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa počas liečby everolimom nemajú používať.

Liečivá, ktorých plazmatickú koncentráciu môže meniť everolimus:

Oktreotid

Spoločné podávanie everolimu (10 mg denne) a depotného oktreotidu zvýšilo C_{min} oktreotidu v priemernom geometrickom pomere (everolimus/placebo) 1,47-násobne.

Cyklosporín

Certican mal malý klinický vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky a srdca, ktorí dostávali cyklosporín v mikroemulzii.

Atorvastatín (substrát CYP3A4) a pravastatín (substrát PgP)

Podanie jednorazovej dávky Certicanu buď s atorvastatínom, alebo pravastatínom zdravým jedincom neovplyvnilo v klinicky významnej miere farmakokinetiku atorvastatínu, pravastatínu a everolimu,

ako aj celkovú bioreaktivitu HMG-CoA-reduktázy v plazme. Tieto výsledky však nemožno extrapolovať na iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy.

Pacientov je potrebné sledovať na vznik rabdomyolýzy a iných nežiaducich udalostí, ako sú opísané v súhrne charakteristických vlastností lieku inhibítorov HMG-CoA-reduktázy.

Perorálne substráty CYP3A4

Vzhľadom na výsledky *in vitro* je nepravdepodobná inhibícia PgP, CYP3A4 a CYP2D6 systémovými koncentráciami, ktoré sa dosiahnu po perorálnych denných dávkach 10 mg. Inhibíciu CYP3A4 a PgP v čreve však nemožno vylúčiť. Interakčná štúdia u zdravých dobrovoľníkov preukázala, že súčasné podanie perorálnej dávky midazolamu, senzitívneho CYP3A4 substrátu, s everolimom malo za následok 25 % zvýšenie C_{max} midazolamu a 30 % zvýšenie AUC midazolamu. To pravdepodobne vyplýva z inhibičného účinku everolimu na črevný CYP3A4. Everolimus tak môže mať vplyv na biologickú dostupnosť perorálne podávaných substrátov CYP3A4. Klinicky relevantný účinok na expozíciu systémovo podávaných substrátov CYP3A4 sa však neočakáva. Ak sa everolimus podáva spolu s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4, ktoré majú úzky terapeutický index (napr. pimozid, terfenadín, astemizol, cisaprid, chinidín alebo alkaloidové deriváty ergotu), pacient musí byť monitorovaný pre nežiaduce účinky popísané v informácii o lieku perorálne podávaného CYP3A4 substrátu.

Vakcinácia

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na vakcináciu a vakcinácia môže byť počas liečby Certicanom menej účinná. Použitie živých vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Certicanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu vrátane embryo- a fetotoxicity (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Certican sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ potenciálny prínos nie je väčší ako potenciálne riziko pre plod. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť používanie spoľahlivých metód antikoncepcie počas užívania Certicanu a až 8 týždňov po ukončení liečby.

Dojčenie

Nie je známe, či sa everolimus vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách everolimus a/alebo jeho metabolity ľahko prestupovali do mlieka dojčiacich potkanov. Preto ženy užívajúce Certican nemajú dojčiť.

Fertilita

V literatúre sa zaznamenali hlásenia o reverzibilnej azoospermii a oligospermii u pacientov liečených inhibítormi mTOR (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.3). Potenciál everolimu spôsobiť neplodnosť u mužov a žien nie je známy, pozorovala sa však neplodnosť u mužov a sekundárna amenorea.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Certican nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a) Zhrnutie profilu bezpečnosti

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedených nižšie sú odvodené z analýzy 12-mesačnej incidencie udalostí hlásených v multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaní skúmajúcich Certican v kombinácii s inhibítormi kalcineurínu (CNI) a kortikosteroidmi u dospelých príjemcov transplantátu. Okrem dvoch štúdií (pri transplantácii obličky) zahŕňali všetky štúdie rameno so štandardnou CNI liečbou bez Certicanu. Certican v kombinácii s cyklosporínom bol skúmaný v piatich štúdiách s prijímateľmi transplantovanej obličky s celkovo 2 497 pacientmi (vrátane dvoch štúdií, ktoré nemali kontrolnú skupinu bez Certicanu) a v troch štúdiách s prijímateľmi transplantovaného srdca s celkovo 1531 pacientmi (populácia so zámerom liečby, pozri časť 5.1).

Certican v kombinácii s takrolimom bol skúmaný v jednej štúdií s celkovo 719 prijímateľmi transplantovanej pečene (populácia so zámerom liečby, pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce účinky sú: infekcie, anémia, hyperlipidémia, novovzniknutý diabetes melitus, insomnia, bolesť hlavy, hypertenzia, kašeľ, zápcha, nauzea, periférny edém, zhoršené hojenie (vrátane pleurálneho a perikardiálneho výpotku).

Výskyt nežiaducich udalostí môže závisieť od imunosupresívneho režimu (t.j. stupňa a dĺžka trvania). V skúšaní s kombináciou Certicanu s cyklosporínom sa zvýšenia kreatinínu v sére pozorovali častejšie u pacientov, ktorým sa podával Certican v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii, ako u kontrolnej skupiny pacientov. Celková incidencia nežiaducich udalostí bola nižšia pri zníženej dávke cyklosporínu v mikroemulzii (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil Certicanu pri podávaní so zníženou dávkou cyklosporínu bol podobný, ako sa opísal v 3 pilotných klinických skúšaní, v ktorých sa podávala plná dávka cyklosporínu, okrem zvýšenia kreatinínu, ktoré bolo menej časté, a priemeru a mediánu hodnôt sérového kreatinínu, ktoré boli nižšie ako v klinických skúšaní fázy III.

b) Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Tabuľka 4 obsahuje nežiaduce reakcie na liek možno alebo pravdepodobne súvisiace s Certicanom, pozorované v klinických skúšaní fázy III. Pokiaľ nie je uvedené inak, tieto poruchy sa zistili so zvýšenou incidenciou v štúdiách fázy III, porovnávajúcich pacientov liečených Certicanom s pacientmi so štandardnou liečbou bez Certicanu, alebo bola incidencia rovnaká v prípade, že udalosť je známym nežiaducim účinkom komparátora MPA v skúšaní s transplantáciou obličky alebo srdca (pozri časť 5.1). Pokiaľ nie je uvedené inak, profil nežiaducich účinkov je relatívne podobný pri všetkých indikáciách. Tabuľka je zostavená podľa štandardných orgánových tried MedDRA.

Nežiaduce udalosti sú zoradené podľa frekvencií, ktoré sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$).

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie na liek možno alebo pravdepodobne súvisiace s Certicanom

Orgánový systém	Incidencia	Nežiaduca reakcia
-----------------	------------	-------------------

Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie (vírusové, bakteriálne, hubové) infekcie horných dýchacích ciest, infekcie dolných dýchacích ciest a pľúc (vrátane pneumónie) ¹ , infekcie močovej sústavy ²
	Časté	Sepsa, infekcia rany
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Malígne a nešpecifikované tumory, malígne a nešpecifikované kožné neoplazmy
	Menej časté	Lymfómy/post-transplantačné lymfoproliferatívne poruchy (PTLD)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Leukopénia, anémia/erytropénia, trombocytopenia ¹
	Časté	Pancytopenia, trombotické mikroangiopatie (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury/hemolytického uremického syndrómu)
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Mužský hypogonadizmus (zníženie testosterónu, zvýšenie FSH a LH)
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hyperlipidémia (cholesterol a triacylglyceroly), novovzniknutý diabetes mellitus, hypokaliémia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Nespavosť, úzkosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Perikardový výpotok ³
	Časté	Tachykardia
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia, venózne tromboembolické príhody
	Časté	Lymfokéla ⁴ , epistaxa, renálna trombóza štetu
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Pleurálny výpotok ¹ , kašeľ ¹ , dyspnoe ¹
	Menej časté	Intersticiálna pľúcna choroba ⁵
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie
	Časté	Pankreatitída, stomatitída/ulcerácia ústnej dutiny, orofaryngeálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Neinfekčná hepatitída, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Angioedém ⁶ , akné, exantém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia, atralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria ² , nekróza obličkových tubulov ⁷
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté Menej časté	Erektálna dysfunkcia, porucha menštruácie (vrátane amenorey a a menorágie) Ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Časté	Periférny edém, bolesť, zhoršené hojenie, pyrexia Prietrž v jazve
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Odchýlky testov funkcie pečene ⁸

¹ časté pri transplantácii obličky a pečene

² časté pri transplantácii srdca a pečene

³ pri transplantácii srdca

⁴ pri transplantácii obličky a srdca

⁵ Frekvencia podľa vyhľadávania pre intersticiálnu chorobu pľúc v klinických skúšaníach metódou SMQ. Tento rozsiahly prieskum zahŕňal aj prípady spôsobené príbuznými udalosťami, napr. infekciami. Uvedená frekvencia je určená medicínskym zhodnotením známych prípadov.

⁶ prevažne u pacientov, ktorí súčasne dostávali inhibítory ACE

⁷ pri transplantácii obličky

⁸ zvýšenie γ -GT, AST, ALT

c) Popis vybraných nežiaducich reakcií

Keďže predklinické toxikologické štúdie ukázali, že everolimus môže znížiť spermatogézu, neplodnosť u mužov sa musí vziať do úvahy ako potenciálne riziko dlhodobej liečby Certicanom. V literatúre sú správy o reverzibilnej azoospermii a oligospermii u pacientov liečených inhibítormi mTOR.

V kontrolovaných klinických skúšaníach, v ktorých sa aspoň 1 rok celkovo sledovalo 3256 pacientov užívajúcich Certican v kombinácii s inými imunosupresívami, malignity vznikli u celkovo 3,1 %, pričom malignity kože sa vyvinuli u 1,0 % a lymfóm alebo lymfoproliferatívne poruchy sa vyvinuli u 0,60 % pacientov.

Prípady intersticiálnej pľúcnej choroby zahŕňajúcej zápal pľúcneho parenchýmu (pneumonitídu) a/alebo fibrózu neinfekčnej etiológie, niektoré smrteľné, sa vyskytli u pacientov, ktorí dostávali rapamycín a jeho deriváty vrátane Certicanu. Ochorenie väčšinou zmizne po vysadení Certicanu a/alebo pridaní glukokortikoidov. Vyskytli sa však aj fatálne prípady.

d) Nežiaduce reakcie na liek zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek sú odvodené zo spontánnych hlásení a prípadov z literatúry po uvedení Certicanu na trh. Keďže tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu, ktorá sa preto uvádza ako neznáma. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa tried orgánových systémov konvencie MedDRA. V rámci každej triedy sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie na liek zo spontánnych hlásení a prípadov z literatúry

(frekvencia neznáma)

Orgánový systém	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáma	Deficiencia železa
Poruchy ciev	Neznáma	Leukocytoklasticka vaskulitída, Lymfedém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáma	Pulmonárna alveolárna proteinóza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáma	Erythroderma

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje u detí a dospelých sú založené na 36-mesačných údajoch u pacientov po transplantácii obličky a 24-mesačných údajoch u pacientov po transplantácii pečene (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách na zvieratách everolimus preukázal nízku akútnu toxicitu. Letalita a závažné toxické príznaky sa nepozorovali po jednorazovej perorálnej dávke 2 000 mg/kg (limitný test) ani u myší, ani u potkanov.

Ohlásené skúsenosti s predávkovaním u ľudí sú veľmi obmedzené, vyskytol sa jeden prípad náhodného požitia 1,5 mg everolimu 2-ročným dieťaťom, u ktorého sa nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti. Jednorazové dávky až do 25 mg sa podali pacientom po transplantácii s prijateľnou akútnou znášanlivosťou.

Všeobecné podporné opatrenia sa majú zaviesť vo všetkých prípadoch predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA18.

Mechanizmus účinku

Everolimus, inhibítor signálu proliferácie, bráni rejekcii aloštep v modeloch alotransplantácie u hlodavcov a nie ľudských primátov. Jeho imunosupresívny účinok sa zakladá na inhibícii proliferácie a tým klonovej expanzie T buniek aktivovaných antigénom, ktorú stimulujú interleukíny špecifické pre T bunky, napr. interleukín-2 a interleukín-15. Everolimus inhibuje vnútrobunkovú

signálnu dráhu, ktorú spúšťa naviazanie sa týchto rastových faktorov T buniek na ich príslušné receptory, a ktorá normálne vedie k proliferácii buniek. Blokovanie tohto signálu everolimom má za následok zastavenie bunkového cyklu v štádiu buniek G₁.

Na molekulej úrovni everolimus tvorí komplex s cytoplazmovým proteínom FKBP-12. V prítomnosti everolimu je inhibovaná fosforylácia kinázy p70 S6, stimulovaná rastovými faktormi. Pretože fosforyláciu kinázy p70 S6 kontroluje FRAP (označovaný tiež m-TOR), toto zistenie naznačuje, že komplex everolimus-FKBP-12 sa viaže na FRAP a tak zasahuje do jeho funkcie. FRAP je kľúčový regulačný proteín, ktorý ovláda metabolizmus, rast a proliferáciu buniek; zablokovanie funkcie FRAP tak vysvetľuje zastavenie bunkového cyklu vyvolané everolimom.

Everolimus má teda iný mechanizmus účinku ako cyklosporín. V predklinických modeloch alotransplantácie bola kombinácia everolimu a cyklosporínu účinnejšia ako každá látka samotná.

Účinok everolimu sa neobmedzuje na T bunky. Inhibuje proliferáciu hematopoetických ako aj nehematopoetických buniek stimulovaných rastovými faktormi vo všeobecnosti, napr. buniek hladkého svalstva ciev. Proliferácia buniek hladkého svalstva ciev stimulovaná rastovými faktormi, ktorú spúšťa poškodenie endotelových buniek a ktorá vedie k tvorbe neointimy, zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze chronickej rejeckie. Predklinické štúdie everolimu ukázali inhibíciu tvorby neointimy v alotransplantačnom modeli aorty potkana.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Transplantácia obličky

Pevné dávky Certicanu 1,5 mg/deň a 3 mg/deň v kombinácii so štandardnými dávkami cyklosporínu v mikroemulzii a kortikosteroidov sa sledovali v dvoch klinických skúšaniach fázy III pri *de novo* transplantácii obličky u dospelých pacientov (B201 a B251). Ako komparátor sa použil mykofenolátmofetil (MMF) v dávke 1 g dvakrát denne. Spoločné primárne súhrnné koncové ukazovatele boli zlyhanie účinnosti (akútna rejeckia potvrdená biopsiou, strata štetu, smrť alebo nemožnosť ďalšieho sledovania) po 6 mesiacoch, a strata štetu, smrť alebo nemožnosť ďalšieho sledovania po 12 mesiacoch. Certican v týchto klinických skúšaniach nebol celkovo horší ako MMF. V klinickom skúšaní B201 bola po 6 mesiacoch incidencia akútnej rejeckie potvrdenej biopsiou v skupine Certicanu 1,5 mg/deň 21,6 %, Certicanu 3 mg/deň 18,2 % a MMF 23,5 %. V klinickom skúšaní B251 bola incidencia v skupine Certicanu 1,5 mg/deň 17,1 %, Certicanu 3 mg/deň 20,1 % a MMF 23,5 %.

Znížená funkcia aloštetu a zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovali častejšie u jedincov, ktorí užívali Certican v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii, ako u pacientov užívajúcich MMF. Tento účinok naznačuje, že Certican zvyšuje nefrotoxicitu cyklosporínu. Analýza farmakodynamiky vzhľadom na koncentráciu liečiva a ukázala, že funkcia obličiek sa nezhoršila pri zníženej expozícii cyklosporínu, zatiaľ čo účinnosť sa zachovala, pokiaľ sa minimálna koncentrácia everolimu v krvi udržala nad 3 ng/ml. Tento predpoklad sa následne potvrdil v dvoch ďalších štúdiách fázy III (A2306 a A2307, s 237 a 256 zaradenými pacientmi), ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť Certicanu 1,5 mg a 3 mg denne (začiatkové dávkovanie, neskôr dávkovanie založené na cieľovej minimálnej koncentrácii ≥ 3 ng/ml) v kombinácii so zníženou expozíciou cyklosporínu. V oboch štúdiách sa zachovala funkcia obličiek bez ohrozenia účinnosti. V týchto štúdiách však nebola na porovnanie skupina bez Certicanu.

Ukončilo sa A2309, multicentrické randomizované otvorené kontrolované klinické skúšanie fázy III, v ktorom 833 *de novo* príjemcov obličkového transplantátu bolo randomizovaných na jeden z dvoch režimov Certicanu, ktoré sa líšili dávkovaním a ktoré sa kombinovali so zníženou dávkou

cyklosporínu alebo so štandardným režimom mykofenolátu sodného (MPA) + cyklosporínu pri liečbe trvajúcej 12 mesiacov. Všetci pacienti dostali úvodnú liečbu basiliximabom pred transplantáciou a na 4. deň po transplantácii. Steroidy sa podávali po transplantácii podľa potreby.

Začiatkové dávkovanie v dvoch skupinách Certicanu bolo 1,5 mg/deň a 3 mg/deň, podávané v dvoch rozdelených dávkach, následne upravené od 5. dňa na udržanie cieľových minimálnych koncentrácií everolimu v krvi 3-8 ng/ml a 6-12 ng/ml. Dávkovanie mykofenolátu sodného bolo 1,44 g/deň. Dávkovanie cyklosporínu sa upravilo na udržanie cieľových rozmedzí minimálnych koncentrácií v krvi, uvedených v Tabuľke 6. Skutočne stanovené hodnoty koncentrácií everolimu a cyklosporínu v krvi (C₀ a C₂) sú uvedené v Tabuľke 7.

Hoci režim Certicanu s vyšším dávkovaním bol rovnako účinný ako režim s nižším dávkovaním, celková bezpečnosť bola horšia, preto sa režim vyššieho dávkovania neodporúča.

Odporúča sa režim s nižším dávkovaním Certicanu (pozri časť 4.2).

Tabuľka 6 Štúdia A2309: Cieľové rozmedzia minimálnej koncentrácie cyklosporínu v krvi

Cieľová C ₀ (ng/ml) cyklosporínu	1. mes	2.-3. mes	4.-5. mes	6.-12. mes
Skupiny Certicanu	100-200	75-150	50-100	25-50
Skupina MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabuľka 7 Štúdia A2309: Stanovené minimálne koncentrácie cyklosporínu a everolimu v krvi

Minimálne koncentrácie (ng/ml)	Skupiny Certicanu (nízka dávka cyklosporínu)				MPA (štandardná dávka cyklosporínu)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂
Cyklosporín						
7. deň	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
1. mesiac	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
3. mesiac	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
6. mesiac	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
9. mesiac	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
12. mesiac	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Cieľová C ₀ 3-8)		(Cieľová C ₀ 6-12)			
7. deň	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
1. mesiac	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
3. mesiac	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
6. mesiac	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
9. mesiac	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
12. mesiac	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Čísla sú priemer ± SD stanovených hodnôt pre C₀ = minimálna koncentrácia, C₂ = hodnota 2 hodiny po podaní.

Primárny parameter účinnosti bola súhrnná premenná zlyhania (akútna rejekcia potvrdená biopsiou, strata štepu, smrť alebo nedostupnosť pre ďalšie sledovanie). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 8.

Tabuľka 8 Štúdia A2309: Súhrnné a jednotlivé parametre účinnosti v 6. a 12. mesiaci (incidencia v populácii ITT)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6. mes	12. mes	6. mes	12. mes	6. mes	12. mes
Súhrnný parameter (1 ^o kritérium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Rozdiel % (<i>Certican</i> - <i>MPA</i>) 95 % IS	0,4 % (-6,2; 6,9)	1,1 % (-6,1; 8,3)	-1,9 % (-8,3; 4,4)	-2,7 % (-9,7; 4,3)	-	-
Jednotlivé parametre (2 ^o kritériá)						
Liečená BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Strata štepu	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Smrť	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Nedostupnosť pre ďalšie sledovanie	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombinované parametre (2 ^o kritériá)						
Strata štepu / Smrť	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Strata štepu / Smrť / Nedostupnosť pre ďalšie sledovanie	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

mes = mesiac, 1^o = primárny, 2^o = sekundárny, IS = interval spoľahlivosti, hranica noninferiority bola 10 %

Súhrnný parameter: akútna rejeckcia potvrdená biopsiou (BPAR), strata štepu, smrť alebo nedostupnosť pre ďalšie sledovanie

Zmeny funkcie obličiek, ako ukázala rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) vyrátaná pomocou vzorca MDRD, sú uvedené v Tabuľke 9.

Proteinúria sa hodnotila pri plánovaných návštevách pomocou kvapkovej analýzy bielkoviny v moči/kreatinínu (pozri Tabuľku 10). Účinok koncentrácie sa preukázal ako súvislosť medzi hladinami proteinúrie a minimálnymi koncentraciami everolimu, najmä pri hodnotách C_{min} vyšších 8 ng/ml.

Nežiaduce udalosti hlásené častejšie pri odporúčanom režime (nižšieho dávkovania) Certicanu ako v kontrolnej skupine MPA boli zahrnuté v tabuľke 4. Nižšia frekvencia vírusových infekcií sa zaznamenala u pacientov liečených Certicanom, čo bolo hlavne dôsledkom nižších počtov hlásených infekcií CMV (0,7 % oproti 5,95 %) a infekcií vírusom BK (1,5 % oproti 4,8 %).

Tabuľka 9 Štúdia A2309: Funkcia obličiek (GFR vyrátaná pomocou MDRD) v 12. mesiaci (populácia ITT)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
Priemerná GFR v 12. mesiaci (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Rozdiel priemeru (everolimus - MPA) 95 % IS	2,37 (-1,7; 6,4)	-0,89 (-5,0; 3,2)	- -

Pripočítanie chýbajúcich hodnôt GFR v 12. mesiaci: strata štepu = 0; smrť alebo nedostupnosť pre ďalšie sledovanie funkcie obličiek = LOCF1 (metóda posunutia posledného pozorovania 1: koniec liečby (do 12. mesiaca)).

MDRD: úprava diéty pri chorobe obličiek

Tabuľka 10 Štúdia A2309: Pomer bielkoviny v moči ku kreatinínu

	Liečba	Kategória proteinúrie (mg/mmol)			
		normál %(n) (<3,39)	mierna %(n) (3,39-<33,9)	subnefrotická %(n) (33,9-<339)	nefrotická %(n) (>339)
12. mesiac (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: Parameter liečby (hodnota v 12. mesiaci alebo posunuté posledné pozorovanie)

V 24-mesačnom, randomizovanom, multicentrickom, otvorenom, klinickom skúšaní s dvomi ramenami (A2433) bolo zaradených 2 037 dospelých príjemcov transplantátu s nízkym imunologickým rizikom do 24 hodín po transplantácii obličky, ktorí dostali buď everolimus a zníženú dávku CNI (EVR+rCNI) alebo MPA a štandardnú expozíciu CNI (MPA+sCNI). V skupine s EVR+rCNI bola začiatočná dávka everolimu 3 mg/deň podávaná ako 1,5 mg dvakrát denne (pri podávaní s takrolimom) alebo 1,5 mg/deň podávaná ako 0,75 mg dvakrát denne (pri podávaní s cyklosporínom). Miery incidencie pre všetky koncové ukazovatele účinnosti v 12. a 24. mesiaci sú zhrnuté v Tabuľke 11. Zistenia týkajúce sa bezpečnosti sú v súlade so známymi bezpečnostnými profilmi everolimu, MPA, cyklosporínu a takrolimu. Výskyt vírusových infekcií ako napr. infekcie CMV a BK vírusom bol 28 (2,8 %) a 59 (5,8 %) v uvedenom poradí v skupine EVR+rCNI a 137 (13,5 %) a 104 (10,3 %) v uvedenom poradí v skupine MPA+sCNI.

Tabuľka 11 Štúdia A2433: Porovnanie skupín liečby podľa miery incidencie súhrnných koncových ukazovateľov (úplný analyzovaný súbor)

Ukazovatele účinnosti	EVR+ rCNI N = 1022	MPA+ sCNI N = 1015	Rozdiel (95 % IS)	p-hod- nota	EVR+ rCNI N = 1022	MPA+ sCNI N = 1015	Rozdiel (95 % IS)	p- hod- nota
	12. mesiac				24. mesiac			
eGFR < 50ml/min/ 1,73m ² alebo 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, strata štetu alebo smrť	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
Strata štetu	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
Smrť	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
Strata štetu alebo smrť	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/ 1,73m 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 % interval spoľahlivosti a p-hodnota na otestovanie žiadneho rozdielu ([EVR+rCNI] – [MPA+sCNI] = 0); koncový ukazovateľ s označením # sa porovnal s nespracovanými údajmi miery incidence, ďalšie koncové ukazovatele sa porovnali podľa Kaplan-Meierovej miery incidence. tBPAR: liečená, biopsiou potvrdená akútna rejeckia; IS: interval spoľahlivosti; eGFR odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie; EVR: everolimus; MPA: kyselina mykofenolová; rCNI: znížená expozícia inhibítorom kalcineurínu; sCNI: štandardná expozícia inhibítorom kalcineurínu

Transplantácia srdca

V klinickom skúšaní fázy III pri transplantácii srdca (B253) sa sledoval Certican 1,5 mg/deň aj 3 mg/deň v kombinácii so štandardnými dávkami cyklosporínu v mikroemulzii a kortikosteroidov v porovnaní s azatioprínom (AZA) 1-3 mg/kg/deň. Primárny koncový ukazovateľ bol súhrn incidence akútnej rejeckie ≥ISHLT stupňa 3A, akútnej rejeckie spojenej s hemodynamickým zhoršením, straty štetu, smrti pacienta alebo nemožnosti ďalšieho sledovania po 6, 12 a 24 mesiacoch. Obidve dávky Certicanu boli lepšie ako AZA po 6, 12 a 24 mesiacoch. Incidencia akútnej rejeckie ≥ISHLT stupňa 3A potvrdennej biopsiou po 6 mesiacoch bola 27,8 % v skupine 1,5 mg/deň, 19 % v skupine 3 mg/deň a 41,6 % v skupine AZA (p = 0,003 pri 1,5 mg oproti kontrole, <0,001 pri 3 mg oproti kontrole).

Podľa údajov z ultrazvukového intravaskulárneho vyšetrenia koronárnej artérie, získaných v podskupine populácie v klinickom skúšaní, boli obidve dávky Certicanu štatisticky významne účinnejšie ako AZA v prevencii vaskulopatie aloštetu (definované ako zvýšenie maximálnej hrúbky

intimy $\geq 0,5$ mm oproti východiskovej hodnote v najmenej jednej zodpovedajúcej vrstve automatizovanej spätnej sekvencie), čo je dôležitý rizikový faktor pre dlhodobú stratu štetu.

Zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovalo častejšie u jedincov, ktorí užívali Certican v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii, ako u pacientov užívajúcich AZA. Tieto výsledky ukázali, že Certican zvyšuje nefrotoxicitu vyvolanú cyklosporínom.

Klinické skúšanie A2411 bola randomizovaná, otvorená štúdia trvajúca 12 mesiacov, v ktorej sa porovnával Certican v kombinácii so zníženými dávkami cyklosporínu v mikroemulzii a kortikosteroidmi s mykofenolátmofetilom (MMF) a štandardnými dávkami cyklosporínu v mikroemulzii a kortikosteroidov u pacientov po *de novo* transplantácii srdca. Liečba Certicanom sa začala dávkou 1,5 mg/deň a dávka sa upravovala, aby sa cieľové minimálne koncentrácie everolimu v krvi udržali na 3-8 ng/ml. Podávanie MMF sa začalo dávkou 1 500 mg dvakrát denne. Dávky cyklosporínu v mikroemulzii sa upravovali, aby sa dosiahli nasledujúce minimálne koncentrácie (ng/ml):

Tabuľka 12 Cieľové minimálne koncentrácie cyklosporínu podľa mesiaca

Cieľová C_0 cyklosporínu	1. mesiac	2. mesiac	3.-4. mesiac	5.-6. mesiac	7.-12. mesiac
Skupina Certicanu	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Skupina MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Skutočné koncentrácie stanovené v krvi sú uvedené v Tabuľke 13.

Tabuľka 13 Štúdia A2411: Súhrnná štatistika koncentrácií CsA v krvi* (priemerná hodnota \pm SD)

	Skupina Certicanu (N=91)	Skupina MMF (N=83)
Návšteva	C_0	C_0
4. deň	154 \pm 71 n=79	155 \pm 96 n=74
1. mesiac	245 \pm 99 n=76	308 \pm 96 n=71
3. mesiac	199 \pm 96 n=70	256 \pm 73 n=70
6. mesiac	157 \pm 61 n=73	219 \pm 83 n=67
9. mesiac	133 \pm 67 n=72	187 \pm 58 n=64
12. mesiac	110 \pm 50 n=68	180 \pm 55 n=64

*: minimálne koncentrácie v plnej krvi (C_0)

Zmeny funkcie obličiek sú uvedené v Tabuľke 14. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 15.

Tabuľka 14 Štúdia A2411: Zmeny klírensu kreatinínu počas klinického skúšania (pacienti so spárovanými hodnotami)

		Odhadovaný klírens kreatinínu (podľa Cockcrofta-Gaulta)* ml/min		
		Východisková hodnota Priemerná hodnota (± SD)	Hodnota v čase Priemerná hodnota (± SD)	Rozdiel medzi skupinami Priemerná hodnota (95 % IS)
1. mesiac	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)	
6. mesiac	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)	
12. mesiac	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)	

* zahŕňa pacientov s východiskovými hodnotami aj hodnotami v čase návštevy

Tabuľka 15 Štúdia A2411: Výskyt udalostí súvisiacich s účinnosťou (incidencia v populácii ITT)

Parameter účinnosti	Certican n=92	MMF n=84	Rozdiel vo výskyte udalostí Priemerná hodnota (95 % IS)
Po 6 mesiacoch			
Akútna rejekcia potvrdená biopsiou ≥ ISHLT stupňa 3A	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Súhrnné zlyhanie účinnosti *	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5; 5,2)
Po 12 mesiacoch			
Akútna rejekcia potvrdená biopsiou ≥ ISHLT stupňa 3A	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Súhrnné zlyhanie účinnosti *	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Smrť alebo strata štepu /opakovaná transplantácia	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

* Súhrnné zlyhanie účinnosti: niektorá z nasledujúcich udalostí – akútna rejekcia ≥ stupeň 3A, akútna rejekcia s ohrozením hemodynamiky, strata štepu, smrť alebo nedostupnosť pre ďalšie sledovanie.

Klinické skúšanie A2310 bola multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy III porovnávajúca dva liečebné režimy Certican/znížená dávka cyklosporínu oproti štandardnému režimu mykofenolát mofetil (MMF)/cyklosporín po dobu 24 mesiacov. Použitie indukčnej liečby bolo špecifické podľa centra (bez indukcie alebo basiliximab alebo tymoglobulín). Všetci pacienti užívali kortikosteroidy.

Počiatkové dávky v skupinách s Certicanom boli 1,5 a 3 mg/deň a boli upravené podľa cieľových minimálnych koncentrácií everolimu v krvi (3-8 ng/ml resp. 6-12 ng/ml). Dávka mykofenolát mofetilu

bola 3 g/deň. Cyklosporín bol podávaný tak, aby sa dosiahli rovnaké minimálne koncentrácie v krvi ako v štúdiu A2411. Koncentrácie everolimu a cyklosporínu v krvi sú uvedené v tabuľke 16.

Nábor do experimentálneho liečebného ramena s vyššími dávkami Certicanu bol predčasne ukončený pre zvýšený výskyt úmrtí a infekcií a kardiovaskulárnych porúch, ktoré sa vyskytli počas prvých 90 dní po randomizácii.

Tabuľka 16 Štúdia A2310: Namerané minimálne koncentrácie cyklosporínu (CsA) a everolimu v krvi

Deň návštevy	Certican 1,5mg/znížená dávka CsA N=279		MMF 3g/stand. dávka CsA N=268
	everolimus (C ₀ ng/ml)	cyklosporín (C ₀ ng/ml)	cyklosporín (C ₀ ng/ml)
4. deň	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
1. mesiac	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
3. mesiac	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
6. mesiac	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
9. mesiac	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
12. mesiac	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Hodnoty predstavujú priemer (smerodajná odchýlka) nameraných minimálnych koncentrácií C₀

Výsledky pre účinnosť v 12. mesiaci sú uvedené v tabuľke 17.

Tabuľka 17 Štúdia A2310: Pomer incidencií pre koncové ukazovatele účinnosti podľa skupiny liečby (populácia so zámerom liečby - 12 mesačná analýza)

	Certican 1,5mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Koncové ukazovatele účinnosti		
Primárne: združené zlyhanie účinnosti	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR spojená s HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR podľa ISHLT stupňa \geq 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Smrť	22 (7,8)	13 (4,8)
- Strata štepu/re-transplantácia	4 (1,4)	5 (1,8)
- Nemožnosť ďalšieho sledovania	9 (3,2)	10 (3,7)

Združené zlyhanie účinnosti: akútna rejekcia potvrdená biopsiou (BPAR) podľa stupňa ISHLT \geq 3A, akútna rejekcia (AR) spojená s hemodynamickým kompromisom (HDC), strata štepu/re-transplantácia, smrť alebo nemožnosť ďalej sledovať.

Vyššia miera úmrtí v ramene s Certicanom v porovnaní s ramenom s mykofenolát mofetilom bola najmä následkom zvýšenej miery úmrtí na infekciu počas prvých troch mesiacov u pacientov liečených Certicanom s indukčnou tymoglobulínovou indukciou. Nepomer úmrtí v podskupine s

tymoglobulínom bol zrejmy najmä u pacientov hospitalizovaných pred transplantáciou a s ľavým ventrikulárnym pomocným systémom (LVAD) (pozri časť 4.4).

V priebehu skúšania A2310 bola v 12. mesiaci funkcia obličiek, hodnotená podľa vypočítaného stupňa glomerulárnej filtrácie s použitím vzorca MDRD, o 5,5 ml/min/1.73m² (97,5 % IS -10,9, -0,2) nižšia v skupine s dávkou 1,5 mg everolimu.

Tento rozdiel bol pozorovaný najmä v centrách, kde boli priemerné koncentrácie cyklosporínu podobné počas celého trvania štúdie u pacientov užívajúcich Certican a u pacientov zaradených do kontrolného ramena. Toto zistenie vyzdvihuje dôležitosť znižovania koncentrácie cyklosporínu, keď sa kombinuje s everolimom, tak ako je uvedené v tabuľke 18 (pozri tiež časť 4.2):

Tabuľka 18 Cieľové minimálne koncentrácie cyklosporínu podľa mesiaca

Cieľové hodnoty cyklosporínu pre C ₀	1. mesiac	2. mesiac	3-4. mesiac	5-6. mesiac	7-12. mesiac
Skupina s Certicanom	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Skupina s MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Navyše, rozdiel je daný odlišnosťami rozvinutým počas prvého mesiaca po transplantácii, kedy sú pacienti stále v nestabilnom hemodynamickom stave, čo môže byť zavádzajúci faktor pri analýze renálnych funkcií. Následne je medzi prvým až dvanástym mesiacom pokles v priemernom stupni glomerulárnej filtrácie signifikantne nižší v skupine s everolimom než v kontrolnej skupine (-6,4 vs -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteínúria, vyjadrená ako bielkoviny v moči: hladiny kreatinínu merané v jednotlivých vzorkách moču zvykli byť vyššie u skupiny pacientov liečených Certicanom. Sub-nefrotické hladiny boli pozorované u 22 % pacientov na Certicane oproti 8,6 % pacientov na mykofenolát mofetile. Zaznamenané boli aj nefrotické hladiny (0,8 %), čo predstavovalo 2 pacientov v každom liečebnom ramene (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie v skupine s 1,5 mg everolimu v štúdiu A2310 sú v súlade nežiaducimi účinkami uvedenými v tabuľke 4. Nižšia miera vírusových infekcií bola zaznamenaná u pacientov liečených Certicanom, ako následok nižšej miery CMV infekcií v porovnaní s MMF (7,2 % vs 19,4 %).

Transplantácia pečene

V klinickom skúšaní fázy III u dospelých príjemcov transplantátu (H2304) sa skúmalo podávanie znížených dávok takrolimu a Certicanu 1,0 mg dvakrát denne u pacientov liečených Certicanom od 4 týždňa po transplantácii oproti štandardnému dávkovaniu takrolimu. Dávka Certicanu sa upravovala tak, aby sa v ramene s Certicanom v kombinácii so zníženou dávkou takrolimu udržali cieľové minimálne koncentrácie everolimu v krvi v rozmedzí 3-8 ng/ml. V tomto ramene sa dávky takrolimu následne upravili tak, aby sa dosiahli minimálne koncentrácie v rozmedzí 3-5 ng/ml počas 12 mesiacov.

Iba 2,6 % účastníkov skúšania H2304 boli černosi, toto skúšanie tak poskytuje iba obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti v tejto populácii (pozri časť 4.2).

Po 12-mesačnej analýze bola incidencia združeného koncového ukazovateľa (tBPAR, strata štetu alebo smrť) nižšia v ramene s Certicanom v kombinácii so zníženou dávkou takrolimu (6,7 %) oproti kontrolnému ramenu s takrolimom (9,7 %). Zhodné výsledky boli pozorované aj po 24 mesiacoch

(pozri tabuľku 19). Výsledky pre jednotlivé komponenty združeného koncového ukazovateľa sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 19 Štúdia H2304: Porovnanie skupín liečby podľa Kaplan-Meierovej incidencie primárnych koncových ukazovateľov účinnosti (populácia ITT – 12 a 24 mesačná analýza)

Štatistika	Everolimus+znížená dávka takrolimu N=245		Takrolimus (kontrolná skupina) N=243	
	12.mesiac	24.mesiac	12.mesiac	24.mesiac
Združený počet zlyhaní účinnosti (tBPAR, strata štepu alebo smrť) od randomizácie do 12./24. mesiaca	16	24	23	29
Odhad podľa Kaplan-Meiera pre incidenciu združeného zlyhania účinnosti (tBPAR*, strata štepu alebo smrť) v 24./12.mesiaci	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
Rozdiel v odhade podľa Kaplan-Meiera (oproti kontrole)	-3,0 %	2,2 %		
97,5 % IS pre rozdiel	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
P-hodnota Z-test (Everolimus+znížená dávka takrolimu - kontrola = 0) (test ekvivalentnosti)	0,230	0,452		
P- hodnota * Z-test (Everolimus+znížená dávka takrolimu – kontrola \geq 0,12) (test non-inferiority)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = liečená, biopsiou potvrdená akútna rejekcia (treated biopsy proven acute rejection)

Tabuľka 20 Štúdia H2304: Porovnanie skupín liečby podľa incidencie sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia – 12 a 24 mesačná analýza)

Koncové ukazovatele účinnosti	Everolimus+znížená dávka takrolimu N=245 n (%)	Takrolimus (Kontrolná skupina) N=243 n (%)	Riziko rozdielu. (95 % IS)	P-hodnota*
Strata štepu				
12. mesiac	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24. mesiac	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2; 4,7)	0,661
Smrť				
12. mesiac	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24. mesiac	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR ¹				
12. mesiac	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24. mesiac	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2 % (-13,5; -0,9)	0,010
tBPAR ²				
12. mesiac	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24. mesiac	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = biopsiou potvrdená akútna rejekcia; 2. tBPAR = liečená, biopsiou potvrdená akútna rejekcia

*Všetky p-hodnoty sú pre dvojstranný testu a boli porovnané na 0,05 hladinu významnosti.

Porovnanie medzi skupinami pre rozdiely v eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] od randomizácie (deň 30) po 12. a 24. mesiac preukázali lepšiu funkciu obličiek v ramene s Certicanom v kombinácii so zníženou dávkou takrolimu (pozri tabuľku 21).

Tabuľka 21 Štúdia H2304: Porovnanie skupín liečby pre eGFR (MDRD 4) v 12.mesiaci (ITT populácia – 12. a 24. mesačná analýza)

Rozdiel oproti kontrole						
Liečba	N	Priemer LS (SE)	Medziskupinový rozdiel LS (SE)	97,5 % IS	P-hodnota(1)	P-hodnota(2)
Everolimus+znížená dávka takrolimu						
12. mesiac	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
24. mesiac	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
Takrolimus (Kontrolná skupina)						
12. mesiac	243	-10,73 (1,54)				
24. mesiac	243	-14,60 (1,54)				

Priemer najmenších štvorcov (LS), 97,5 % interval spoľahlivosti a p-hodnoty sú odvodené z modelu ANCOVA zahŕňajúceho liečbu a HCV ako faktory a východiskové hodnoty eGFR ako kovariant.

P-hodnota (1): test non-inferiority s hranicou = -6 ml/min/1,73m², pri jednostrannej hladine 0,0125.

P-hodnota (2): test superiority pri dvojstrannej hladine 0,025.

24 mesačné, multicentrické, otvorené, randomizované, kontrolované klinické skúšanie (H2307) s everolimom v kombinácii so zníženou dávkou takrolimu (EVR+rTAC) v porovnaní so štandardnou expozíciou takrolimu (sTAC) sa uskutočnilo u príjemcov transplantátu pečene od živých darcov (living donor liver transplant, LDLT) s cieľom preukázať porovnateľnú účinnosť meranú súhrnným zlyhaním účinnosti (tBPAR, strata štepu alebo smrť) a prinajmenšom porovnateľnú eGFR. Odporúčaná koncentrácia v plnej krvi pred rannou dávkou (C-0h) pri minimálnej expozícii (3 až 8 ng/ml) v ramene s EVR + rTAC bola počas skúšania zachovaná. V ramene s sTAC bolo zvolené cieľové rozpätie takrolimu 3 až 5 ng/ml v kombinácii s everolimom Tento postup podporili 12 mesačné údaje z klinického skúšania H2304. V tomto skúšaní bola väčšina pacientov (N=223; 78,5 %) ázijského pôvodu. 284 pacientov bolo zaradených do skupiny EVR + rTAC (N=142) alebo do skupiny sTAC (N=142). Odhad podľa Kaplan-Meiera pre incidenciu združeného zlyhania účinnosti (tBPAR, strata štepu alebo smrť) v 12 a 24. mesiaci bol v kontrolných ramenách s EVR + rTAC a sTAC porovnateľný. eGFR sa zlepšila v 12.mesiaci a konzistentne sa udržala až do 24. mesiaca. Nežiaduce účinky v skupine s EVR + rTAC v skúšaní H2307 sú v súlade s údajmi o bezpečnosti z pivotných skúšaní, uvedených v časti „Nežiaduce účinky“.

Pediatriká populácia

U pediatrických pacientov po transplantácii obličky a transplantácii pečene sa Certican nemá používať. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pediatrickými pacientami po transplantácii srdca. (pozri časť 4.2).

Certican bol hodnotený u pediatrických príjemcov aloštepú (vo veku 1-18 rokov; n=106) v 12-mesačnom klinickom skúšaní s 24 mesačným sledovaním. Toto multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie v dvoch paralelných skupinách (1:1) hodnotilo použitie Certicanu

v kombinácii so zníženou dávkou takrolimu a vysadením kortikosteroidov v porovnaní s mykofenolátmofetilom a štandardnou dávkou takrolimu 6 mesiacov po transplantácii. Po 12 mesiacoch bola účinnosť Certicanu so zníženou dávkou takrolimu a vysadenými kortikosteroidmi porovnateľná s mykofenolátmofetilom so štandardnou dávkou takrolimu [9,6 % (5/52) oproti 5,6 % (3/54)] v primárnom súhrnnom koncovom ukazovateli zlyhania účinnosti (CEF) BPAR, strata štepu a smrť. Z udalostí sa zaznamenala BPAR, strata štepu a smrť sa nezaznamenali. V 36 mesačnom následnom sledovaní bol primárny koncový ukazovateľ CEF podobný v oboch liečených skupinách, počas liečby bol BPAR zaznamenaný u piatich pacientov v každej skupine. Strata štepu sa zaznamenala u jedného pacienta (2,1 %) v skupine, ktorej bol podávaný Certican so zníženou dávkou takrolimu v porovnaní s dvoma pacientami (3,8 %) v skupine s mykofenolátmofetilom a štandardnou dávkou takrolimu. Počas skúšania sa nezaznamenali úmrtia. Extrapolácia údajov z transplantácie obličiek u dospelých pacientov s Certicanom, údajov z pediatrického skúšania s Certicanom a z literatúry ukázala, že primárny súhrnný koncový ukazovateľ účinnosti bol nižší, než ako sa pozoroval u dospelých pacientov. Funkcia obličiek vypočítaná odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) bola porovnateľná u oboch sledovaných skupín.

Spolu bolo zo skúšanej liečby stiahnutých 35 % (18/52) pacientov v skupine s Certicanom oproti 17 % (9/54) v kontrolnej skupine z dôvodu nežiaducich udalostí/infekcií. Vo väčšine nežiaducich udalostí/infekcií, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu podávania skúšobnej liečby sa jednalo o jedinečný výskyt udalostí, ktoré neboli hlásené u viac ako jedného pacienta. U dvoch pacientov v skupine s Certicanom so zníženou dávkou takrolimu sa zaznamenalo posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie a u jedného pacienta hepatocelulárny karcinóm.

U pediatrických príjemcov transplantátu pečene (vo veku 1 mesiac – 18 rokov, n=56) prijímajúcich aloštep normálnej veľkosti pečene, alebo technicky modifikovaný aloštep pečene od zosnulého alebo živého darcu, sa porovnával Certican v skupine so zníženým takrolimom alebo cyklosporínom v 24-mesačnom, multicentrickom skúšaní s jedným ramenom. Zlyhanie účinnosti bolo definované ako súhrnný koncový ukazovateľ (tBPAR, strata štepu, alebo smrť počas 12 mesiacov). Z 56 pacientov dvaja pacienti spĺňali primárny súhrnný koncový ukazovateľ zlyhanie účinnosti, alebo niektorý z jeho komponentov. Počas 24 mesiacov liečby nedošlo k úmrtiu alebo k strate štepu. Zlepšenie funkcie obličiek, merané nárastom priemernej odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) od randomizácie po dobu 12-mesiacov bolo 6,3 ml/min/1,73m². Zlepšenie funkcie obličiek sa tiež pozorovalo po 24 mesiacoch nárastom priemernej eGFR z východiskovej hodnoty 4,5 ml/min/1,73m².

U pediatrických príjemcov transplantátu pečene sa nezaznamenal negatívny dopad na rast a pohlavné dozrievanie. Z analýzy bezpečnosti u pediatrických príjemcov transplantátu pečene sa však identifikovali tri hlavné bezpečnostné riziká v porovnaní s dospelými a publikovanou literatúrou: vysoká miera predčasného prerušenia skúšobnej liečby, závažné infekcie vedúce k hospitalizácii a posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (PTLD). Incidencia výskytu PTLD v skupine detí vo veku 2 - <18 rokov, najmä u EBV negatívnych detí mladších ako 2 roky, bola vyššia v porovnaní s dospelými a publikovanou literatúrou. Na základe bezpečnostných údajov nepodporuje profil prínosu a rizika odporúčanie pre použitie u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie everolimu dosiahnu za 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Koncentrácie everolimu v krvi pacientov po transplantácii sú úmerné dávke v rozmedzí dávok 0,25 až 15 mg. Relatívna biologická dostupnosť dispergovateľnej tablety v porovnaní s tabletou na základe pomeru AUC je 0,90 (90 % IS 0,76-1,07).

Vplyv jedla: C_{max} everolimu sa zníži o 60 % a AUC o 16 %, keď sa tableta podá s jedlom s vysokým obsahom tuku. Aby sa minimalizovala variabilita, Certican sa má vždy užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

Distribúcia

Pomer everolimu v krvi a plazme závisí od koncentrácie a dosahuje 17 % až 73 % v rozmedzí od 5 do 5 000 ng/ml. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 74 % u zdravých jedincov a u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Distribučný objem v terminálnej fáze (V_z/F) udržiavacej liečby pacientov po transplantácii obličky je 342 ± 107 l.

Biotransformácia

Everolimus je substrát CYP3A4 a glykoproteínu P. Po perorálnom podaní to je hlavná zložka cirkulujúca v ľudskej krvi. Šesť hlavných metabolitov everolimu bolo detegovaných v ľudskej krvi, vrátane troch monohydroxylovaných metabolitov, dvoch metabolitov, ktoré vznikli hydrolyzou cyklickej štruktúry a fosfatidylcholínového konjugátu everolimu. Tieto metabolity boli detegované aj u zvieracích druhov v štúdiách toxicity a preukázali približne 100-násobne nižšiu účinnosť ako samotný everolimus. Materskej zlúčenine sa preto pripisuje hlavný podiel na celkovom farmakologickom účinku everolimu.

Eliminácia

Po jednorazovej dávke rádioaktívne značeného everolimu pacientom po transplantácii, ktorí dostávali cyklosporín, sa väčšina (80 %) rádioaktivity našla v stolici, a len malé množstvo (5 %) sa vylúčilo močom. V moči a stolici sa nenašlo nezmenené liečivo.

Farmakokinetika v rovnovážnom stave

Farmakokinetika bola porovnateľná u pacientov po transplantácii obličky a srdca, ktorí dostávali everolimus dvakrát denne súčasne s cyklosporínom v mikroemulzii. Rovnovážny stav sa dosiahne do 4 dní s 2- až 3-násobnou akumuláciou koncentrácie v krvi v porovnaní s expozíciou po prvej dávke. T_{max} je 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Priemer C_{max} je $11,1 \pm 4,6$ a $20,3 \pm 8,0$ ng/ml a priemer AUC je 75 ± 31 a 131 ± 59 ng.hod/ml pri 0,75 a 1,5 mg dvakrát denne. Priemer minimálnych koncentrácií v krvi pred podaním dávky (C_{min}) je $4,1 \pm 2,1$ a $7,1 \pm 4,6$ ng/ml pri dávkach 0,75 a 1,5 mg dvakrát denne. Expozícia everolimu zostáva stála počas prvého roka po transplantácii. C_{min} významne koreluje s AUC, s korelačným koeficientom medzi 0,86 a 0,94. Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie je perorálny klírens (CL/F) 8,8 l/hod (variabilita medzi pacientmi 27 %) a centrálny distribučný objem (V_c/F) 110 l (variabilita medzi pacientmi 36 %). Zvyšková variabilita koncentrácií v krvi je 31 %. Polčas eliminácie je 28 ± 7 hod.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie pečene

V porovnaní s AUC everolimu u pacientov s normálnou funkciou pečene bola priemerná AUC u 6 pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha) zvýšená o 1,6 násobok;

v dvoch nezávislých skupinách s 8 a 9 pacientmi so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) bola priemerná AUC zvýšená o 2,1 a 3,3 násobok; u 6 pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha) bola priemerná AUC zvýšená 3,6-násobne. Priemerný eliminačný polčas bol 52, 59, respektíve 78 hodín u pacientov s miernym, stredne ťažkým respektíve ťažkým poškodením funkcie pečene. Predĺženie eliminačného polčasu malo za následok oneskorené dosiahnutie rovnovážnych koncentrácií everolimu v krvi.

Poškodenie funkcie obličiek

Poškodenie funkcie obličiek po transplantácii (rozmedzie C_{Cr} klírensu kreatinínu 11-107 ml/min) nemalo vplyv na farmakokinetiku everolimu.

Pediatrická populácia

Štrnásť pediatrických pacientov s transplantáciou obličky de novo (2 až 16 rokov) dostalo Certican dispergovateľné tablety s úvodnou dávkou 0,8 mg/m² (maximum 1,5 mg) dvakrát denne s cyklosporínom v mikroemulzii. Ich dávky boli následne individualizované podľa terapeutického sledovania liečiva tak, aby sa dosiahla minimálna koncentrácia everolimu pred dávkou ≥ 3 ng/ml. V rovnovážnom stave boli minimálne hladiny everolimu $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} $18,2 \pm 5,5$ ng/ml a AUC 118 ± 28 ng,h/ml, čo je porovnateľné s dospelými pacientmi, ktorým bol podávaný Certican s cieľom podobných koncentrácií pred dávkou. U pediatrických pacientov bolo CL/F v rovnovážnom stave $7,1 \pm 1,7$ l/h/m² a eliminačný polčas 30 ± 11 h.

Starší pacienti

U dospelých sa odhaduje obmedzený pokles perorálneho klírensu everolimu o 0,33 % za rok (sledované vekové rozmedzie 16-70 rokov). Úprava dávkovania sa nepovažuje za potrebnú.

Rasová príslušnosť

Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie je perorálny klírens (CL/F) v priemere o 20 % vyšší u černošských pacientov po transplantácii. Pozri časť 4.2.

Vzťah expozície a odpovede

Priemerná minimálna koncentrácia everolimu počas prvých 6 mesiacov po transplantácii súvisela s incidenciou akútnej rejeckie potvrdennej biopsiou a trombocytopéniou u pacientov po transplantácii obličky a srdca. (Pozri Tabuľku 22).

U pacientov s transplantáciou pečene nie je vzťah medzi priemernými minimálnymi koncentraciami everolimu a incidenciou akútnej rejeckie potvrdennej biopsiou až tak jednoznačne stanovený. Nebola pozorovaná korelácia medzi vyššou expozíciou everolimu a nežiaducimi účinkami ako trombocytopénia (pozri tabuľku 22).

Tabuľka 22 Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou everolimu u pacientov po transplantácii

Transplantácia obličky:					
Minimálna koncentrácia (ng/ml)	≤3,4	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 – 7,7	7,8 - 15,0
Bez rejekcie	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombocytopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Transplantácia srdca:					
Minimálna koncentrácia (ng/ml)	≤3,5	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 – 10,2	10,3 - 21,8
Bez rejekcie	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombocytopenia (<75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Transplantácia pečene:					
Minimálna koncentrácia (ng/ml)	≤3		3 – 8		≥8
Bez liečenej BPAR	88 %		98 %		92 %
Trombocytopenia (<75 x 10 ⁹ /l)	35 %		13 %		18 %

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil everolimu sa hodnotil u myší, potkanov, miniatúrnych prasiatok, opíc a králikov. Hlavnými cieľovými orgánmi boli samčie a samičie reprodukčné systémy (degenerácia tubulov v semenníkoch, znížený obsah spermií v nadsemenníkoch a atrofia maternice) u niekoľkých druhov zvierat, a len u potkanov pľúca (zvýšenie alveolárnych makrofágov) a oči (opacity línie predného šošovkového šva). Malé zmeny na obličkách sa pozorovali u potkanov (exacerbácia lipofuscínu súvisiaceho s vekom v epitele tubulov) a u myší (exacerbácia latentných lézií). Toxicita pre obličky sa neukázala u opíc a miniatúrnych prasiatok.

Spontánne sa vyskytujúce latentné ochorenia (chronická myokarditída u potkanov, infekcia vírusmi Cocksackie v plazme a srdci u opíc, kokcidiové nákazy gastrointestinálneho traktu u miniatúrnych prasiatok, kožné lézie u myší a opíc) zjavne exacerbovali liečbou everolimom. Tieto nálezy sa spravidla pozorovali pri koncentráciách systémovej expozície v rozmedzí terapeutických expozícií alebo vyšších, s výnimkou nálezov u potkanov, u ktorých sa pre vysokú distribúciu v tkanivách vyskytovali pri nižšej ako terapeutickú expozíciu.

Cyklosporín v kombinácii s everolimom vyvolával vyššiu systémovú expozíciu everolimu a zvýšenú toxicitu. U potkanov neboli žiadne nové cieľové orgány. Opice vykazovali krvácanie a arteritídu vo viacerých orgánoch.

V štúdiu samčej fertility u potkanov bola morfológia semenníkov ovplyvnená pri 0,5 mg/kg a viac, pohyblivosť spermií, počet spermií a hladiny testosterónu v plazme boli znížené pri 5 mg/kg, čo je v rozmedzí terapeutických expozícií a čo spôsobilo pokles samčej fertility. Dokázala sa reverzibilita. Samičia fertilita nebola ovplyvnená, ale everolimus prechádzal cez placentu a bol toxický pre zárodok. U potkanov everolimus vyvolával embryo- a fetotoxicitu pri nižšej ako terapeutickú expozíciu, čo sa prejavilo ako mortalita a znížená hmotnosť fétov. Incidencia zmien na kostre a malformácií pri 0,3 a 0,9 mg/kg (napr. rásťštep sterna) bola zvýšená. U králikov sa embryotoxicita prejavila ako zvýšenie neskorých resorpcií.

Štúdie genotoxicity, ktoré zahrnuli významné genotoxické koncové ukazovatele, nepreukázali klastogénnu alebo mutagénnu aktivitu. Podávanie everolimu až počas 2 rokov nenaznačilo žiadny onkogénny potenciál až po najvyššie dávky, ktoré zodpovedali u myší 8,6-násobku a u potkanov 0,3-násobku odhadovanej klinickej expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Butylhydroxytoluén (E321)
Magnéziumstearát (E470 B)
Monohydrát laktózy
Hypromelóza typ 2910
Krospovidón typ A
Bezvodá laktóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/polyamid/Al/PVC blister
Balenia obsahujúce 50/60/100/250 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Certican 0,25 mg tablety: 59/0294/04-S
Certican 0,75 mg tablety: 59/0298/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06678-ZME
Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01531-Z1B

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2023