

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,25/0,5/0,75/1,0 mg di everolimus.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa contiene 2/4/7/9 mg di lattosio monoidrato e 51/74/112/149 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Le compresse sono bianco-giallastre, striate, rotonde, piatte con un bordo smussato.

0,25 mg (diametro di 6 mm): con "C" impresso su un lato e "NVR" sull'altro.

0,5 mg (diametro di 7 mm): con "CH" impresso su un lato e "NVR" sull'altro.

0,75 mg (diametro di 8,5 mm): con "CL" impresso su un lato e "NVR" sull'altro.

1,0 mg (diametro di 9 mm): con "CU" impresso su un lato e "NVR" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

###### Trapianto renale e cardiaco

Certican è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti, a rischio immunologico da lieve a moderato, sottoposti a trapianto renale o cardiaco allogenico. Nel trapianto renale e cardiaco Certican deve essere utilizzato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi.

###### Trapianto di fegato

Certican è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato. Nel trapianto di fegato, Certican deve essere utilizzato in associazione con tacrolimus e corticosteroidi.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Certican deve essere iniziato e mantenuto solo da medici specialisti con esperienza in terapie immunosoppressive conseguenti a trapianto d'organo e che hanno accesso al sistema di monitoraggio della concentrazione ematica di everolimus.

## Posologia

### Adulti

Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e di cuore si raccomanda una dose iniziale di 0,75 mg due volte al giorno in associazione a ciclosporina, da somministrare non appena possibile dopo il trapianto.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato si raccomanda una dose di 1,0 mg due volte al giorno in associazione a tacrolimus, somministrando la dose iniziale approssimativamente 4 settimane dopo il trapianto.

I pazienti in trattamento con Certican possono richiedere un aggiustamento della dose in relazione alle concentrazioni ematiche, alla tollerabilità, alla risposta individuale, al cambiamento dei farmaci somministrati in associazione e al quadro clinico. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati a intervalli di 4-5 giorni (vedere *Monitoraggio terapeutico del farmaco*).

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti neri*

L'incidenza di episodi di rigetto acuto confermato da biopsia è risultata significativamente superiore nei pazienti neri sottoposti a trapianto di rene rispetto ai pazienti non neri. Le limitate informazioni disponibili indicano che i pazienti neri possono richiedere una dose di Certican superiore per raggiungere un'efficacia simile a quella dei pazienti non neri (vedere paragrafo 5.2). Al momento, i dati di efficacia e di sicurezza sono troppo limitati per permettere specifiche raccomandazioni sull'uso di everolimus nei pazienti neri.

#### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale o epatico, Certican non deve essere usato. La sicurezza e l'efficacia di Certican nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

L'esperienza clinica in pazienti con età >65 anni è limitata. Sebbene i dati disponibili siano pochi, non sembrano esserci differenze nella farmacocinetica di everolimus in pazienti di ≥65-70 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Non sono richieste modifiche della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con funzionalità epatica compromessa*

Le concentrazioni ematiche minime di everolimus devono essere attentamente monitorate in pazienti con funzionalità epatica compromessa. La dose deve essere ridotta a circa due terzi della dose normale nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child Pugh Class A), a circa la metà della dose normale nei pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh Class B) ed a circa un terzo della dose normale nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Class C). Ulteriori modifiche della dose devono essere basate sul monitoraggio terapeutico dei livelli terapeutici del farmaco (vedere paragrafo 5.2). Sono di seguito elencate le dosi ridotte arrotondate alla più vicina dose in compresse:

**Tabella 1 Riduzione della dose di Certican in pazienti con compromissione epatica**

	<b>Funzionalità epatica normale</b>	<b>Lieve compromissione epatica (Child-Pugh A)</b>	<b>Moderata compromissione epatica (Child-Pugh B)</b>	<b>Grave compromissione epatica (Child-Pugh C)</b>
<b>Trapianto di rene e di cuore</b>	<u>0,75 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>	<u>0,25 mg bid</u>
<b>Trapianto di fegato</b>	<u>1 mg bid</u>	<u>0,75 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>

#### Monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM)

Si raccomanda l'uso di metodiche con adeguate caratteristiche di prestazione quando è necessario determinare basse concentrazioni di ciclosporina o di tacrolimus.

Certican ha uno stretto indice terapeutico che può richiedere aggiustamenti della dose per mantenere la risposta terapeutica. Si raccomanda un regolare monitoraggio terapeutico della concentrazione ematica di everolimus. Sulla base dell'analisi esposizione-efficacia ed esposizione-sicurezza, si è riscontrato che i pazienti che raggiungono concentrazioni ematiche minime di everolimus  $\geq 3,0$  ng/ml presentano una minore incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia rispetto ai pazienti con concentrazioni ematiche minime di everolimus al di sotto di 3,0 ng/ml, nel trapianto di rene, di cuore e di fegato. Il limite superiore del range terapeutico raccomandato è di 8 ng/ml. L'esposizione superiore ai 12 ng/ml non è stata studiata. Gli intervalli raccomandati di everolimus si basano su metodi cromatografici.

È particolarmente importante monitorare le concentrazioni ematiche di everolimus in pazienti con insufficienza epatica, durante la somministrazione contemporanea di sostanze forti induttori e inibitori del CYP3A4, quando si cambia formulazione di ciclosporina e/o se ne riduce notevolmente la dose (vedere paragrafo 4.5). Le concentrazioni di everolimus potrebbero essere leggermente inferiori dopo la somministrazione di compresse dispersibili rispetto alle compresse.

Teoricamente, l'aggiustamento della dose di Certican deve essere basata sulle concentrazioni minime ottenute > 4-5 giorni dopo il precedente cambiamento della dose. Poiché esiste una interazione tra ciclosporina ed everolimus, le concentrazioni di everolimus possono diminuire nel caso di una sensibile riduzione dell'esposizione alla ciclosporina (ovvero concentrazioni ematiche minime <50 ng/ml).

I pazienti con compromissione epatica devono avere di preferenza concentrazioni minime corrispondenti alla parte superiore dell'intervallo di esposizione di 3-8 ng/ml.

Dopo l'inizio del trattamento o dopo l'aggiustamento della dose, il monitoraggio deve essere effettuato ogni 4-5 giorni fino ad osservare concentrazioni stabili di everolimus in 2 misurazioni consecutive delle concentrazioni minime in quanto nei pazienti con compromissione epatica il prolungamento dell'emivita ritarda il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Gli aggiustamenti posologici devono basarsi su concentrazioni minime stabili di everolimus.

#### Raccomandazioni in merito alle dosi di ciclosporina nel trapianto di rene

Certican non deve essere utilizzato nel lungo termine con dosi piene di ciclosporina. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con Certican, l'esposizione ridotta alla ciclosporina migliora la funzionalità renale.

Sulla base dell'esperienza acquisita dallo studio A2309, la riduzione dell'esposizione alla ciclosporina deve iniziare immediatamente dopo il trapianto utilizzando le seguenti finestre raccomandate di concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ).

**Tabella 2 Trapianto di rene: finestre di riferimento raccomandate di concentrazioni ematiche minime di ciclosporina**

<b>C<sub>0</sub> di riferimento per ciclosporina (ng/mL)</b>	<b>Mese 1</b>	<b>Mesi 2-3</b>	<b>Mesi 4-5</b>	<b>Mesi 6-12</b>
Gruppi Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Le concentrazioni misurate C<sub>0</sub> e C<sub>2</sub> sono illustrate nel paragrafo 5.1).

Prima di ridurre la dose di ciclosporina, si deve accertare che le concentrazioni ematiche minime allo steady state di everolimus siano uguali o superiori a 3 ng/ml.

Sono disponibili dati limitati sulla dose di Certican con concentrazioni ematiche minime (C<sub>0</sub>) di ciclosporina inferiori a 50 ng/ml o con concentrazioni C<sub>2</sub> inferiori a 350 ng/ml nella fase di mantenimento. Se il paziente non può tollerare la riduzione dell'esposizione alla ciclosporina, deve essere riconsiderato il trattamento continuato con Certican.

#### Raccomandazioni in merito alle dosi di ciclosporina nel trapianto di cuore

In pazienti con trapianto di cuore in fase di mantenimento la dose di ciclosporina deve essere ridotta in relazione alle condizioni cliniche del paziente, per migliorare la funzionalità renale. In caso di compromissione progressiva della funzionalità renale o se la clearance della creatinina fosse < 60 ml/min, lo schema di trattamento dovrà essere aggiustato. Nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore, la dose di ciclosporina può essere basata sulle concentrazioni ematiche minime (C<sub>0</sub>) di ciclosporina. Vedere paragrafo 5.1 per l'esperienza con concentrazioni ematiche ridotte di ciclosporina.

Nel trapianto di cuore sono disponibili dati limitati sulla dose di Certican con concentrazioni ematiche minime (C<sub>0</sub>) di ciclosporina di 50-100 ng/mL dopo 12 mesi.

Prima di ridurre la dose di ciclosporina, si deve accertare che le concentrazioni ematiche pre-dose di everolimus allo steady state siano pari o superiori a 3 ng/ml.

#### Raccomandazioni in merito alle dosi di tacrolimus nel trapianto di fegato

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato l'esposizione a tacrolimus deve essere ridotta per minimizzare la tossicità renale correlata all'inibizione della calcineurina. La dose di tacrolimus deve essere ridotta a partire da circa 3 settimane dopo l'inizio della somministrazione in associazione a Certican, con l'obiettivo di raggiungere concentrazioni ematiche minime (C<sub>0</sub>) di tacrolimus di 3-5 ng/ml. In uno studio clinico controllato, la sospensione completa di tacrolimus è stata associata ad un aumento del rischio di rigetti acuti.

Certican non è stato valutato in studi clinici controllati in associazione a dosi piene di tacrolimus.

#### Modo di somministrazione

Certican è solo per uso orale.

La dose giornaliera di Certican deve essere somministrata unicamente per via orale, suddivisa in due dosi, sempre con o sempre senza cibo (vedere paragrafo 5.2) e contemporaneamente alla somministrazione della ciclosporina in microemulsione o di tacrolimus (vedere *Monitoraggio terapeutico del farmaco*).

Le compresse di Certican devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere frantumate prima dell'uso. Per i pazienti che non sono in grado di ingerire le compresse intere, è anche disponibile Certican compresse dispersibili (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Certican compresse dispersibili).

### 4.3 Controindicazioni

Certican è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota a everolimus, a sirolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Gestione dell'immunosoppressione

Negli studi clinici, Certican è stato somministrato in associazione a ciclosporina in microemulsione, basiliximab o con tacrolimus e corticosteroidi. L'associazione di Certican con altri farmaci immunosoppressori non è stata ampiamente studiata.

L'uso di Certican in pazienti ad elevato rischio immunologico non è stato adeguatamente studiato.

#### Associazione con induzione da timoglobulina

Si consiglia stretta cautela con l'uso di un regime terapeutico comprendente induzione con timoglobulina (globulina di coniglio anti-timocita) e Certican/ciclosporina/steroidi. In uno studio clinico su pazienti riceventi trapianto di cuore (Studio A2310 – vedere paragrafo 5.1) è stato osservato nei primi tre mesi dopo il trapianto un incremento dell'incidenza di infezioni gravi, incluse infezioni fatali, nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto un'induzione con globulina di coniglio anti-timocita.

#### Infezioni gravi ed opportunistiche

I pazienti trattati con immunosoppressori, Certican compreso, sono esposti ad un aumentato rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali e da protozoi). Tra queste condizioni ci sono la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multipla progressiva (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate ad una carica immunosoppressiva totale elevata e possono portare a condizioni gravi o fatali che i medici devono considerare nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con funzionalità renale in deterioramento o sintomi neurologici. In pazienti trattati con Certican sono state segnalate infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con Certican è stata raccomandata la profilassi antimicrobica per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) e per il Citomegalovirus (CMV) dopo il trapianto, particolarmente per i pazienti con aumentato rischio di infezioni opportunistiche.

#### Compromissione della funzionalità epatica

Si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ) di everolimus e l'aggiustamento della dose di everolimus, nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

A causa di una più lunga emivita di everolimus nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2), deve essere effettuato il monitoraggio terapeutico di everolimus dopo l'inizio del trattamento o dopo un aggiustamento della dose fino al raggiungimento di concentrazioni stabili.

#### Interazione con substrati del CYP3A4 somministrati per via orale

Si deve porre cautela quando Certican è assunto in associazione a substrati del CYP3A4 somministrati per via orale che presentano uno stretto indice terapeutico a causa del potenziale di interazioni tra farmaci. Se Certican è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati per via orale che presentano uno stretto indice terapeutico (ad es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina o derivati degli alcaloidi dell'ergot), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 che è stato somministrato per via orale (vedere paragrafo 4.5).

### Interazione con forti inibitori o induttori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P (PgP)

La somministrazione contemporanea con farmaci forti inibitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (PgP) (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, ritonavir) può aumentare i livelli ematici di everolimus e non è raccomandata a meno che il beneficio non superi il rischio.

La somministrazione contemporanea con forti induttori del CYP3A4 e/o della PgP (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina) non è raccomandata, a meno che il beneficio non superi il rischio.

Se la somministrazione contemporanea con induttori o inibitori del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, si raccomanda di controllare le concentrazioni di everolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente durante la relativa somministrazione concomitante a everolimus e dopo la sospensione di tali farmaci. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di everolimus (vedere paragrafo 4.5).

### Linfomi ed altri tumori maligni

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva con medicinali, incluso Certican, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, in particolare della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio assoluto sembra essere correlato alla durata e all'intensità del trattamento immunosoppressivo piuttosto che all'uso di un medicinale specifico. I pazienti devono essere controllati regolarmente per evidenziare eventuali neoplasie cutanee, e devono essere informati di ridurre al minimo l'esposizione ai raggi UV e alla luce solare e di utilizzare una protezione solare appropriata.

### Iperlipidemia

Nei pazienti sottoposti a trapianto, l'uso di Certican con ciclosporina in microemulsione o tacrolimus è stato associato a un aumento del colesterolo e dei trigliceridi, che può richiedere un trattamento farmacologico.

I pazienti che assumono Certican devono essere controllati per l'iperlipidemia e, se necessario, trattati con medicinali ipolipemizzanti, e apportare opportune modifiche al loro regime alimentare (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con iperlipidemia già nota, prima di iniziare un trattamento immunosoppressivo comprendente Certican, deve essere valutato il rapporto rischio beneficio. Allo stesso modo il rapporto rischio beneficio di una terapia continuata con Certican deve essere rivalutato in pazienti con iperlipidemia grave e refrattaria al trattamento. I pazienti che assumono un inibitore della reduttasi HMG-CoA e/o fibrati devono essere controllati per la possibile insorgenza di rhabdmiolisi ed altri eventi avversi come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### Angioedema

Certican è stato associato allo sviluppo di angioedema. Nella maggioranza dei casi segnalati i pazienti stavano assumendo ACE inibitori come trattamento concomitante.

### Disfunzione renale indotta da inibitori della calcineurina in associazione ad everolimus

Nel trapianto renale e cardiaco, Certican in associazione a dosi piene di ciclosporina aumenta il rischio di disfunzione renale. Per evitare la disfunzione renale sono richieste dosi ridotte di ciclosporina per l'uso in combinazione con Certican. In pazienti con elevati livelli di creatinina sierica, devono essere valutate modifiche appropriate del regime immunosoppressivo, in particolare riguardo la riduzione della dose di ciclosporina.

In uno studio nel trapianto di fegato, Certican in associazione ad esposizione ridotta di tacrolimus non è risultato peggiorare la funzionalità renale in confronto a tacrolimus ad esposizione standard senza Certican. Si raccomanda di monitorare regolarmente la funzionalità renale in tutti i pazienti. Si deve prestare

attenzione quando altri medicinali noti per avere un effetto negativo sulla funzione renale vengono somministrati contemporaneamente a Certican.

#### Proteinuria

L'uso di Certican con inibitori della calcineurina in pazienti trapiantati è stato associato ad aumento di proteinuria. Il rischio aumenta con concentrazioni ematiche di everolimus più elevate. In pazienti trapiantati renali con proteinuria lieve, in corso di terapia immunosoppressiva di mantenimento con inibitori della calcineurina (CNI), sono stati segnalati peggioramenti della proteinuria quando il CNI è stato sostituito da Certican. È stata osservata la reversibilità con l'interruzione di Certican e la reintroduzione del CNI. La sicurezza e l'efficacia del passaggio da un CNI a Certican in tali pazienti non è stata accertata.

I pazienti che assumono Certican devono essere monitorati per la proteinuria.

#### Trombosi del rene trapiantato

Soprattutto entro i primi 30 giorni dopo il trapianto, è stato segnalato un rischio aumentato di trombosi arteriosa e venosa del rene con conseguente perdita del trapianto.

#### Complicazioni nella guarigione della ferita

Certican, come altri inibitori del mTOR, può compromettere la guarigione aumentando l'incidenza di complicazioni post-trapianto come deiscenza della ferita, accumulo di liquidi e infezione della ferita che possono richiedere un'ulteriore attenzione chirurgica. Il linfocele tra questi eventi è quello segnalato più frequentemente in pazienti trapiantati di rene e tende ad essere più frequente in pazienti con un indice di massa corporea più alto. La frequenza di versamento pericardico e pleurico è aumentata in pazienti trapiantati di cuore e la frequenza di ernie incisionali è aumentata in pazienti trapiantati di fegato.

#### Microangiopatia trombotica/porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremica emolitica

La somministrazione concomitante di Certican con un inibitore della calcineurina (CNI) può aumentare il rischio di sindrome uremica emolitica indotta da CNI / porpora trombotica trombocitopenica / microangiopatia trombotica.

#### Vaccinazioni

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alle vaccinazioni. Le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con immunosoppressori, everolimus incluso, possono essere meno efficaci. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato.

#### Malattia polmonare interstiziale/polmonite non infettiva

Deve essere presa in considerazione una diagnosi di malattia polmonare interstiziale (ILD) nei pazienti che manifestano sintomi consistenti con la polmonite infettiva ma che non rispondono alla terapia antibiotica e nei quali erano state escluse dopo appropriate analisi cause infettive, neoplastiche e altre motivazioni non correlate al farmaco. Con Certican sono stati segnalati casi di ILD che generalmente si sono risolti con l'interruzione del farmaco con o senza terapia di glucocorticoidi. Tuttavia, si sono verificati anche casi fatali (vedere paragrafo 4.8).

#### Diabete mellito di nuova insorgenza

È stato dimostrato che Certican aumenta il rischio di diabete mellito di nuova insorgenza dopo il trapianto. In pazienti trattati con Certican le concentrazioni di glucosio nel sangue devono essere attentamente monitorate.

#### Infertilità maschile

In letteratura sono stati segnalati casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con inibitori di mTOR. Essendo stato dimostrato in studi di tossicologia preclinica che everolimus può ridurre la

spermatogenesi, l'infertilità maschile deve essere considerata come un rischio potenziale della terapia prolungata con Certican.

#### Rischio di intolleranza agli eccipienti

Certican compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio – galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Everolimus è ampiamente metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 e, in qualche modo, nella parete intestinale e costituisce un substrato per la glicoproteina-P (PgP), pompa di eliminazione multifarmaco. Di conseguenza, l'assorbimento e la successiva eliminazione di everolimus assorbito sistemicamente possono essere influenzati da medicinali che interagiscono con CYP3A4 e/o con la glicoproteina-P. Non è raccomandato il trattamento concomitante con forti inibitori e induttori del CYP3A4. Gli inibitori della glicoproteina-P possono ridurre l'eliminazione di everolimus dalle cellule intestinali aumentandone le concentrazioni ematiche. *In vitro*, everolimus si è dimostrato un inibitore competitivo del CYP3A4 e un inibitore di tipo misto del CYP2D6. Tutti gli studi di interazione *in vivo* sono stati condotti senza la somministrazione concomitante di ciclosporina.

**Tabella 3 Effetti di altre sostanze attive su everolimus**

Sostanza attiva per tipo di interazione	Interazione – Modifica di AUC/C <sub>max</sub> di everolimus. Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
<b>Potenti inibitori di CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketoconazolo</b>	AUC ↑15,3 volte (intervallo 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 volte (intervallo 2,6-7,0)	La co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4/PgP non è raccomandata a meno che i benefici non superino i rischi.
<b>Itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo</b>	Non studiata. Atteso un forte aumento della concentrazione di everolimus.	
<b>Telitromicina, claritromicina</b>		
<b>Nefazodone</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Moderati inibitori di CYP3A4/PgP</b>		
<b>Eritromicina</b>	AUC ↑4,4 volte (intervallo 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0- volte (intervallo 0,9-3,5)	Si devono monitorare le concentrazioni ematiche minime di everolimus ogni volta che questi inibitori del CYP3A4/PgP vengono somministrati in concomitanza e dopo la loro
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7 volte C <sub>max</sub> ↑2,2 volte	



<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 volte (intervallo 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 volte (intervallo 1,3-3,8)	sospensione.  Usare cautela quando non può essere evitata la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o di inibitori di PgP. Monitorare attentamente gli effetti indesiderati e, se necessario, aggiustare la dose di everolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
<b>Ciclosporina orale</b>	AUC ↑2,7 volte (intervallo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 volte (intervallo 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiolo (inibitore della P-gp)</b>	AUC ↑ 2,5 volte C <sub>max</sub> ↑ 2,5 volte	
<b>Fluconazolo</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
<b>Diltiazem, nicardipina</b>		
<b>Dronedarone</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
<b>Succo di pompelmo o altri cibi che influenzano CYP3A4/PgP</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione (l'effetto varia ampiamente).	La combinazione deve essere evitata.
<b>Potenti e moderati induttori del CYP3A4</b>		
<b>Rifampicina</b>	AUC ↓63% (intervallo 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (intervallo 10-70%)	La co-somministrazione con potenti induttori di CYP3A4 non è raccomandata a meno che i benefici non superino i rischi.
<b>Rifabutina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Carbamazepina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Fenitoina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Fenobarbitale</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione	Si devono monitorare le concentrazioni ematiche minime di everolimus ogni volta che questi induttori del CYP3A4 vengono somministrati in concomitanza e dopo la loro sospensione
<b>Efavirenz, nevirapina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione.	Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni non devono essere utilizzate durante il trattamento con everolimus.

### **Sostanze la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da everolimus:**

#### Octreotide

La co-somministrazione di everolimus (10 mg al giorno) e octreotide depot ha aumentato la C<sub>min</sub> di octreotide con un rapporto medio geometrico (everolimus/placebo) di 1,47 volte.

#### Ciclosporina

Certican ha influito in misura clinicamente ridotta sulla farmacocinetica della ciclosporina in pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco in trattamento con ciclosporina in microemulsione.

#### Atorvastatina (substrato del CYP3A4) e pravastatina (substrato della PgP)

La somministrazione in soggetti sani di Certican, in dose singola, in associazione ad atorvastatina o a pravastatina non ha influenzato la farmacocinetica dell'atorvastatina, della pravastatina e di everolimus e neppure, in misura clinicamente rilevante, la reattività biologica totale della HMG-CoA riduttasi nel plasma. Tuttavia questi risultati non possono essere estrapolati ad altri inibitori della HMG-CoA riduttasi. I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di rabdomiolisi e altri eventi avversi descritti nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" dei farmaci inibitori della HMG-CoA riduttasi.

#### Substrati del CYP3A4 somministrati per via orale

Sulla base di risultati in vitro, le concentrazioni sistemiche ottenute dopo una dose orale giornaliera di 10 mg rendono improbabile l'inibizione della PgP, del CYP3A4 e del CYP2D6. Tuttavia non può essere esclusa l'inibizione del CYP3A4 e della PgP nell'intestino. Uno studio di interazione su soggetti sani ha dimostrato che la co-somministrazione per via orale di una dose di midazolam, un substrato bersaglio sensibile al CYP3A4, e di everolimus ha portato ad un aumento del 25% della Cmax di midazolam e ad un aumento del 30% dell'AUC di midazolam. È probabile che l'effetto sia causato dall'inibizione del CYP3A4 intestinale da parte di everolimus. Pertanto everolimus può influenzare la biodisponibilità dei substrati del CYP3A4 co-somministrati per via orale. Tuttavia non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di substrati del CYP3A4 somministrati per via sistemica. Se everolimus è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati per via orale che presentano un basso indice terapeutico (es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina o derivati degli alcaloidi dell'ergot), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 che è stato somministrato per via orale.

#### Vaccinazioni

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alla vaccinazione e la vaccinazione effettuata durante il trattamento con Certican può essere meno efficace. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato.

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Certican in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva, inclusa tossicità fetale ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Certican non deve essere somministrato alle donne in gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il rischio potenziale per il feto. Si consiglia alle donne in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante l'assunzione di Certican e fino a 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

#### Allattamento

Non è noto se everolimus sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte dei ratti. Pertanto, le donne in trattamento con Certican non devono allattare al seno.

#### Fertilità

In letteratura sono stati segnalati casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con

inibitori di mTOR (vedere paragrafo 4.4, 4.8, e 5.3). La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota; tuttavia sono state osservate infertilità maschile e amenorrea secondaria.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Certican non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **a) Riassunto del profilo di sicurezza**

Le frequenze delle reazioni avverse elencate di seguito derivano dall'analisi dell'incidenza a 12 mesi di eventi segnalati in studi controllati, randomizzati multicentrici che valutavano l'associazione di Certican con inibitori della calcineurina (CNI) e corticosteroidi in soggetti adulti trapiantati. Tutti gli studi tranne due (nel trapianto renale) comprendevano bracci di trattamento standard a base di CNI senza Certican. Certican in combinazione con ciclosporina è stato studiato in cinque studi in soggetti trapiantati di rene per un totale di 2497 pazienti (inclusi due studi in assenza di un gruppo di controllo senza Certican) ed in tre studi in soggetti trapiantati di cuore per un totale di 1531 pazienti (popolazioni ITT, vedere paragrafo 5.1).

L'associazione di Certican e tacrolimus è stata studiata in uno studio che ha incluso 719 soggetti con trapianto di fegato (popolazione ITT, vedere paragrafo 5.1).

Gli eventi avversi più comuni sono: infezioni, anemia, iperlipidemia, diabete mellito di nuova insorgenza, insonnia, mal di testa, ipertensione, tosse, stipsi, nausea, edema periferico, difficoltà di guarigione (incluso versamento pleurico e pericardico).

L'insorgenza degli eventi avversi può dipendere dalla terapia immunosoppressiva (es. intensità e durata). Negli studi che associavano Certican e ciclosporina è stato osservato un aumento della creatinina sierica più frequentemente nei pazienti trattati con Certican in associazione a dose piena di ciclosporina in microemulsione rispetto al gruppo di controllo. L'incidenza globale degli eventi avversi è stata inferiore nei pazienti che assumevano dosi ridotte di ciclosporina in microemulsione (vedere paragrafo 5.1).

Il profilo di sicurezza di Certican somministrato con ciclosporina a dose ridotta è risultato simile a quello descritto nei 3 studi pivotal dove era stata somministrata ciclosporina a dose piena, eccetto che per una minore frequenza dell'aumento di creatinina sierica e per inferiori valori medi e mediani di creatinina sierica rispetto agli studi di fase III.

##### **b) Riassunto tabulato delle reazioni avverse**

La Tabella 4 contiene le reazioni avverse al farmaco con correlazione possibile o probabile a Certican, osservate nell'ambito degli studi clinici di fase III. Se non segnalato altrimenti, questi disturbi sono stati identificati attraverso un'incidenza aumentata negli studi di Fase III che confrontavano pazienti trattati con Certican verso pazienti in trattamento con regimi di terapia standard senza Certican, o sulla base della stessa incidenza nel caso l'evento fosse una reazione avversa nota del farmaco di confronto MPA negli studi sul trapianto di rene e di cuore (vedere paragrafo 5.1). Tranne dove segnalato diversamente, il profilo delle reazioni avverse è relativamente coerente in tutte le indicazioni di trapianto. Essa è stata compilata secondo la classificazione standard per organi MedDRA.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la loro frequenza che viene definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 4 Reazioni avverse di correlazione possibile o probabile a Certican**

<b>Organo o Apparato</b>	<b>Incidenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Molto comune	Infezioni (virali, batteriche e micotiche), infezione del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto respiratorio inferiore e polmonari (polmonite inclusa) <sup>1</sup> , infezioni del tratto urinario <sup>2</sup>
	Comune	Sepsi, infezione della ferita
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	Comune	Tumori maligni o non specificati, tumori della pelle maligni e non specificati
	Non comune	Linfomi/malattie linfoproliferative post-trapianto (PTLD)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune	Leucopenia, anemia/eritropenia, trombocitopenia <sup>1</sup>
	Comune	Pancitopenia, microangiopatie trombotiche (inclusi porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico emolitica)
<b>Patologie endocrine</b>	Non comune	Ipogonadismo maschile (riduzione del testosterone, aumento dell'FSH e dell'LH)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto comune	Iperlipidemia (colesterolo e trigliceridi), diabete mellito di nuova insorgenza, ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Molto comune	Insonnia, ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Mal di testa
<b>Patologie cardiache</b>	Molto comune	Versamento pericardico <sup>3</sup>
	Comune	Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	Molto comune	Iperensione, eventi tromboembolici venosi
	Comune	Linfocele <sup>4</sup> , epistassi, trombosi del rene trapiantato
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Molto comune	Versamento pleurico <sup>1</sup> , tosse <sup>1</sup> , dispnea <sup>1</sup>
	Non comune	Malattia polmonare interstiziale <sup>5</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
	Comune	Pancreatite, stomatite/ulcerazioni della bocca, dolore orofaringeo
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non comune	Epatite non infettiva, itterizia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Angioedema <sup>6</sup> , acne, eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune	Mialgia, artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Comune	Proteinuria <sup>2</sup> , necrosi tubulare renale <sup>7</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Comune	Disfunzione erettile, disturbo mestruale (incluse amenorrea e menorragia)
	Non comune	Cisti ovarica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Edema periferico, dolore, compromissione della guarigione, piressia
	Comune	Ernia incisionale

Esami diagnostici	Comune	Alterazioni degli enzimi epatici <sup>8</sup>
-------------------	--------	---

<sup>1</sup> comune nel trapianto renale e di fegato

<sup>2</sup> comune nel trapianto di cuore e di fegato

<sup>3</sup> nel trapianto di cuore

<sup>4</sup> nel trapianto di rene e di cuore

<sup>5</sup> La ricerca secondo SMQ (Standardized MedDRA Queries) per ILD ha mostrato la frequenza di ILD negli studi clinici. Questa ampia ricerca ha anche compreso casi causati da eventi correlati, es. da infezioni. La categoria di frequenza qui riportata deriva da una revisione medica dei casi noti.

<sup>6</sup> soprattutto in pazienti in trattamento concomitante con ACE inibitori

<sup>7</sup> nel trapianto di rene

<sup>8</sup>  $\gamma$ -GT, AST, ALT elevate

#### c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

Essendo stato dimostrato in studi di tossicologia preclinica che everolimus può ridurre la spermatogenesi, l'infertilità maschile deve essere considerata come un rischio potenziale della terapia prolungata con Certican. In letteratura sono stati segnalati casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con inibitori di mTOR.

In studi clinici controllati in cui un totale di 3256 pazienti trattati con Certican in combinazione con altri immunosoppressori venivano monitorati per almeno 1 anno, un totale di 3,1% ha sviluppato tumori maligni, con l'1,0% di tumori maligni della pelle e lo 0,60% di linfomi o di alterazioni linfoproliferative.

Casi di malattia polmonare interstiziale, che ha comportato infiammazione del parenchima polmonare (polmonite) e/o fibrosi di eziologia non infettiva, talora fatali, sono occorsi in pazienti in trattamento con rapamicina e derivati, Certican compreso. Nella maggioranza dei casi la condizione si risolve dopo la sospensione di Certican e/o l'aggiunta di glucocorticoidi. Tuttavia si sono verificati anche casi fatali.

#### d) Reazioni avverse da segnalazioni spontanee post marketing

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post marketing con Certican tramite segnalazioni spontanee e casi in letteratura. Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo sicuro la loro frequenza, che pertanto è classificata come non nota. Le reazioni avverse al farmaco sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo di MedDRA. In ciascuna classe per sistema e organo, le ADR sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 5 Reazioni avverse al farmaco da segnalazioni spontanee e letteratura (frequenza non nota)**

Sistema d'organo	Incidenza	Reazione avversa
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Carenza di ferro
Patologie vascolari	Non nota	Vasculite leucocitoclastica, Linfoedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Proteinosi alveolare polmonare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Eritroderma

#### Popolazione pediatrica

Le informazioni sulla sicurezza nei bambini e negli adolescenti si basano sui dati di pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale a 36 mesi ed epatico a 24 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi su animali, everolimus ha mostrato un basso potenziale di tossicità acuta. Non sono stati osservati casi di mortalità o di tossicità grave dopo somministrazione orale di dosi singole di 2.000 mg/kg (test limite) nel topo o nel ratto.

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio è molto limitata, si è verificato un solo caso di ingestione accidentale di 1,5 mg di everolimus in un bambino di due anni, senza alcuna osservazione di eventi avversi. Dosi singole fino a 25 mg sono state somministrate a pazienti sottoposti a trapianto con una tollerabilità acuta accettabile.

In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA18

##### Meccanismo di azione

Everolimus, un inibitore del segnale di proliferazione, previene il rigetto dell'allograft nei roditori e nei modelli di primati non umani. Esercita il suo effetto immunosoppressivo inibendo la proliferazione, e quindi l'espansione clonale, delle cellule T attivate dall'antigene, fenomeno controllato da interleuchine cellule T specifiche, ad es. l'interleuchina-2 e l'interleuchina-15. Everolimus inibisce un meccanismo di segnalazione intracellulare che si attiva mediante il legame di questi fattori di crescita delle cellule T ai rispettivi recettori, e che, normalmente induce la proliferazione cellulare. Con il blocco di questo segnale da parte di everolimus si ha un arresto delle cellule allo stadio G<sub>1</sub> del ciclo cellulare.

A livello molecolare, everolimus forma un complesso con la proteina citoplasmatica FKBP-12. In presenza di everolimus, viene inibito il fattore di crescita che ha stimolato la fosforilazione della chinasi p70 S6. Poiché la fosforilazione della chinasi p70 S6 è controllata dal FRAP (denominato anche m-TOR), ciò suggerisce che il complesso everolimus-FKBP-12 si lega e quindi interferisce con la funzione del FRAP.

Il FRAP è una proteina fondamentale nel meccanismo di regolazione, che controlla il metabolismo, la crescita e la proliferazione cellulare; pertanto l'inattivazione delle funzioni del FRAP spiega l'arresto del ciclo cellulare provocato da everolimus.

Everolimus ha quindi un meccanismo d'azione diverso da quello della ciclosporina. Nei modelli preclinici di allograft, la somministrazione concomitante di everolimus e di ciclosporina è risultata molto più efficace rispetto alla somministrazione dei singoli composti.

L'effetto di everolimus non si limita alle cellule T. Everolimus inibisce, in generale, la proliferazione, stimolata dai fattori di crescita, delle cellule ematopoietiche e non-ematopoietiche, come le cellule muscolari

lisse vascolari. La proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, indotta da danno endoteliale e che porta alla formazione della neointima, riveste un ruolo chiave nella patogenesi del rigetto cronico. Studi preclinici con everolimus hanno evidenziato l'inibizione di formazione della neointima in un modello di allotrapianto dell'aorta nel ratto.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Trapianto di rene*

La somministrazione di Certican a dosi fisse di 1,5 mg/die e 3 mg/die, in combinazione con dosi standard di ciclosporina in microemulsione e di corticosteroidi, è stata valutata nell'ambito di due studi clinici di fase III (B201 e B251) in pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene *de novo*. Micofenolato mofetile (MMF) alla dose di 1 g *b.i.d.* è stato utilizzato come farmaco di confronto. Gli obiettivi co-primari compositi sono stati la mancanza di efficacia a 6 mesi (rigetto acuto confermato da biopsia, perdita dell'organo trapiantato, morte o perdita al follow-up) e la perdita dell'organo trapiantato, morte o perdita al follow-up a 12 mesi. In questi studi, Certican è risultato, globalmente, non inferiore al MMF. Nello studio B201, l'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia a 6 mesi è stata pari al 21,6%, 18,2% e 23,5% nei gruppi trattati con Certican 1,5 mg/die, Certican 3 mg/die e MMF, rispettivamente. Nello studio B251, l'incidenza è stata del 17,1%, 20,1% e 23,5% nei gruppi trattati con Certican 1,5 mg/die, Certican 3 mg/die e MMF, rispettivamente.

Nei pazienti in trattamento con Certican in associazione a ciclosporina in microemulsione a dosi piene è stata osservata più frequentemente una ridotta funzionalità dell'organo trapiantato con aumento della creatinina sierica rispetto ai pazienti in trattamento con MMF. Questo effetto suggerisce che Certican aumenta la nefrotossicità indotta da ciclosporina. Le analisi farmacodinamiche sulla concentrazione del farmaco hanno rilevato che la funzione renale non era danneggiata da un'esposizione ridotta alla ciclosporina mentre l'efficacia si manteneva fino a quanto la concentrazione minima ematica di everolimus si manteneva al di sopra di 3 ng/mL. Questo concetto era stato successivamente confermato in due studi clinici di fase III, (A2306 e A2307, comprendenti rispettivamente 237 e 256 pazienti), che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di Certican alle dosi di 1,5 mg e 3 mg/die (dose iniziale, le dosi successive sono state basate sui livelli ematici minimi di riferimento di everolimus  $\geq 3$  ng/ml) in combinazione con una esposizione ridotta alla ciclosporina. In entrambi gli studi la funzione renale si preservava senza compromissione dell'efficacia. In questi studi comunque non era presente il braccio comparativo senza Certican.

È stato completato uno studio A2309 di fase III, controllato multicentro, randomizzato, in aperto, in cui 833 trapiantati *de-novo* di rene venivano randomizzati ad uno dei due regimi posologici di Certican, diversi per dose, in combinazione con dosi ridotte di ciclosporina o con un regime posologico standard di micofenolato sodico (MPA) + ciclosporina e trattati per 12 mesi. Tutti i pazienti ricevevano una terapia di induzione con basiliximab pre-trapianto ed il Giorno 4 post-trapianto. Gli steroidi venivano dati come richiesto post-trapianto.

Le dosi di partenza nei due gruppi Certican erano 1,5 mg/die e 3 mg/die, somministrati in due dosi separate, successivamente modificati dal Giorno 5 in poi per mantenere le concentrazioni ematiche minime di everolimus nelle finestre di riferimento rispettivamente di 3-8 ng/mL e 6-12 ng/mL. La dose di micofenolato sodico era 1,44 g/die. Le dosi di ciclosporina venivano adattate per mantenere le concentrazioni ematiche minime nelle finestre di riferimento come illustrato nella Tabella 6. I valori reali misurati per le concentrazioni nel sangue di everolimus e ciclosporina ( $C_0$  e  $C_2$ ) sono illustrati in Tabella 7.

Nonostante il regime posologico più alto di Certican fosse efficace quanto il regime posologico più basso, la sicurezza generale era peggiore, quindi il regime posologico più alto non è raccomandato.

Il regime posologico più basso per Certican è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 6 Studio A2309: Finestre di riferimento della concentrazione ematica minima di ciclosporina**

C <sub>0</sub> di riferimento per ciclosporina (ng/mL)	Mese 1	Mesi 2-3	Mesi 4-5	Mesi 6-12
Gruppi Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Gruppi MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

**Tabella 7 Studio A2309: Concentrazioni ematiche minime misurate di ciclosporina ed everolimus**

Concentrazioni minime (ng/mL)	Gruppi Certican (dose bassa di ciclosporina)				MPA (ciclosporina standard)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>
<b>Ciclosporina</b>						
Giorno 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mese 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mese 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mese 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mese 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mese 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
<b>Everolimus</b>	(Target C <sub>0</sub> 3-8)		(Target C <sub>0</sub> 6-12)			
Giorno 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	-
Mese 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	-
Mese 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	-
Mese 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	-
Mese 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	-
Mese 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	-

I numeri sono medie ± DS dei valori misurati con C<sub>0</sub> = concentrazione minima, C<sub>2</sub> = valore 2 ore post dose

L'endpoint primario di efficacia era una variabile di insuccesso composito (rigetto acuto provato da biopsia, perdita d'organo, morte o perdita al follow-up). L'esito è illustrato in Tabella 8.

**Tabella 8 Studio A2309: Endpoints di efficacia composito ed individuali a 6 e 12 mesi (incidenza nella popolazione ITT)**

	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
<b>Endpoint composito (1° criterio)</b>	<b>19,1 (53)</b>	<b>25,3 (70)</b>	<b>16,8 (47)</b>	<b>21,5 (60)</b>	<b>18,8 (52)</b>	<b>24,2 (67)</b>
Differenza % (Certican – MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% CI	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	(-8,3; 4,4)	(-9,7; 4,3)	-	-
<b>Endpoints individuali (2° criterio)</b>						
BPAr trattati	<b>10,8 (30)</b>	<b>16,2 (45)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>13,3 (37)</b>	<b>13,7 (38)</b>	<b>17,0 (47)</b>
Perdita d'organo	<b>4,0 (11)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>3,9 (11)</b>	<b>4,7 (13)</b>	<b>2,9 (8)</b>	<b>3,2 (9)</b>
Morte	<b>2,2 (6)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>	<b>1,1 (3)</b>	<b>2,2 (6)</b>
Perdita al follow-up	<b>3,6 (10)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>
<b>Endpoints combinati (2° criterio)</b>						



critério)						
Perdita d'organo\morte	<b>5,8</b> (16)	<b>6,5</b> (18)	<b>5,7</b> (16)	<b>7,5</b> (21)	<b>4,0</b> (11)	<b>5,4</b> (15)
Perdita d'organo\morte\perdita FU	<b>9,4</b> (26)	<b>10,8</b> (30)	<b>8,2</b> (23)	<b>10,0</b> (28)	<b>5,8</b> (16)	<b>8,7</b> (24)

m= mesi, 1°= primario, 2°= secondario, CI= intervallo di confidenza, il margine di non inferiorità era 10%  
Endpoint composito: rigetto acuto provato da biopsia (BPAR), perdita d'organo, morte, o perdita al follow-up (FU)

Le variazioni della funzione renale, come evidenziate dalla velocità di filtrazione glomerulare calcolata (GFR) utilizzando la formula MDRD sono illustrate nella Tabella 9.

La proteinuria è stata rilevata alle visite programmate con analisi spot delle proteine nelle urine/creatinina (vedere Tabella 10). Correlando i livelli della proteinuria alle concentrazioni minime di everolimus in particolare a valori di  $C_{min}$  superiori a 8 ng/mL è stato rilevato un effetto sulla concentrazione.

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente con i regimi posologici raccomandati di Certican (dose più bassa) rispetto ai gruppi di controllo MPA sono stati inseriti precedentemente in Tabella 4. Per i pazienti trattati con Certican è stata segnalata una frequenza minore di infezioni virali risultante principalmente da una percentuale minore di casi segnalati di infezione CMV (0,7% vs. 5,95%) e di infezione da virus BK (1,5% vs. 4,8%).

**Tabella 9 Studio A2309: Funzione renale (GFR calcolato con MDRD) a 12 mesi (popolazione ITT)**

<b>C<sub>0</sub> di riferimento per ciclosporina (ng/mL)</b>	<b>Certican 1,5 mg</b>	<b>Certican 3,0 mg</b>	<b>MPA 1,44 g</b>
	<b>N= 277</b>	<b>N= 279</b>	<b>N= 277</b>
GFR medio a 12 mesi (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	54,6	51,3	52,2
Differenza nella media (everolimus-MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7; 6,4)	(-5,0; 3,2)	-

Attribuzione dei valori mancanti di GFR a 12 mesi: perdita d'organo= 0; morte o perdita al follow-up per funzione renale= LOCF1 (ultima osservazione successiva all'approccio 1: fine del trattamento (fino al Mese 12)).

MDRD: modifica della dieta nella malattia renale.

**Tabella 10 Studio A2309: Rapporto tra proteine urinarie e creatinina**

<b>Trattamento</b>	<b>Categoria di proteinuria (mg/nmol)</b>			
	<b>% nella norma(n)</b>	<b>% moderata(n)</b>	<b>% sub-nefrotica(n)</b>	<b>% nefrotica(n)</b>
	(<3,39)	(3,39-<33,9)	(33,9-<339)	(>339)
<b>Mese 12</b>				
Certican 1,5 mg	<b>0,4</b> (1)	<b>64,2</b> (174)	<b>32,5</b> (88)	<b>3,0</b> (8)
<b>(TED)</b> Certican 3 mg	<b>0,7</b> (2)	<b>59,2</b> (164)	<b>33,9</b> (94)	<b>5,8</b> (16)
MPA 1,44 g	<b>1,8</b> (5)	<b>73,1</b> (198)	<b>20,7</b> (56)	<b>4,1</b> (11)

1 mg/nmol = 8,84 mg/g

TED: endpoint di trattamento (valore del mese 12 o ultima osservazione successiva)

In uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, a 2 bracci (A2433), della durata di 24 mesi, 2.037 pazienti trapiantati adulti con basso rischio immunologico sono stati randomizzati entro 24 ore dal trapianto renale a ricevere everolimus e CNI ridotto (EVR+rCNI) o MPA e CNI standard (MPA+sCNI). Nel gruppo EVR+rCNI, la dose iniziale di everolimus era di 3 mg/die somministrata come 1,5 mg due volte al giorno (quando somministrato con tacrolimus) o di 1,5 mg/die somministrata come 0,75 mg due volte al giorno (quando somministrato con ciclosporina). I tassi di incidenza di tutti gli endpoint di efficacia al mese 12 e al

mese 24 sono riassunti nella Tabella 11. I risultati di sicurezza sono coerenti con i profili di sicurezza noti di everolimus, MPA, ciclosporina e tacrolimus. L'incidenza di infezioni virali come quelle da CMV e BKV è stata rispettivamente di 28 (2,8%) e 59 (5,8%) nel gruppo EVR+rCNI, e rispettivamente di 137 (13,5%) e 104 (10,3%) nel gruppo MPA+ sCNI.

**Tabella 11 Studio A2433: Confronto tra gruppi di trattamento per tassi di incidenza degli endpoints compositi (set completo di analisi)**

Endpoint di efficacia	EVR+ rCNI N=1022	MPA+ sCNI N=1015	Differenza (IC 95% )	P value	EVR+ rCNI N=1022	MPA+ sCNI N=1015	Differenza (IC 95% )	P value
	<b>Mese 12</b>				<b>Mese 24</b>			
eGFR < 50mL/min/1,73m <sup>2</sup> o tBPAR <sup>#</sup>	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, perdita dell'organo trapiantato o morte	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
Perdita dell'organo trapiantato	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
Morte	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
Perdita dell'organo trapiantato o morte	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 <sup>2</sup> #	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

IC 95% e p value per verificare l'assenza di differenze ( $[EVR+rCNI] - [MPA+sCNI] = 0$ ); l'endpoint evidenziato con # viene confrontato utilizzando i tassi di incidenza grezzi, gli altri endpoint vengono confrontati utilizzando i tassi di incidenza di Kaplan-Meier;

tBPAR: rigetto acuto trattato, dimostrato da biopsia; IC: intervallo di confidenza; eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata; EVR: everolimus; MPA: acido micofenolico; rCNI: inibitore della calcineurina a ridotta esposizione; sCNI: inibitore della calcineurina a esposizione standard

### Trapianto cardiaco

Entrambe le dosi di Certican di 1,5 mg/die e 3 mg/die in combinazione con dosi standard di ciclosporina in microemulsione e di corticosteroidi, sono state valutate nei confronti di azatioprina (AZA), somministrata alla dose di 1 – 3 mg/kg/die, nell'ambito di uno studio clinico di fase III (B253) in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. L'obiettivo primario composito dello studio è stato l'incidenza di rigetto acuto  $\geq$  ISHLT grado 3A, rigetto acuto associato a compromissione emodinamica, perdita dell'organo trapiantato, morte del paziente o perdita al follow-up a 6, 12 e 24 mesi. Entrambe le dosi di Certican sono state superiori ad AZA a 6, 12 e 24 mesi. L'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia  $\geq$  ISHLT grado 3A al 6° mese è stata pari al 27,8% per il gruppo 1,5 mg/die, 19% per il gruppo 3 mg/die e 41,6% per il gruppo AZA, rispettivamente (p = 0,003 per 1,5 mg vs. controllo, < 0,001 per 3 mg vs. controllo).

Sulla base dei dati dell'ecografia coronarica intravascolare, effettuata su una parte della popolazione in studio, entrambe le dosi di Certican sono state statisticamente più efficaci di AZA nel prevenire la vasculopatia da allotrapianto (definita come un aumento dello spessore massimo dell'intima rispetto al basale  $\geq 0,5$  mm in almeno un'immagine accoppiata di una sequenza di pullback automatica), un importante fattore di rischio per la perdita dell'organo trapiantato a lungo termine.

Livelli elevati di creatinina sierica sono stati osservati più frequentemente nei pazienti che assumevano Certican in associazione a ciclosporina in microemulsione a dosi piene rispetto ai pazienti in trattamento con AZA. Questi risultati indicano che Certican aumenta la nefrotossicità indotta da ciclosporina.

Nell'ambito dello studio A2411 randomizzato, della durata di 12 mesi, in aperto condotto in pazienti sottoposti a trapianto di cuore de-novo, Certican in associazione a ciclosporina in microemulsione a dosi ridotte e corticosteroidi è stato confrontato verso micofenolato mofetile (MMF) con ciclosporina in microemulsione a dose piena e corticosteroidi. La dose iniziale di Certican è stata 1,5 mg/die successivamente modificata nei singoli pazienti per mantenere concentrazioni ematiche target minime di everolimus di 3-8 ng/mL. La dose iniziale di MMF è stata 1500 mg b.i.d. La dose di ciclosporina in microemulsione è stata aggiustata nei singoli pazienti per raggiungere le seguenti concentrazioni target minime (ng/mL):

**Tabella 12 Concentrazioni minime di riferimento di ciclosporina (C<sub>0</sub>) per mese**

Concentrazioni ematiche minime di ciclosporina (C <sub>0</sub> )	Mese 1	Mese 2	Mesi 3-4	Mesi 5-6	Mesi 7-12
<b>Gruppo Certican</b>	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
<b>Gruppo MMF</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Le concentrazioni ematiche effettivamente misurate nei pazienti sono riportate nella Tabella 13.

**Tabella 13 Studio A2411: Statistiche riassuntive delle concentrazioni ematiche di ciclosporina (CsA)\* (media  $\pm$  DS)**

	<b>Gruppo Certican (N=91)</b>	<b>Gruppo MMF (N=83)</b>
<b>Visita</b>	<b>C<sub>0</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>Giorno 4</b>	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
<b>Mese 1</b>	245 $\pm$ 99 n=76	308 $\pm$ 96 n=71
<b>Mese 3</b>	199 $\pm$ 96 n=70	256 $\pm$ 73 n=70
<b>Mese 6</b>	157 $\pm$ 61 n=73	219 $\pm$ 83 n=67
<b>Mese 9</b>	133 $\pm$ 67 n=72	187 $\pm$ 58 n=64
<b>Mese 12</b>	110 $\pm$ 50 n=68	180 $\pm$ 55 n=64

\*: concentrazioni ematiche minime (C<sub>0</sub>) misurate sul sangue *in toto*

Le variazioni della funzionalità renale sono riportate nella Tabella 14. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 15.

**Tabella 14 Studio A2411: Variazioni nella clearance della creatinina durante lo studio (vengono considerati solo i pazienti con valori basali e al tempo di rilevazione)**

		Clearance della creatinina stimata (Cockcroft-Gault)* mL/min		
		Basale Media (± DS)	Valore al tempo di rilevazione Media (± DS)	Differenza tra le variazioni dei gruppi Media (intervallo di confidenza al 95%)
Mese 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1; 3,4)
Mese 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6; 2,9)
Mese 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2; 7,5)

\* comprende pazienti con valore sia al basale che alla visita

**Tabella 15 Studio A2411: Frequenza di eventi correlati all'efficacia (incidenza nella popolazione ITT)**

Endpoint di efficacia	Certican n=92	MMF n=84	Differenza tra le frequenze Media (intervallo di confidenza al 95%)
<b>A 6 mesi</b>			
Rigetto acuto comprovato da biopsia di grado ISHLT $\geq 3A$	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Fallimento di efficacia composito *	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
<b>A 12 mesi</b>			
Rigetto acuto comprovato da biopsia di grado ISHLT $\geq 3A$	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Fallimento di efficacia composito *	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Morte o perdita del trapianto /ritrapianto	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

\* Fallimento di efficacia composito che considera l'insorgenza di uno dei seguenti eventi: rigetto acuto di grado  $\geq 3A$ , rigetto acuto associato a compromissione emodinamica, perdita del trapianto, morte o perdita al follow-up.

Lo studio A2310 è uno studio di fase III multicentrico, randomizzato in aperto che confronta, per 24 mesi, due schemi terapeutici di Certican con dose ridotta di ciclosporina verso uno schema posologico standard con micofenolato mofetile (MMF)/ciclosporina. L'uso di terapia di induzione era centro specifica (nessuna induzione o basiliximab o timoglobulina). Tutti i pazienti ricevevano corticosteroidi.

Le dosi iniziali dei gruppi Certican erano 1,5 mg/die e 3 mg/die ed erano state modificate per raggiungere concentrazioni ematiche minime di everolimus di 3-8 ng/ml e 6-12 ng/ml rispettivamente. La dose di MMF era 3 g/die. Le dosi di ciclosporina avevano l'obiettivo di raggiungere le stesse concentrazioni ematiche

minime dello studio A2411. Le concentrazioni ematiche di everolimus e ciclosporina sono descritte in Tabella 16.

L'arruolamento del braccio di trattamento sperimentale con la dose più elevata di Certican è stato interrotto anticipatamente a causa di un aumentato tasso di mortalità, dovuto a infezione e a disturbi cardiovascolari, occorsi entro i primi 90 giorni dopo la randomizzazione.

**Tabella 16 Studio A2310: Concentrazioni ematiche minime misurate di ciclosporina (CsA) ed everolimus**

Visita	Certican 1,5mg/dose ridotta di CsA N=279		MMF 3g/dose standard di CsA N=268
	everolimus (C <sub>0</sub> ng/mL)	ciclosporina (C <sub>0</sub> ng/mL)	ciclosporina (C <sub>0</sub> ng/mL)
Giorno 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mese 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mese 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mese 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mese 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mese 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

I numeri sono la media (Deviazione Standard) di valori misurati di C<sub>0</sub>= concentrazione minima

Il risultato di efficacia a 12 mesi è descritto in Tabella 17.

**Tabella 17 Studio A2310: Tassi di incidenza degli endpoints di efficacia per gruppo di trattamento (Popolazione ITT – Analisi a 12 mesi)**

Endpoints di efficacia	Certican 1,5mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
<b>Primario: fallimento di efficacia composito</b>	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR associato con HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR di grado ISHLT $\geq$ 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Morte	22 (7,8)	13 (4,8)
- Perdita del trapianto/ritrapianto	4 (1,4)	5 (1,8)
- Perdita al follow-up	9 (3,2)	10 (3,7)

Fallimento di efficacia composito: episodi di rigetto acuto comprovato da biopsia (BPAR) di grado ISHLT  $\geq$ 3A, rigetto acuto (AR) associato a compromissione emodinamica (HDC), perdita del trapianto/ritrapianto, morte o perdita al follow-up.

Il tasso di mortalità più alto nel braccio Certican in confronto al braccio MMF era principalmente il risultato di un aumento del tasso di decessi da infezione riscontrato nei primi tre mesi tra i pazienti con Certican che ricevevano una terapia di induzione con timoglobulina. Lo squilibrio di decessi nel sottogruppo con timoglobulina era particolarmente evidente tra i pazienti ospedalizzati prima del trapianto e con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.4).

La funzione renale nel corso dello studio A2310, valutata attraverso il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) calcolato con la formula MDRD, al Mese 12 era 5,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (97,5% CI -10,9; -0,2) più bassa per il gruppo che aveva ricevuto 1,5 mg di everolimus.

Questa differenza era principalmente osservata nei centri in cui le concentrazioni medie di ciclosporina durante il periodo di studio erano simili in pazienti che ricevevano Certican ed in pazienti randomizzati nel

braccio di controllo. Come indicato nella Tabella 18, questo risultato sottolinea l'importanza di ridurre le concentrazioni di ciclosporina, quando associata ad everolimus (vedere anche paragrafo 4.2):

**Tabella 18** Concentrazioni minime di riferimento di ciclosporina (C<sub>0</sub>) per mese

Target ciclosporina C <sub>0</sub>	M1	M2	M3-4	M5-6	M7-12
<b>Gruppo Certican</b>	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
<b>Gruppo MMF</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Inoltre, la differenza era principalmente causata da una differenza sviluppatasi durante il primo mese post-trapianto quando i pazienti sono ancora in una situazione emodinamica instabile che può confondere l'analisi della funzione renale. Quindi, la diminuzione della GFR media dal Mese 1 al Mese 12 era significativamente inferiore nel gruppo everolimus rispetto al gruppo di controllo (-6,4 vs -13,7 mL/min, p=0,002).

La proteinuria, espressa come livelli urinari di creatinina:proteine in campioni spot di urina, tendeva ad essere più alta nei pazienti trattati con Certican. Sono stati osservati valori sub-nefrotici nel 22% dei pazienti che ricevevano Certican in confronto ai pazienti trattati con MMF (8,6%). Sono stati anche segnalati livelli nefrotici (0,8%), corrispondenti a 2 pazienti in ciascun gruppo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse per il gruppo di everolimus 1,5 mg nello Studio A2310 erano corrispondenti alle reazioni avverse descritte in Tabella 4. Per i pazienti trattati con Certican è stata segnalata una frequenza inferiore di infezioni virali, derivante principalmente da una frequenza di segnalazione di infezione da CMV più bassa rispetto al gruppo MMF (7,2% vs 19,4%).

#### *Trapianto di fegato*

Nello studio di fase III in adulti sottoposti a trapianto di fegato (H2304), Certican 1,0 mg due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad esposizione ridotta di tacrolimus con l'assunzione della dose iniziale di Certican 4 settimane dopo il trapianto ed è stato studiato in confronto ad esposizione standard di tacrolimus. La dose di Certican è stata aggiustata per mantenere le concentrazioni ematiche minime di riferimento di everolimus tra 3 – 8 ng/ml nel braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta. Le dosi di tacrolimus sono state di conseguenza aggiustate per raggiungere le concentrazioni minime di riferimento tra 3 – 5 ng/ml durante i 12 mesi nel braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta.

Poiché solo il 2,6% dei partecipanti allo studio H2304 era nero, questo studio fornisce solo limitati dati di efficacia e sicurezza su questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Complessivamente, nell'analisi a 12 mesi, l'incidenza dell'endpoint composito (tBPAR, perdita dell'organo o morte) è risultata inferiore nel braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta (6,7%) rispetto al braccio di controllo con tacrolimus (9,7%) e sono stati osservati risultati coerenti al mese 24 (vedere Tabella 19).

I risultati dei singoli componenti dell'endpoint composito sono illustrati in Tabella 20.

**Tabella 19** Studio H2304: Confronto tra gruppi di trattamento per tassi di incidenza dell'endpoint primario di efficacia secondo Kaplan-Meier (KM) (popolazione ITT – analisi ai mesi 12 e 24)

Statistica	EVR+TAC ridotto N=245		TAC Controllo N=243	
	12-mesi	24-mesi	12-mesi	24-mesi
Numero di fallimenti nell'endpoint composito di efficacia (tBPAR, perdita dell'organo o decesso) dalla randomizzazione fino al Mese 24/12	16	24	23	29
Stima KM del tasso di fallimenti nell'endpoint composito di efficacia composito (tBPAR*, perdita dell'organo o decesso) al Mese 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Differenza tra le stime KM (vs. Controllo)	-3,0%	2,2%		
IC 97,5%	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%; 4,4%)		
Z-test per l'ipotesi nulla (EVR+TAC ridotto - Controllo = 0), P-value	0,230	0,452		
Z-test (EVR+TAC ridotto - Controllo $\geq$ 0.12) (Test di Non-inferiorità), P-value*	<0,001	<0,001		

\*tBPAR = rigetto acuto trattato comprovato da biopsia

**Tabella 20 Studio H2304: Confronto tra gruppi di trattamento per tassi di incidenza degli endpoints secondari di efficacia (popolazione ITT – analisi ai mesi 12 e 24)**

Endpoints di efficacia	EVR/TAC ridotto N=245 n (%)	TAC Controllo N=243 n (%)	Diff. Di Rischio (IC 95%)	P-value*
<b>Perdita dell'organo</b>				
Mese 12	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
Mese 24	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
<b>Decesso</b>				
Mese 12	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
Mese 24	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
<b>BPAR<sup>1</sup></b>				
Mese 12	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
Mese 24	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
<b>tBPAR<sup>2</sup></b>				
Mese 12	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
Mese 24	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = rigetto acuto comprovato da biopsia; 2. tBPAR = rigetto acuto trattato comprovato da biopsia

\*Tutti i valori-p sono per test a due code e sono stati confrontati con un livello di significatività di 0,05.

Il confronto tra i gruppi di trattamento per la variazione dell'eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] dal tempo di randomizzazione (giorno 30) ai mesi 12 e 24 ha dimostrato una superiore funzionalità renale per il braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta (vedere Tabella 21).-

**Tabella 21 Studio H2304: Confronto tra i gruppi di trattamento per eGFR (MDRD 4) al mese 12 (popolazione ITT – analisi ai mesi 12 e 24)**

Differenza vs Controllo						
Trattamento	N	LS Mean (SE)	LSM Mean(SE)	IC 97,5%	P value (1)	P value (2)
EVR+TAC						

<b>ridotto</b>						
Mese 12	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74-; 13,27)	<0,001	<0,001
Mese 24	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
<b>TAC Controllo</b>						
Mese 12	243	-10,73 (1,54)				
Mese 24	243	-14,60 (1,54)				

Medie dei minimi quadrati, intervalli di confidenza 97,5% e valori-p derivano da un modello ANCOVA che contiene come fattori il trattamento e lo stato HCV e come covariata il valore basale di eGFR.

P-value (1): Test di non inferiorità con margine IN = -6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, livello di significatività di 0,0125 ad una coda.

P-value (2): Test di superiorità livello di significatività di 0,025 a due code.

Uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, della durata di 24 mesi (H2307), è stato condotto in pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente (LDLT) con everolimus in combinazione con tacrolimus ridotto (EVR+rTAC) rispetto a esposizione standard di tacrolimus (sTAC) per dimostrare un'efficacia comparabile misurata dal fallimento dell'endpoint composito di efficacia (tBPAR, perdita dell'organo trapiantato o morte) e un valore di eGFR almeno comparabile. La concentrazione raccomandata su sangue intero prima della dose mattutina (C-0h) "trough exposure" (da 3 a 8 ng/mL) è stata mantenuta durante lo studio per il braccio EVR+rTAC. Per il braccio sTAC è stato scelto l'intervallo target di tacrolimus compreso tra 3 e 5 ng/mL in combinazione con everolimus. Questo approccio è stato supportato dai dati a 12 mesi dello studio H2304. In questo studio, la maggior parte dei pazienti (N=223, 78,5%) era di origine asiatica. 284 pazienti sono stati randomizzati al gruppo EVR+rTAC (N = 142) o al gruppo sTAC (N = 142). Le stime KM per l'incidenza degli eventi compositi primari di fallimento dell'efficacia (tBPAR, perdita dell'organo trapiantato o morte) al mese 12 e al mese 24 erano comparabili per i bracci di controllo EVR+rTAC e sTAC. L'eGFR è migliorato al mese 12 e mantenuto costantemente fino al mese 24. Gli effetti avversi nel gruppo EVR+rTAC nello studio H2307 sono coerenti con i risultati di sicurezza degli studi registrativi presentati nella sezione "Effetti indesiderati".

#### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di reni e di fegato, Certican non deve essere usato. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha revocato l'obbligo di sottomettere i risultati degli studi pediatrici sul trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.2).

L'impiego di Certican in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto allogenico di rene (da 1 a 18 anni di età: n=106) è stato valutato in uno studio clinico della durata di 12 mesi, con 24 mesi di follow-up aggiuntivo. Questo studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato, con 2 gruppi paralleli (1:1) ha valutato l'uso di Certican in associazione a dosi ridotte di tacrolimus e sospensione di corticosteroidi dopo 6 mesi dal trapianto rispetto a micofenolato mofetile in associazione a dosi standard di tacrolimus. A 12 mesi l'efficacia di Certican in associazione a dosi ridotte di tacrolimus e sospensione di corticosteroidi è risultata paragonabile a quella del micofenolato mofetile in associazione a dosi standard di tacrolimus [9,6% (5/52) vs 5,6% (3/54)] per l'endpoint primario composito del fallimento dell'efficacia (CEF) di BPAR, perdita d'organo e decesso. Tutti gli eventi erano BPAR; non si sono verificati perdita d'organo e decesso. A 36 mesi di follow-up, l'endpoint del CEF era simile in entrambi i gruppi di trattamento, mentre il BPAR trattato si è verificato in cinque pazienti in ogni gruppo. La perdita d'organo è stata segnalata in un paziente (2,1%) nel gruppo che ha ricevuto Certican con tacrolimus a dosi ridotte contro due pazienti (3,8%) nel gruppo che ha ricevuto il micofenolato mofetile con tacrolimus a dosi standard. Non sono stati segnalati decessi durante lo studio. L'estrapolazione dei dati da pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene in trattamento con Certican rispetto ai dati dello studio pediatrico con Certican e a quelli di letteratura, ha evidenziato che l'endpoint composito di efficacia era inferiore a quello osservato negli adulti. La funzionalità renale calcolata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è risultata comparabile tra i due gruppi di studio



In totale il 35% (18/52) dei pazienti nel gruppo di Certican rispetto al 17% (9/54) nel gruppo di controllo hanno interrotto la terapia dello studio a causa di AEs/Infezioni. La maggior parte delle AEs/infezioni dovute alla prematura sospensione del farmaco in studio sono state singoli eventi e non sono state segnalate in più di un paziente. Nel gruppo che ha ricevuto Certican con tacrolimus a dosi ridotte sono stati segnalati in due pazienti malattia linfoproliferativa post-trapianto e in un paziente carcinoma epatocellulare.

Certican in associazione a dosi ridotte di tacrolimus o di ciclosporina è stato valutato in pazienti pediatrici (da 1 mese a 18 anni di età, n=56) sottoposti a trapianto di fegato intero o con tecnica split da donatore deceduto o vivente, mediante uno studio della durata di 24 mesi, multicentrico, a singolo braccio. Il fallimento dell'efficacia è stato definito come un endpoint composito (tBPAR, perdita d'organo o decesso a 12 mesi). Su 56 pazienti, due pazienti hanno raggiunto l'endpoint principale di fallimento di efficacia composito o uno qualsiasi dei suoi componenti. Non ci sono stati decessi o perdite d'organo in 24 mesi di trattamento. Un miglioramento della funzione renale, come misurata dall'aumento in media della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) dalla randomizzazione ai 12 mesi è stato 6,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Un miglioramento della funzionalità renale è stata anche osservata a 24 mesi, con un incremento dell'eGFR medio dal basale di 4,5 mL/1,73m<sup>2</sup>.

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di fegato, non vi è stato un impatto negativo sulla crescita o sulla maturazione sessuale osservata. Tuttavia, sono emersi tre principali problemi di sicurezza dall'analisi della sicurezza dei trapianti epatici nei pazienti pediatrici in confronto agli adulti e alla letteratura pubblicata: un maggiore tasso di sospensione prematura del farmaco in studio, infezioni gravi che necessitano ospedalizzazione e PTLD. Il tasso di incidenza di PTLD nel gruppo di bambini di età compresa tra 2 e < 18 anni, e in particolare, nei bambini sotto ai 2 anni di età negativi per EBV, è risultato superiore rispetto agli adulti e alla letteratura pubblicata. Sulla base dei dati di sicurezza, il profilo beneficio/rischio non supporta le raccomandazioni d'uso.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, i picchi di concentrazione di everolimus si verificano entro 1 - 2 ore dalla somministrazione. Nei pazienti trapiantati le concentrazioni ematiche di everolimus sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosi da 0,25 a 15 mg. La biodisponibilità relativa della compressa dispersibile rispetto alla compressa è 0,90 (90% CI 0,76-1,07), sulla base del rapporto fra le AUC.

### Effetto del cibo

La C<sub>max</sub> e l'AUC di everolimus si riducono del 60% e del 16% se la formulazione in compresse è somministrata con un pasto ad alto contenuto di grassi. Per ridurre al minimo la variabilità, Certican deve essere assunto costantemente con o senza cibo.

### Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di everolimus è dipendente dalla concentrazione e varia da 17% a 73%, nel range da 5 a 5000 ng/ml. Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 74% nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Il volume di distribuzione associato alla fase terminale (V<sub>z/F</sub>) nei pazienti sottoposti a trapianto renale in terapia di mantenimento è 342 ± 107 l.

### Biotrasformazione

L'everolimus è un substrato del CYP3A4 e della glicoproteina-P. Dopo somministrazione orale, è il principale componente circolante nel sangue umano. Sono stati identificati nel sangue umano sei metaboliti

principali, comprendenti tre metaboliti monoidrossilati, due prodotti derivati dall'idrolisi dell'anello lattamico e una fosfatidilcolina coniugata di everolimus. Questi metaboliti sono stati identificati anche nelle specie animali utilizzate in studi tossicologici e hanno mostrato un'attività di circa 100 volte inferiore rispetto allo stesso everolimus. Perciò si considera che la sostanza d'origine contribuisca alla maggior parte dell'attività farmacologica di everolimus.

#### Eliminazione

Dopo un'unica somministrazione di everolimus radioattivo in pazienti sottoposti a trapianto che ricevevano ciclosporina, la maggior parte (80%) della radioattività è stata ritrovata nelle feci, e solo una quantità minore (5%) escreta nelle urine. Il farmaco d'origine non è stato rilevato nelle urine e nelle feci.

#### Farmacocinetica allo steady-state

I pazienti sottoposti a trapianto di rene e di cuore, trattati con everolimus due volte al giorno contemporaneamente a ciclosporina in microemulsione mostrano un andamento farmacocinetico paragonabile. Lo *steady state* viene raggiunto entro il 4° giorno, con un accumulo nelle concentrazioni ematiche 2-3 volte maggiore rispetto all'esposizione dopo la prima somministrazione. La  $T_{max}$  si verifica a 1-2 h dopo l'assunzione della dose. La  $C_{max}$  è pari in media a  $11,1 \pm 4,6$  e  $20,3 \pm 8,0$  ng/ml e l'AUC è pari, in media, a  $75 \pm 31$  e  $131 \pm 59$  ng.h/ml a 0,75 e 1,5 mg bid, rispettivamente. Le concentrazioni ematiche minime ( $C_{min}$ ) pre-dose sono pari in media a  $4,1 \pm 2,1$  e  $7,1 \pm 4,6$  ng/ml a 0,75 e 1,5 mg bid, rispettivamente. L'esposizione all'everolimus rimane stabile nel tempo nel primo anno dopo il trapianto. La  $C_{min}$  è significativamente correlata all'AUC, producendo un coefficiente di correlazione tra 0,86 e 0,94. In base a un'analisi farmacocinetica sulla popolazione, la clearance orale (CL/F) è di 8,8 l/h (27% variazione inter-paziente) e il volume di distribuzione centrale (Vc/F) è di 110 litri (36% variazione inter-paziente). La variabilità residua nelle concentrazioni ematiche è del 31%. L'emivita di eliminazione è pari a  $28 \pm 7$  h.

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione epatica

Rispetto all'AUC di everolimus in soggetti con funzionalità epatica normale, l'AUC media in 6 pazienti con compromissione epatica lieve (classificazione di Child-Pugh A) è risultata maggiore di circa 1,6 volte; in due gruppi studiati indipendentemente di 8 e 9 pazienti con insufficienza epatica moderata (classificazione di Child-Pugh B), l'AUC media è risultata maggiore rispettivamente di 2,1 e 3,3 volte; in 6 pazienti con grave compromissione epatica (classificazione di Child-Pugh C), l'AUC media è risultata maggiore di 3,6 volte. Le emivite medie sono state di 52, 59 e 78 ore nella compromissione epatica lieve, moderata e grave. Il prolungamento dell'emivita ritarda il tempo di raggiungimento delle concentrazioni ematiche di everolimus allo stato stazionario.

##### Compromissione renale

La compromissione renale insorta dopo il trapianto ( $C_{Cr}$  range di clearance della creatinina, 11-107 ml/min) non ha influito sulla farmacocinetica di everolimus.

##### Popolazione pediatrica

Quattordici pazienti pediatrici (da 2 a 16 anni) sottoposti a trapianto renale *de novo* hanno ricevuto compresse dispersibili di Certican alla dose iniziale di  $0,8 \text{ mg/m}^2$  (massimo 1,5 mg) due volte al giorno, in associazione a ciclosporina in microemulsione. Le dosi sono state successivamente personalizzate sulla base del monitoraggio terapeutico del farmaco per mantenere le concentrazioni minime pre-dose di everolimus  $\geq 3$  ng/ml. Allo *steady-state*, il livello minimo di everolimus era di  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml, la  $C_{max}$  era di  $18,2 \pm 5,5$  ng/ml e l'AUC era di  $118 \pm 28$  ng.h/ml, valori paragonabili a quelli osservati negli adulti trattati con Certican per raggiungere simili concentrazioni minime pre-dose di riferimento. Nei pazienti pediatrici la CL/F allo *steady-state* era di  $7,1 \pm 1,7$  l/h/m<sup>2</sup> e l'emivita di eliminazione era di  $30 \pm 11$  h.

### Pazienti anziani

Negli adulti (fascia d'età studiata tra 16 e 70 anni) è stimabile una limitata riduzione della clearance orale di everolimus dello 0,33% per anno. Non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose.

### Etnia

Sulla base di un'analisi farmacocinetica condotta sulla popolazione, la clearance orale (CL/F) è, in media, del 20% superiore nei pazienti neri sottoposti a trapianto. Vedere paragrafo 4.2.

### Relazione tra esposizione-risposta

I livelli ematici medi minimi di everolimus, nei primi 6 mesi dopo il trapianto, sono stati correlati all'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia e di trombocitopenia nei pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco. (vedere Tabella 22). In pazienti sottoposti a trapianto di fegato la relazione tra le concentrazioni minime medie di everolimus e l'incidenza di rigetto acuto comprovato da biopsia è meno ben definita. Non è stata osservata correlazione tra una maggiore esposizione ad everolimus ed eventi avversi come trombocitopenia (vedere Tabella 22).

**Tabella 22 Relazione di esposizione-risposta per everolimus in pazienti trapiantati**

<b>Trapianto renale:</b>					
Concentrazione minima C <sub>0</sub> (ng/ml)	≤ 3,4	3,5 - 4,5	4,6 - 5,7	5,8 - 7,7	7,8 - 15,0
Assenza di rigetto	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (<100 x 10 <sup>9</sup> /l)	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Trapianto cardiaco:</b>					
Concentrazione minima C <sub>0</sub> (ng/ml)	≤ 3,5	3,6 - 5,3	5,4 - 7,3	7,4 - 10,2	10,3 - 21,8
Assenza di rigetto	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (<75 x 10 <sup>9</sup> /l)	5%	5%	6%	8%	9%
<b>Trapianto di fegato:</b>					
Concentrazione minima C <sub>0</sub> (ng/ml)	≤ 3	3-8		≥ 8	
Assenza di BPAR trattato	88%	98%		92%	
Trombocitopenia (≤75×10 <sup>9</sup> /l)	35%	13%		18%	

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di everolimus è stato valutato nel topo, nel ratto, nel maialino, nella scimmia e nel coniglio. I principali organi bersaglio identificati in diverse specie animali sono stati gli organi riproduttivi maschili e femminili (degenerazione tubulare testicolare, contenuto spermatico ridotto nell'epididimo ed atrofia dell'utero) e, solo nel ratto, i polmoni (aumento dei macrofagi alveolari) e gli occhi (opacità della linea di sutura lenticolare anteriore). Variazioni renali di minore entità sono state osservate nel ratto (esacerbazione della lipofusina correlata con l'età nell'epitelio tubulare) e nel topo (esacerbazione delle lesioni di fondo). Non vi è stata indicazione di tossicità renale nella scimmia o nel maialino.

Malattie di fondo verificatesi spontaneamente (miocardite cronica nel ratto, infezione plasmatica e cardiaca da Coxsackie virus nella scimmia, infestazione coccidiale del tratto gastrointestinale nel maialino, lesioni cutanee nel topo e nella scimmia) sembrano esacerbate dal trattamento con everolimus. Tali evidenze sono state di solito osservate in presenza di concentrazioni di esposizione sistemica nell'intervallo terapeutico o al di sopra, ad eccezione del ratto, dove, a causa di una elevata distribuzione tissutale, tali evidenze insorgono al di sotto dell'esposizione terapeutica.

La tossicità e l'esposizione sistemica ad everolimus sono aumentate quando everolimus è stato somministrato in combinazione con ciclosporina. Non sono stati osservati nuovi organi bersaglio nel ratto. Le scimmie hanno presentato emorragia e arterite in diversi organi.

In uno studio sulla fertilità maschile nel ratto, la morfologia testicolare è stata influenzata a dosi pari a 0,5 mg/kg o superiori; la motilità degli spermatozoi, la conta spermatica e i livelli di testosterone nel plasma risultavano ridotti a 5 mg/kg, valore che si colloca nell'ambito dell'intervallo di esposizione terapeutica e comporta una diminuzione della fertilità maschile. C'è stata evidenza di reversibilità.

La fertilità femminile non è stata interessata, ma everolimus attraversa la placenta e si è dimostrato tossico nei confronti del feto. Nel ratto, everolimus ha causato embriotossicità e tossicità fetale, manifestata come mortalità e ridotto peso fetale in presenza di esposizione sistemica al di sotto dell'intervallo terapeutico.

L'incidenza di modificazioni scheletriche e delle malformazioni a 0,3 e 0,9 mg/kg (schisi dello sterno) è aumentata. Nei conigli, l'embriotossicità si è manifestata con un aumento del riassorbimento ritardato.

Gli studi sulla genotossicità, che valutano tutti gli aspetti principali di genotossicità, non hanno mostrato evidenza di attività clastogenica o mutagenica. La somministrazione di everolimus per un periodo massimo di 2 anni non ha indicato alcun potenziale oncogeno nel topo e nel ratto fino alle dosi più elevate corrispondenti rispettivamente a 8,6 e 0,3 volte l'esposizione sistemica prevista in clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Butilidrossitoluene (E321)  
Magnesio stearato (E470 B)  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa Tipo 2910  
Crosprovidone Tipo A  
Lattosio anidro

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio/poliammide/alluminio/PVC  
Confezioni contenenti 50/60/100/250 compresse  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.  
Viale Luigi Sturzo 43  
20154 Milano MI  
Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

0,25 mg compresse - 50 compresse	AIC n ° 036373013
<i>0,25 mg compresse - 60 compresse</i>	<i>AIC n ° 036373025</i>
0,25 mg compresse - 100 compresse	AIC n ° 036373037
0,25 mg compresse - 250 compresse	AIC n ° 036373049
0,5 mg compresse - 50 compresse	AIC n ° 036373052
0,5 mg compresse - 60 compresse	AIC n ° 036373064
0,5 mg compresse - 100 compresse	AIC n ° 036373076
0,5 mg compresse - 250 compresse	AIC n ° 036373088
0,75 mg compresse - 50 compresse	AIC n ° 036373090
<i>0,75 mg compresse - 60 compresse</i>	<i>AIC n ° 036373102</i>
0,75 mg compresse - 100 compresse	AIC n ° 036373114
0,75 mg compresse - 250 compresse	AIC n ° 036373126
1 mg compresse - 50 compresse	AIC n ° 036373138
1 mg compresse - 60 compresse	AIC n ° 036373140
1 mg compresse - 100 compresse	AIC n ° 036373153
1 mg compresse - 250 compresse	AIC n ° 036373165

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 luglio 2005  
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2008

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Certican 0,1 mg compresse dispersibili  
Certican 0,25 mg compresse dispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 0,1/0,25 mg di everolimus.

#### Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa dispersibile contiene 1/2 mg di lattosio monoidrato e 72/179 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Le compresse dispersibili sono bianco-giallastre, striate, rotonde, piatte con un bordo smussato.

0,1 mg (diametro di 7 mm): con "I" impresso su un lato e "NVR" sull'altro.

0,25 mg (diametro di 9 mm): con "JO" impresso su un lato e "NVR" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Trapianto renale e cardiaco

Certican è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti, a rischio immunologico da lieve a moderato, sottoposti a trapianto renale o cardiaco allogenico. Nel trapianto renale e cardiaco, Certican deve essere utilizzato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi.

##### Trapianto di fegato

Certican è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato. Nel trapianto di fegato, Certican deve essere utilizzato in associazione con tacrolimus e corticosteroidi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Certican deve essere iniziato e mantenuto solo da medici specialisti con esperienza in terapie immunosoppressive conseguenti a trapianto d'organo e che hanno accesso al sistema di monitoraggio della concentrazione ematica di everolimus.

##### Posologia

##### Adulti

Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e di cuore si raccomanda una dose iniziale di 0,75 mg due volte al giorno in associazione a ciclosporina da somministrare non appena possibile dopo il trapianto.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato si raccomanda una dose di 1,0 mg due volte al giorno in associazione a tacrolimus, somministrando la dose iniziale approssimativamente 4 settimane dopo il trapianto.

I pazienti in trattamento con Certican possono richiedere un aggiustamento della dose in relazione alle concentrazioni ematiche, alla tollerabilità, alla risposta individuale, al cambiamento dei farmaci somministrati in associazione e al quadro clinico. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati a intervalli di 4-5 giorni (vedere *Monitoraggio terapeutico del farmaco*).

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti neri*

L'incidenza di episodi di rigetto acuto confermato da biopsia è risultata significativamente superiore nei pazienti neri sottoposti a trapianto di rene rispetto ai pazienti non neri. Le limitate informazioni disponibili indicano che i pazienti neri possono richiedere una dose di Certican superiore per raggiungere un'efficacia simile a quella dei pazienti non neri (vedere paragrafo 5.2). Al momento, i dati di efficacia e di sicurezza sono troppo limitati per permettere specifiche raccomandazioni sull'uso di everolimus nei pazienti neri.

#### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale o epatico, Certican non deve essere usato. La sicurezza e l'efficacia di Certican nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

L'esperienza clinica in pazienti con età >65 anni è limitata. Sebbene i dati disponibili siano pochi, non sembrano esserci differenze nella farmacocinetica di everolimus in pazienti di ≥65-70 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti con compromissione renale

Non sono richieste modifiche della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Le concentrazioni ematiche minime di everolimus devono essere attentamente monitorate in pazienti con funzionalità epatica compromessa. La dose deve essere ridotta a circa due terzi della dose normale nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh Class A), a circa la metà della dose normale nei pazienti con moderata compromissione (Child Pugh-Class B) ed a circa un terzo della dose normale nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Class C). Ulteriori modifiche della dose devono essere basate sul monitoraggio terapeutico dei livelli del farmaco (vedere paragrafo 5.2). Sono di seguito elencate le dosi ridotte arrotondate alla più vicina dose in compresse:

**Tabella 1 Riduzione della dose di Certican in pazienti con compromissione epatica**

	<b><u>Funzionalità epatica normale</u></b>	<b><u>Lieve compromissione epatica (Child-Pugh A)</u></b>	<b><u>Moderata compromissione epatica (Child-Pugh B)</u></b>	<b><u>Grave compromissione epatica (Child-Pugh C)</u></b>
--	--	---	--	---

<b>Trapianto di rene e di cuore</b>	<u>0,75 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>	<u>0,25 mg bid</u>
<b>Trapianto di fegato</b>	<u>1 mg bid</u>	<u>0,75 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>	<u>0,5 mg bid</u>

#### Monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM)

Si raccomanda l'uso di metodiche con adeguate caratteristiche di prestazione quando è necessario determinare basse concentrazioni di ciclosporina o di tacrolimus.

Certican ha uno stretto indice terapeutico che può richiedere aggiustamenti della dose per mantenere la risposta terapeutica. Si raccomanda un regolare monitoraggio terapeutico della concentrazione ematica di everolimus. Sulla base dell'analisi esposizione-efficacia ed esposizione-sicurezza, si è riscontrato che i pazienti che raggiungono concentrazioni ematiche minime di everolimus  $\geq 3,0$  ng/ml presentano una minore incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia rispetto ai pazienti con concentrazioni ematiche minime di everolimus al di sotto di 3,0 ng/ml, sia nel trapianto di rene, di cuore e di fegato. Il limite superiore del range terapeutico raccomandato è di 8 ng/ml. L'esposizione superiore ai 12 ng/ml non è stata studiata. Gli intervalli raccomandati di everolimus si basano su metodi cromatografici.

È particolarmente importante monitorare le concentrazioni ematiche di everolimus in pazienti con insufficienza epatica, durante la somministrazione contemporanea di sostanze forti induttori e inibitori del CYP3A4, quando si cambia formulazione di ciclosporina e/o se ne riduce notevolmente la dose (vedere paragrafo 4.5). Le concentrazioni di everolimus potrebbero essere leggermente inferiori dopo la somministrazione di compresse dispersibili rispetto alle compresse.

Teoricamente, l'aggiustamento della dose di Certican deve essere basata sulle concentrazioni minime ottenute > 4-5 giorni dopo il precedente cambiamento della dose. Poiché esiste una interazione tra ciclosporina ed everolimus, le concentrazioni di everolimus possono diminuire nel caso di una sensibile riduzione dell'esposizione alla ciclosporina (ovvero concentrazioni ematiche minime <50 ng/ml).

I pazienti con compromissione epatica devono avere di preferenza concentrazioni minime corrispondenti alla parte superiore dell'intervallo di esposizione di 3-8 ng/ml.

Dopo l'inizio del trattamento o dopo l'aggiustamento della dose, il monitoraggio deve essere effettuato ogni 4-5 giorni fino ad osservare concentrazioni stabili di everolimus in 2 misurazioni consecutive delle concentrazioni minime in quanto nei pazienti con compromissione epatica il prolungamento dell'emivita ritarda il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Gli aggiustamenti posologici devono basarsi su concentrazioni minime stabili di everolimus.

#### Raccomandazioni in merito alle dosi di ciclosporina nel trapianto di rene

Certican non deve essere utilizzato nel lungo termine con dosi piene di ciclosporina. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con Certican, l'esposizione ridotta alla ciclosporina migliora la funzionalità renale.

Sulla base dell'esperienza acquisita dallo studio A2309, la riduzione dell'esposizione alla ciclosporina deve iniziare immediatamente dopo il trapianto utilizzando le seguenti finestre raccomandate di concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ).

**Tabella 2 Trapianto di rene: finestre di riferimento raccomandate di concentrazioni ematiche minime di ciclosporina**

<b><math>C_0</math> di riferimento per ciclosporina (ng/mL)</b>	<b>Mese 1</b>	<b>Mesi 2-3</b>	<b>Mesi 4-5</b>	<b>Mesi 6-12</b>
Gruppi Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Le concentrazioni misurate  $C_0$  e  $C_2$  sono illustrate nel paragrafo 5.1).



Prima di ridurre la dose di ciclosporina, si deve accertare che le concentrazioni ematiche minime allo steady state di everolimus siano uguali o superiori a 3 ng/ml.

Sono disponibili dati limitati sulla dose di Certican con concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ) di ciclosporina inferiori a 50 ng/ml o con concentrazioni  $C_2$  inferiori a 350 ng/ml nella fase di mantenimento. Se il paziente non può tollerare la riduzione dell'esposizione alla ciclosporina, deve essere riconsiderato il trattamento continuato con Certican.

#### Raccomandazioni in merito alle dosi di ciclosporina nel trapianto di cuore:

In pazienti con trapianto di cuore in fase di mantenimento la dose di ciclosporina deve essere ridotta in relazione alle condizioni cliniche del paziente, per migliorare la funzionalità renale. In caso di compromissione progressiva della funzionalità renale o se la clearance della creatinina fosse  $< 60$  ml/min, lo schema di trattamento dovrà essere aggiustato. Nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore, la dose di ciclosporina può essere basata sulle concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ) di ciclosporina. Vedere paragrafo 5.1 per l'esperienza con concentrazioni ematiche ridotte di ciclosporina.

Nel trapianto di cuore sono disponibili dati limitati sulla dose di Certican con concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ) di ciclosporina di 50-100 ng/mL dopo 12 mesi.

Prima di ridurre la dose di ciclosporina, si deve accertare che le concentrazioni ematiche pre-dose di everolimus allo steady state siano pari o superiori a 3 ng/ml.

#### Raccomandazioni in merito alla dose di tacrolimus da utilizzare nel trapianto di fegato

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato l'esposizione a tacrolimus deve essere ridotta per minimizzare la tossicità renale correlata all'inibizione della calcineurina. La dose di tacrolimus deve essere ridotta a partire da circa 3 settimane dopo l'inizio della somministrazione in associazione a Certican, con l'obiettivo di raggiungere concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ) di tacrolimus di 3-5 ng/ml. In uno studio clinico controllato, la sospensione completa di tacrolimus è stata associata ad un aumento del rischio di rigetti acuti.

Certican non è stato valutato in studi clinici controllati in associazione a dosi piene di tacrolimus.

#### Modo di somministrazione

Certican è solo per uso orale.

La dose giornaliera di Certican deve essere somministrata unicamente per via orale, suddivisa in due dosi, sempre con o sempre senza cibo (vedere paragrafo 5.2) e contemporaneamente alla somministrazione della ciclosporina in microemulsione o di tacrolimus (vedere *Monitoraggio terapeutico del farmaco*).

Per ulteriori istruzioni vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Certican è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota a everolimus, sirolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Gestione dell'immunosoppressione

Negli studi clinici, Certican è stato somministrato in associazione a ciclosporina in microemulsione, basiliximab o con tacrolimus e corticosteroidi. L'associazione di Certican con altri farmaci immunosoppressori non è stata ampiamente studiata.

L'uso di Certican in pazienti ad elevato rischio immunologico non è stato adeguatamente studiato.

#### Associazione con induzione da timoglobulina

Si consiglia stretta cautela con l'uso di un regime terapeutico comprendente induzione con timoglobulina (globulina di coniglio anti-timocita) e Certican/ciclosporina/steroidi. In uno studio clinico su pazienti riceventi trapianto di cuore (Studio A2310 – vedere paragrafo 5.1) è stato osservato nei primi tre mesi dopo il trapianto un incremento dell'incidenza di infezioni gravi, incluse infezioni fatali, nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto un'induzione con globulina di coniglio anti-timocita.

#### Infezioni gravi ed opportunistiche

I pazienti trattati con immunosoppressori, Certican compreso, sono esposti ad un aumentato rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali e da protozoi). Tra queste condizioni ci sono la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multipla progressiva (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate ad una carica immunosoppressiva totale elevata e possono portare a condizioni gravi o fatali che i medici devono considerare nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con funzionalità renale in deterioramento o sintomi neurologici. In pazienti trattati con Certican sono state segnalate infezioni fatali e sepsi (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con Certican è stata raccomandata la profilassi antimicrobica per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) e per il Citomegalovirus (CMV) per i primi 3 mesi dopo il trapianto, particolarmente per i pazienti con aumentato rischio di infezioni opportunistiche.

#### Compromissione della funzionalità epatica

Si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche minime ( $C_0$ ) di everolimus e l'aggiustamento della dose di everolimus nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

A causa di una più lunga emivita di everolimus nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2), deve essere effettuato il monitoraggio terapeutico di everolimus dopo l'inizio del trattamento o dopo un aggiustamento della dose fino al raggiungimento di concentrazioni stabili.

#### Interazione con substrati del CYP3A4 somministrati per via orale

Si deve porre cautela quando Certican è assunto in associazione a substrati del CYP3A4 somministrati per via orale che presentano uno stretto indice terapeutico a causa del potenziale di interazioni tra farmaci. Se Certican è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati per via orale che presentano uno stretto indice terapeutico (ad es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina o derivati degli alcaloidi dell'ergot), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 che è stato somministrato per via orale (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazione con forti inibitori o induttori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P (PgP)

La somministrazione contemporanea con farmaci forti inibitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (PgP) (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, ritonavir) può aumentare i livelli ematici di everolimus e non è raccomandata a meno che il beneficio non superi il rischio.

La somministrazione contemporanea con forti induttori del CYP3A4 e/o della PgP (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina) non è raccomandata, a meno che il beneficio non superi il rischio.

Se la somministrazione contemporanea con induttori o inibitori del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, si raccomanda di controllare le concentrazioni di everolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente durante la relativa somministrazione concomitante a everolimus e dopo la sospensione di tali farmaci. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di everolimus (vedere paragrafo 4.5).

#### Linfomi ed altri tumori maligni

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva con medicinali, incluso Certican, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, in particolare della pelle (vedere paragrafo 4.8). Il rischio assoluto sembra essere correlato alla durata e all'intensità del trattamento immunosoppressivo piuttosto che all'uso di un medicinale specifico. I pazienti devono essere controllati regolarmente per evidenziare eventuali neoplasie cutanee, e devono essere informati di ridurre al minimo l'esposizione ai raggi UV e alla luce solare e di utilizzare una protezione solare appropriata.

#### Iperlipidemia

Nei pazienti sottoposti a trapianto, l'uso di Certican con ciclosporina in microemulsione o tacrolimus è stato associato a un aumento del colesterolo e dei trigliceridi, che può richiedere un trattamento farmacologico. I pazienti che assumono Certican devono essere controllati per l'iperlipidemia e, se necessario, trattati con medicinali ipolipemizzanti, e apportare opportune modifiche al loro regime alimentare (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con iperlipidemia già nota, prima di iniziare un trattamento immunosoppressivo comprendente Certican, deve essere valutato il rapporto rischio beneficio. Allo stesso modo il rapporto rischio beneficio di una terapia continuata con Certican deve essere rivalutato in pazienti con iperlipidemia grave e refrattaria al trattamento. I pazienti che assumono un inibitore della reduttasi HMG-CoA e/o fibrati devono essere controllati per la possibile insorgenza di rabdomiolisi ed altri eventi avversi come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).

#### Angioedema

Certican è stato associato allo sviluppo di angioedema. Nella maggioranza dei casi segnalati i pazienti stavano assumendo ACE inibitori come trattamento concomitante.

#### Disfunzione renale indotta da inibitori della calcineurina in associazione ad everolimus

Nel trapianto renale e cardiaco, Certican in associazione a dosi piene di ciclosporina aumenta il rischio di disfunzione renale. Per evitare la disfunzione renale sono richieste dosi ridotte di ciclosporina per l'uso in combinazione con Certican. In pazienti con elevati livelli di creatinina sierica, devono essere valutate modifiche appropriate del regime immunosoppressivo, in particolare riguardo la riduzione della dose di ciclosporina.

In uno studio nel trapianto di fegato, Certican in associazione ad esposizione ridotta di tacrolimus non è risultato peggiorare la funzionalità renale in confronto a tacrolimus ad esposizione standard senza Certican. Si raccomanda di monitorare regolarmente la funzionalità renale in tutti i pazienti. Si deve prestare attenzione quando altri medicinali noti per avere un effetto negativo sulla funzione renale vengono somministrati contemporaneamente a Certican.

#### Proteinuria

L'uso di Certican con inibitori della calcineurina in pazienti trapiantati renali è stato associato ad aumento di proteinuria. Il rischio aumenta con concentrazioni ematiche di everolimus più elevate. In pazienti trapiantati renali con proteinuria lieve, in corso di terapia immunosoppressiva di mantenimento con inibitori della calcineurina (CNI), sono stati segnalati peggioramenti della proteinuria quando il CNI è stato sostituito da

Certican. È stata osservata la reversibilità con l'interruzione di Certican e la reintroduzione del CNI. La sicurezza e l'efficacia del passaggio da un CNI a Certican in tali pazienti non è stata accertata.

I pazienti che assumono Certican devono essere monitorati per la proteinuria.

#### Trombosi del rene trapiantato

Soprattutto entro i primi 30 giorni dopo il trapianto, è stato segnalato un rischio aumentato di trombosi arteriosa e venosa del rene con conseguente perdita del trapianto.

#### Complicazioni nella guarigione della ferita

Certican, come altri inibitori del mTOR, può compromettere la guarigione aumentando l'incidenza di complicazioni post-trapianto come deiscenza della ferita, accumulo di liquidi e infezione della ferita che possono richiedere un'ulteriore attenzione chirurgica. Il linfocele tra questi eventi è quello segnalato più frequentemente in pazienti trapiantati di rene e tende ad essere più frequente in pazienti con un indice di massa corporea più alto. La frequenza di versamento pericardico e pleurico è aumentata in pazienti trapiantati di cuore e la frequenza di ernie incisionali è aumentata in pazienti trapiantati di fegato.

#### Microangiopatia trombotica/porpora trombotica trombocitopenica /sindrome uremica emolitica

La somministrazione concomitante di Certican con un inibitore della calcineurina (CNI) può aumentare il rischio di sindrome uremica emolitica indotta da CNI / porpora trombotica trombocitopenica / microangiopatia trombotica.

#### Vaccinazioni

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alle vaccinazioni. Le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con immunosoppressori, everolimus incluso, possono essere meno efficaci. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato.

#### Malattia polmonare interstiziale/polmonite non infettiva

Deve essere presa in considerazione una diagnosi di malattia polmonare interstiziale (ILD) nei pazienti che manifestano sintomi consistenti con la polmonite infettiva ma che non rispondono alla terapia antibiotica e nei quali erano state escluse dopo appropriate analisi cause infettive, neoplastiche e altre motivazioni non correlate al farmaco. Con Certican sono stati segnalati casi di ILD che generalmente si sono risolti con l'interruzione del farmaco con o senza terapia di glucocorticoidi. Tuttavia, si sono verificati anche casi fatali (vedere paragrafo 4.8).

#### Diabete mellito di nuova insorgenza

È stato dimostrato che Certican aumenta il rischio di diabete mellito di nuova insorgenza dopo trapianto. In pazienti trattati con Certican le concentrazioni di glucosio nel sangue devono essere attentamente monitorate.

#### Infertilità maschile

In letteratura sono stati segnalati casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con inibitori di mTOR. Essendo stato dimostrato in studi di tossicologia preclinica che everolimus può ridurre la spermatogenesi, l'infertilità maschile deve essere considerata come un rischio potenziale della terapia prolungata con Certican.

#### Rischio di intolleranza agli eccipienti

Certican compresse dispersibili contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio - galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Everolimus è ampiamente metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 e, in qualche modo, nella parete intestinale e costituisce un substrato per la glicoproteina-P (PgP), pompa di eliminazione multifarmaco. Di conseguenza, l'assorbimento e la successiva eliminazione di everolimus assorbito sistemicamente possono essere influenzati da medicinali che interagiscono con CYP3A4 e/o con la glicoproteina-P. Non è raccomandato il trattamento concomitante con forti inibitori e induttori del 3A4. Gli inibitori della glicoproteina-P possono ridurre l'eliminazione di everolimus dalle cellule intestinali aumentandone le concentrazioni ematiche. *In vitro*, everolimus si è dimostrato un inibitore competitivo del CYP3A4 e un inibitore di tipo misto del CYP2D6. Tutti gli studi di interazione *in vivo* sono stati condotti senza la somministrazione concomitante di ciclosporina.

**Tabella 3 Effetti di altre sostanze attive su everolimus**

Sostanza attiva per tipo di interazione	Interazione – Modifica di AUC/C <sub>max</sub> di everolimus. Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
<b>Potenti inibitori di CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketoconazolo</b>	AUC ↑15,3 volte (intervallo 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 volte (intervallo 2,6-7,0)	La co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4/PgP non è raccomandata a meno che i benefici non superino i rischi.
<b>Itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo</b>	Non studiata. Atteso un forte aumento della concentrazione di everolimus.	
<b>Telitromicina, claritromicina</b>		
<b>Nefazodone</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Moderati inibitori di CYP3A4/PgP</b>		
<b>Eritromicina</b>	AUC ↑4,4 volte (intervallo 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0- volte (intervallo 0,9-3,5)	Si devono monitorare le concentrazioni ematiche minime di everolimus ogni volta che questi inibitori del CYP3A4/PgP vengono somministrati in concomitanza e dopo la loro sospensione.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7 volte C <sub>max</sub> ↑2,2 volte	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 volte (intervallo 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 volte (intervallo 1,3-3,8)	Usare cautela quando non può essere evitata la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o di inibitori di PgP. Monitorare attentamente gli effetti indesiderati e, se necessario, aggiustare la dose di everolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
<b>Ciclosporina orale</b>	AUC ↑2,7 volte (intervallo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 volte (intervallo 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiolo (inibitore della P-gp)</b>	AUC ↑ 2,5 volte C <sub>max</sub> ↑ 2,5 volte	
<b>Fluconazolo</b> <b>Diltiazem,</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	

<b>nicardipina</b>		
<b>Dronedarone</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
<b>Succo di pompelmo o altri cibi che influenzano CYP3A4/PgP</b>	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione (l'effetto varia ampiamente).	La combinazione deve essere evitata.
<b>Potenti e moderati induttori del CYP3A4</b>		
<b>Rifampicina</b>	AUC ↓63% (intervallo 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (intervallo 10-70%)	La co-somministrazione con potenti induttori di CYP3A4 non è raccomandata a meno che i benefici non superino i rischi.
<b>Rifabutina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Carbamazepina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Fenitoina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	Si devono monitorare le concentrazioni ematiche minime di everolimus ogni volta che questi induttori del CYP3A4 vengono somministrati in concomitanza e dopo la loro sospensione.
<b>Fenobarbitale</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Efavirenz, nevirapina</b>	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
<b>Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione.	Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni non devono essere utilizzate durante il trattamento con everolimus.

### **Sostanze la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da everolimus:**

#### Octreotide

La co-somministrazione di everolimus (10 mg al giorno) e octreotide depot ha aumentato la C<sub>min</sub> di octreotide con un rapporto medio geometrico (everolimus/placebo) di 1,47 volte.

#### Ciclosporina

Certican ha influito in misura clinicamente ridotta sulla farmacocinetica della ciclosporina in pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco in trattamento con ciclosporina in microemulsione.

#### Atorvastatina (substrato del CYP3A4) e pravastatina (substrato della PgP)

La somministrazione in soggetti sani di Certican, in dose singola, in associazione ad atorvastatina o a pravastatina non ha influenzato la farmacocinetica dell'atorvastatina, della pravastatina e di everolimus e neppure, in misura clinicamente rilevante, la reattività biologica totale della HMG-CoA riduttasi nel plasma. Tuttavia questi risultati non possono essere estrapolati ad altri inibitori della HMG-CoA riduttasi. I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di rabdomiolisi e altri eventi avversi descritti nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" dei farmaci inibitori della HMG-CoA riduttasi.

#### Substrati del CYP3A4 somministrati per via orale

Sulla base di risultati in vitro, le concentrazioni sistemiche ottenute dopo una dose orale giornaliera di 10 mg rendono improbabile l'inibizione della PgP, del CYP3A4 e del CYP2D6. Tuttavia non può essere esclusa l'inibizione del CYP3A4 e della PgP nell'intestino. Uno studio di interazione su soggetti sani ha dimostrato che la co-somministrazione per via orale di una dose di midazolam, un substrato bersaglio sensibile al

CYP3A4, e di everolimus ha portato ad un aumento del 25% della C<sub>max</sub> di midazolam e ad un aumento del 30% dell'AUC di midazolam. È probabile che l'effetto sia causato dall'inibizione del CYP3A4 intestinale da parte di everolimus. Pertanto everolimus può influenzare la biodisponibilità dei substrati del CYP3A4 co-somministrati per via orale. Tuttavia non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di substrati del CYP3A4 somministrati per via sistemica. Se everolimus è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati per via orale che presentano un basso indice terapeutico (es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina o derivati degli alcaloidi dell'ergot), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 che è stato somministrato per via orale.

#### Vaccinazioni

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alla vaccinazione e la vaccinazione effettuata durante il trattamento con Certican può essere meno efficace. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato.

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Certican in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva, inclusa tossicità fetale ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Certican non deve essere somministrato alle donne in gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il rischio potenziale per il feto. Si consiglia alle donne in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante l'assunzione di Certican e fino a 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

#### Allattamento

Non è noto se everolimus sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte dei ratti. Pertanto, le donne in trattamento con Certican non devono allattare al seno.

#### Fertilità

In letteratura sono stati segnalati casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con inibitori di mTOR (vedere paragrafo 4.4, 4.8, e 5.3). La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota; tuttavia sono state osservate infertilità maschile e amenorrea secondaria.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Certican non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **a) Riassunto del profilo di sicurezza**

Le frequenze delle reazioni avverse elencate di seguito derivano dall'analisi dell'incidenza a 12 mesi di eventi segnalati in studi controllati, randomizzati multicentrici che valutavano l'associazione di Certican con inibitori della calcineurina (CNI) e corticosteroidi in soggetti adulti trapiantati. Tutti gli studi tranne due (nel trapianto renale) comprendevano bracci di trattamento standard a base di CNI senza Certican. Certican in combinazione con ciclosporina è stato studiato in cinque studi in soggetti trapiantati di rene per un totale di

2497 pazienti (inclusi due studi in assenza di un gruppo di controllo senza Certican) ed in tre studi in soggetti trapiantati di cuore per un totale di 1531 pazienti (popolazioni ITT, vedere paragrafo 5.1).

L'associazione di Certican e tacrolimus è stata studiata in uno studio che ha incluso 719 soggetti con trapianto di fegato (popolazione ITT, vedere paragrafo 5.1).

Gli eventi avversi più comuni sono: infezioni, anemia, iperlipidemia, diabete mellito di nuova insorgenza, insonnia, mal di testa, ipertensione, tosse, stipsi, nausea, edema periferico, difficoltà di guarigione (incluso versamento pleurico e pericardico).

L'insorgenza degli eventi avversi può dipendere dalla terapia immunosoppressiva (es. intensità e durata). Negli studi che associavano Certican e ciclosporina è stato osservato un aumento della creatinina sierica più frequentemente nei pazienti trattati con Certican in associazione a dose piena di ciclosporina in microemulsione rispetto al gruppo di controllo. L'incidenza globale degli eventi avversi è stata inferiore nei pazienti che assumevano dosi ridotte di ciclosporina in microemulsione (vedere paragrafo 5.1).

Il profilo di sicurezza di Certican somministrato con ciclosporina a dose ridotta è risultato simile a quello descritto nei 3 studi pivotal dove era stata somministrata ciclosporina a dose piena, eccetto che per una minore frequenza dell'aumento di creatinina sierica e per inferiori valori medi e mediani di creatinina sierica rispetto agli studi di fase III.

#### b) Riassunto tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 4 contiene le reazioni avverse al farmaco con correlazione possibile o probabile a Certican, osservate nell'ambito degli studi clinici di fase III. Se non segnalato altrimenti, questi disturbi sono stati identificati attraverso un'incidenza aumentata negli studi di Fase III che confrontavano pazienti trattati con Certican verso pazienti in trattamento con regimi di terapia standard senza Certican, o sulla base della stessa incidenza nel caso l'evento fosse una reazione avversa nota del farmaco di confronto MPA negli studi sul trapianto di rene e di cuore (vedere paragrafo 5.1). Tranne dove segnalato diversamente, il profilo delle reazioni avverse è relativamente coerente in tutte le indicazioni di trapianto. Essa è stata compilata secondo la classificazione standard per organi MedDRA.

*Le reazioni avverse sono elencate secondo la loro frequenza che viene definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).*

**Tabella 4 Reazioni avverse di correlazione possibile o probabile a Certican**

<b>Organo o Apparato</b>	<b>Incidenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Molto comune	Infezioni (virali, batteriche e micotiche), infezione del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto respiratorio inferiore e polmonari (polmonite inclusa) <sup>1</sup> , infezioni del tratto urinario <sup>2</sup>
	Comune	Sepsi, infezione della ferita
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	Comune	Tumori maligni o non specificati, tumori della pelle maligni e non specificati
	Non comune	Linfomi/malattie linfoproliferative post-trapianto (PTLD)



<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune	Leucopenia, anemia/eritropenia, trombocitopenia <sup>1</sup>
	Comune	Pancitopenia, microangiopatie trombotiche (inclusi porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico emolitica)
<b>Patologie endocrine</b>	Non comune	Ipogonadismo maschile (riduzione del testosterone, aumento dell'FSH e dell'LH)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto comune	Iperlipidemia (colesterolo e trigliceridi), diabete mellito di nuova insorgenza, ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Molto comune	Insonnia, ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Mal di testa
<b>Patologie cardiache</b>	Molto comune	Versamento pericardico <sup>3</sup>
	Comune	Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	Molto comune	Ipertensione, eventi tromboembolici venosi
	Comune	Linfocele <sup>4</sup> , epistassi, trombosi del rene trapiantato
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Molto comune	Versamento pleurico <sup>1</sup> , tosse <sup>1</sup> , dispnea <sup>1</sup>
	Non comune	Malattia polmonare interstiziale <sup>5</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
	Comune	Pancreatite, stomatite/ulcerazioni della bocca, dolore orofaringeo
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non comune	Epatite non infettiva, itterizia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Angioedema <sup>6</sup> , acne, eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune	Mialgia, artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Comune	Proteinuria <sup>2</sup> , necrosi tubulare renale <sup>7</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Comune	Disfunzione erettile, disturbo mestruale (inclusa amenorrea e menorragia)
	Non comune	Cisti ovarica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Edema periferico, dolore, compromissione della guarigione, piressia
	Comune	Ernia incisionale
<b>Esami diagnostici</b>	Comune	Alterazioni degli enzimi epatici <sup>8</sup>

<sup>1</sup> comune nel trapianto renale

<sup>2</sup> comune nel trapianto di cuore

<sup>3</sup> nel trapianto di cuore

<sup>4</sup> nel trapianto di rene e di cuore

<sup>5</sup> La ricerca secondo SMQ (Standardized MedDRA Queries) per ILD ha mostrato la frequenza di ILD negli studi clinici. Questa ampia ricerca ha anche compreso casi causati da eventi correlati, es. da infezioni. La categoria di frequenza qui riportata deriva da una revisione medica dei casi noti.

<sup>6</sup> soprattutto in pazienti in trattamento concomitante con ACE inibitori

<sup>7</sup> nel trapianto di rene

<sup>8</sup>  $\gamma$ -GT, AST, ALT elevate

### c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

Essendo stato dimostrato in studi di tossicologia preclinica che everolimus può ridurre la spermatogenesi, l'infertilità maschile deve essere considerata come un rischio potenziale della terapia prolungata con

Certican. In letteratura sono stati segnalati casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con inibitori di mTOR.

In studi clinici controllati in cui un totale di 3256 pazienti trattati con Certican in combinazione con altri immunosoppressori venivano monitorati per almeno 1 anno, un totale di 3,1% ha sviluppato tumori maligni, con l'1,0% di tumori maligni della pelle e lo 0,60% di linfomi o di alterazioni linfoproliferative.

Casi di malattia polmonare interstiziale, che ha comportato infiammazione del parenchima polmonare (polmonite) e/o fibrosi di eziologia non infettiva, talora fatali, sono occorsi in pazienti in trattamento con rapamicina e derivati, Certican compreso. Nella maggioranza dei casi la condizione si risolve dopo la sospensione di Certican e/o l'aggiunta di glucocorticoidi. Tuttavia si sono verificati anche casi fatali.

#### d) Reazioni avverse da segnalazioni spontanee post marketing

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post marketing con Certican tramite segnalazioni spontanee e casi in letteratura. Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo sicuro la loro frequenza, che pertanto è classificata come non nota. Le reazioni avverse al farmaco sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo di MedDRA. In ciascuna classe per sistema e organo, le ADR sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 5 Reazioni avverse al farmaco da segnalazioni spontanee e letteratura (frequenza non nota)**

Sistema d'organo	Incidenza	Reazione avversa
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Carenza di ferro
Patologie vascolari	Non nota	Vasculite leucocitoclastica, Linfoedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Proteinosi alveolare polmonare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Eritroderma

#### Popolazione pediatrica

Le informazioni sulla sicurezza nei bambini e negli adolescenti si basano sui dati di pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale a 36 mesi ed epatico a 24 mesi (vedere paragrafo 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi su animali, everolimus ha mostrato un basso potenziale di tossicità acuta. Non sono stati osservati casi di mortalità o di tossicità grave dopo somministrazione orale di dosi singole di 2.000 mg/kg (test limite) nel topo o nel ratto.

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio è molto limitata, si è verificato un solo caso di ingestione accidentale di 1,5 mg di everolimus in un bambino di due anni, senza alcuna osservazione di eventi avversi. Dosi singole fino a 25 mg sono state somministrate a pazienti sottoposti a trapianto con una tollerabilità acuta accettabile.

In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA18

#### Meccanismo di azione

Everolimus, un inibitore del segnale di proliferazione, previene il rigetto dell'allotrapianto nei roditori e nei modelli di primati non umani. Esercita il suo effetto immunosoppressivo inibendo la proliferazione, e quindi l'espansione clonale, delle cellule T attivate dall'antigene, fenomeno controllato da interleuchine cellule T specifiche, ad es. l'interleuchina-2 e l'interleuchina-15. Everolimus inibisce un meccanismo di segnalazione intracellulare che si attiva mediante il legame di questi fattori di crescita delle cellule T ai rispettivi recettori, e che, normalmente induce la proliferazione cellulare. Con il blocco di questo segnale da parte di everolimus si ha un arresto delle cellule allo stadio G<sub>1</sub> del ciclo cellulare.

A livello molecolare, everolimus forma un complesso con la proteina citoplasmatica FKBP-12. In presenza di everolimus, viene inibito il fattore di crescita che ha stimolato la fosforilazione della chinasi p70 S6. Poiché la fosforilazione della chinasi p70 S6 è controllata dal FRAP (denominato anche m-TOR), ciò suggerisce che il complesso everolimus-FKBP-12 si lega e quindi interferisce con la funzione del FRAP.

Il FRAP è una proteina fondamentale nel meccanismo di regolazione, che controlla il metabolismo, la crescita e la proliferazione cellulare; pertanto l'inattivazione delle funzioni del FRAP spiega l'arresto del ciclo cellulare provocato da everolimus.

Everolimus ha quindi un meccanismo d'azione diverso da quello della ciclosporina. Nei modelli preclinici di allotrapianto, la somministrazione concomitante di everolimus e di ciclosporina è risultata molto più efficace rispetto alla somministrazione dei singoli composti.

L'effetto di everolimus non si limita alle cellule T. Everolimus inibisce, in generale, la proliferazione, stimolata dai fattori di crescita, delle cellule ematopoietiche e non-ematopoietiche, come le cellule muscolari lisce vascolari. La proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, indotta da danno endoteliale e che porta alla formazione della neointima, riveste un ruolo chiave nella patogenesi del rigetto cronico. Studi preclinici con everolimus hanno evidenziato l'inibizione di formazione della neointima in un modello di allotrapianto dell'aorta nel ratto.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Trapianto di rene*

La somministrazione di Certican a dosi fisse di 1,5 mg/die e 3 mg/die, in combinazione con dosi standard di ciclosporina in microemulsione e di corticosteroidi, è stata valutata nell'ambito di due studi clinici di fase III (B201 e B251) in pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene *de novo*. Micofenolato mofetile (MMF) alla dose di 1g *b.i.d.* è stato utilizzato come farmaco di confronto. Gli obiettivi co-primari compositi sono stati la mancanza di efficacia a 6 mesi (rigetto acuto confermato da biopsia, perdita dell'organo trapiantato, morte o perdita al follow-up) e la perdita dell'organo trapiantato, morte o perdita al follow-up a 12 mesi. In questi studi, Certican è risultato, globalmente, non inferiore al MMF. Nello studio B201, l'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia a 6 mesi è stata pari al 21,6%, 18,2% e 23,5% nei gruppi trattati con Certican 1,5

mg/die, Certican 3 mg/die e MMF, rispettivamente. Nello studio B251, l'incidenza è stata del 17,1%, 20,1% e 23,5% nei gruppi trattati con Certican 1,5 mg/die, Certican 3 mg/die e MMF, rispettivamente.

Nei pazienti in trattamento con Certican in associazione a ciclosporina in microemulsione a dosi piene è stata osservata più frequentemente una ridotta funzionalità dell'organo trapiantato con aumento della creatinina sierica rispetto ai pazienti in trattamento con MMF. Questo effetto suggerisce che Certican aumenta la nefrotossicità indotta da ciclosporina. Le analisi farmacodinamiche sulla concentrazione del farmaco hanno rilevato che la funzione renale non era danneggiata da un'esposizione ridotta alla ciclosporina mentre l'efficacia si manteneva fino a quanto la concentrazione minima ematica di everolimus si manteneva al di sopra di 3 ng/mL. Questo concetto era stato successivamente confermato in due studi clinici di fase III, (A2306 e A2307, comprendenti rispettivamente 237 e 256 pazienti), che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di Certican alle dosi di 1,5 mg e 3 mg/die (dose iniziale, le dosi successive sono state basate sui livelli ematici minimi di riferimento di everolimus  $\geq 3$  ng/ml) in combinazione con una esposizione ridotta alla ciclosporina. In entrambi gli studi la funzione renale si preservava senza compromissione dell'efficacia. In questi studi comunque non era presente il braccio comparativo senza Certican. È stato completato uno studio A2309 di fase III, controllato multicentro, randomizzato, in aperto in cui 833 trapiantati *de-novo* di rene venivano randomizzati ad uno dei due regimi posologici di Certican, diversi per dose, in combinazione con dosi ridotte di ciclosporina o con un regime posologico standard di micofenolato sodico (MPA) + ciclosporina e trattati per 12 mesi. Tutti i pazienti ricevevano una terapia di induzione con basiliximab pre-trapianto ed il Giorno 4 post-trapianto. Gli steroidi venivano dati come richiesto post-trapianto.

Le dosi di partenza nei due gruppi Certican erano 1,5 mg/die e 3 mg/die, somministrati in due dosi separate, successivamente modificati dal Giorno 5 in poi per mantenere le concentrazioni ematiche minime di everolimus nelle finestre di riferimento rispettivamente di 3-8 ng/mL e 6-12 ng/mL. La dose di micofenolato sodico era 1,44 g/die. Le dosi di ciclosporina venivano adattate per mantenere le concentrazioni ematiche minime nelle finestre di riferimento come illustrato nella Tabella 6. I valori reali misurati per le concentrazioni nel sangue di everolimus e ciclosporina ( $C_0$  e  $C_2$ ) sono illustrati in Tabella 7.

Nonostante il regime posologico più alto di Certican fosse efficace quanto il regime posologico più basso, la sicurezza generale era peggiore, quindi il regime posologico più alto non è raccomandato.

Il regime posologico più basso per Certican è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 6 Studio A2309: Finestre di riferimento della concentrazione ematica minima di ciclosporina**

<b><math>C_0</math> di riferimento per ciclosporina (ng/mL)</b>	<b>Mese 1</b>	<b>Mesi 2-3</b>	<b>Mesi 4-5</b>	<b>Mesi 6-12</b>
Gruppi Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Gruppi MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

**Tabella 7 Studio A2309: Concentrazioni ematiche minime misurate di ciclosporina ed everolimus**

<b>Concentrazioni minime (ng/mL)</b>	<b>Gruppi Certican</b> (dose bassa di ciclosporina)				<b>MPA</b> (ciclosporina standard)	
	<b>Certican 1,5 mg</b>		<b>Certican 3,0 mg</b>		<b>Myfortic 1,44 g</b>	
	$C_0$	$C_2$	$C_0$	$C_2$	$C_0$	$C_2$
<b>Ciclosporina</b>						
Giorno 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mese 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mese 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273

Mese 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mese 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mese 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
<b>Everolimus</b>	(Target C <sub>0</sub> 3-8)		(Target C <sub>0</sub> 6-12)			
Giorno 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Mese 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Mese 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Mese 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Mese 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Mese 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

I numeri sono medie ± DS dei valori misurati con C<sub>0</sub> = concentrazione minima, C<sub>2</sub> = valore 2 ore post dose

L'endpoint primario di efficacia era una variabile di insuccesso composito (rigetto acuto provato da biopsia, perdita d'organo, morte o perdita al follow-up). L'esito è illustrato in Tabella 8.

**Tabella 8 Studio A2309: Endpoints di efficacia composito ed individuali a 6 e 12 mesi (incidenza nella popolazione ITT)**

	Certican 1,5 mg N= 277		Certican 3,0 mg N= 279		MPA 1,44 g N= 277	
	% (n)		% (n)		% (n)	
	6 m	12 m	6 m	12 m	6 m	12 m
<b>Endpoint composito (1° criterio)</b>	<b>19,1 (53)</b>	<b>25,3 (70)</b>	<b>16,8 (47)</b>	<b>21,5 (60)</b>	<b>18,8 (52)</b>	<b>24,2 (67)</b>
Differenza % (Certican – MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% CI	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	(-8,3; 4,4)	(-9,7; 4,3)	-	-
<b>Endpoints individuali (2° criterio)</b>						
BPAR trattati	<b>10,8 (30)</b>	<b>16,2 (45)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>13,3 (37)</b>	<b>13,7 (38)</b>	<b>17,0 (47)</b>
Perdita d'organo	<b>4,0 (11)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>3,9 (11)</b>	<b>4,7 (13)</b>	<b>2,9 (8)</b>	<b>3,2 (9)</b>
Morte	<b>2,2 (6)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>	<b>1,1 (3)</b>	<b>2,2 (6)</b>
Perdita al follow-up	<b>3,6 (10)</b>	<b>4,3 (12)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>2,5 (7)</b>	<b>1,8 (5)</b>	<b>3,2 (9)</b>
<b>Endpoints combinati (2° criterio)</b>						
Perdita d'organo/morte	<b>5,8 (16)</b>	<b>6,5 (18)</b>	<b>5,7 (16)</b>	<b>7,5 (21)</b>	<b>4,0 (11)</b>	<b>5,4 (15)</b>
Perdita d'organo/morte/perdita FU	<b>9,4 (26)</b>	<b>10,8 (30)</b>	<b>8,2 (23)</b>	<b>10,0 (28)</b>	<b>5,8 (16)</b>	<b>8,7 (24)</b>

m= mesi, 1°= primario, 2°= secondario, IC= intervallo di confidenza, il margine di non inferiorità era 10%  
Endpoint composito: rigetto acuto provato da biopsia (BPAR), perdita d'organo, morte, o perdita al follow-up (FU)

Le variazioni della funzione renale, come evidenziate dalla velocità di filtrazione glomerulare calcolata (GFR) utilizzando la formula MDRD sono illustrate nella Tabella 9.

La proteinuria è stata rilevata alle visite programmate con analisi spot delle proteine nelle urine/creatinina (vedere Tabella 10). Correlando i livelli della proteinuria alle concentrazioni minime di everolimus particolarmente a valori di C<sub>min</sub> superiori a 8 ng/mL è stato rilevato un effetto sulla concentrazione.

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente con i regimi posologici raccomandati di Certican (dose più bassa) rispetto ai gruppi di controllo MPA sono stati inseriti precedentemente in Tabella 4. Per i pazienti

trattati con Certican è stata segnalata una frequenza minore di infezioni virali risultante principalmente da una percentuale minore di casi segnalati di infezione CMV (0,7% vs. 5,95%) e di infezione da virus BK (1,5% vs. 4,8%).

**Tabella 9 Studio A2309: Funzione renale (GFR calcolato con MDRD) a 12 mesi (popolazione ITT)**

C <sub>0</sub> di riferimento per ciclosporina (ng/mL)	Certican 1,5 mg N= 277	Certican 3,0 mg N= 279	MPA 1,44 g N= 277
GFR medio a 12 mesi (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	54,6	51,3	52,2
Differenza nella media (everolimus-MPA)	2,37	-0,89	-
IC 95%	(-1,7; 6,4)	(-5,0; 3,2)	-

Attribuzione dei valori mancanti di GFR a 12 mesi: perdita d'organo= 0; morte o perdita al follow-up per funzione renale= LOCF1 (ultima osservazione successiva all'approccio 1: fine del trattamento (fino al Mese 12)).

MDRD: modifica della dieta nella malattia renale.

**Tabella 10 Studio A2309: Rapporto tra proteine urinarie e creatinina**

Trattamento	Categoria di proteinuria (mg/nmol)			
	% nella norma(n) (<3,39)	% moderata(n) (3,39-<33,9)	% sub-nefrotica(n) (33,9-<339)	% nefrotica(n) (>339)
<b>Mese 12</b>				
Certican 1,5 mg	<b>0,4</b> (1)	<b>64,2</b> (174)	<b>32,5</b> (88)	<b>3,0</b> (8)
<b>(TED)</b> Certican 3 mg	<b>0,7</b> (2)	<b>59,2</b> (164)	<b>33,9</b> (94)	<b>5,8</b> (16)
MPA 1,44 g	<b>1,8</b> (5)	<b>73,1</b> (198)	<b>20,7</b> (56)	<b>4,1</b> (11)

1 mg/nmol = 8,84 mg/g

TED: endpoint di trattamento (valore del mese 12 o ultima osservazione successiva)

In uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, a 2 bracci (A2433), della durata di 24 mesi, 2.037 pazienti trapiantati adulti con basso rischio immunologico sono stati randomizzati entro 24 ore dal trapianto renale a ricevere everolimus e CNI ridotto (EVR+rCNI) o MPA e CNI standard (MPA+sCNI). Nel gruppo EVR+rCNI, la dose iniziale di everolimus era di 3 mg/die somministrata come 1,5 mg due volte al giorno (quando somministrato con tacrolimus) o di 1,5 mg/die somministrata come 0,75 mg due volte al giorno (quando somministrato con ciclosporina). I tassi di incidenza di tutti gli endpoint di efficacia al mese 12 e al mese 24 sono riassunti nella Tabella 11. I risultati di sicurezza sono coerenti con i profili di sicurezza noti di everolimus, MPA, ciclosporina e tacrolimus. L'incidenza di infezioni virali come quelle da CMV e BKV è stata rispettivamente di 28 (2,8%) e 59 (5,8%) nel gruppo EVR+rCNI, e rispettivamente di 137 (13,5%) e 104 (10,3%) nel gruppo MPA+ sCNI.

**Tabella 11 Studio A2433: Confronto tra gruppi di trattamento per tassi di incidenza degli endpoints compositi (set completo di analisi)**

Endpoint di efficacia	EVR+ rCNI N=1022	MPA+ sCNI N=1015	Differenza (IC 95% )	P value	EVR+ rCNI N=1022	MPA+ sCNI N=1015	Differenza (95% CI)	P value
	Mese 12				Mese 24			
eGFR < 50mL/min/1,7 3m <sup>2</sup> o tBPAR <sup>#</sup>	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, perdita dell'organo	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

trapiantato o morte								
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
Perdita dell'organo trapiantato	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
Morte	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
Perdita dell'organo trapiantato, o morte	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 <sup>2</sup> #	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

IC 95% e p value per verificare l'assenza di differenze ( $[EVR+rCNI] - [MPA+sCNI] = 0$ ); l'endpoint evidenziato con # viene confrontato utilizzando i tassi di incidenza grezzi, gli altri endpoint vengono confrontati utilizzando i tassi di incidenza di Kaplan-Meier;

tBPAR: rigetto acuto trattato, dimostrato da biopsia; IC: intervallo di confidenza; eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata; EVR: everolimus; MPA: acido micofenolico; rCNI: inibitore della calcineurina a ridotta esposizione; sCNI: inibitore della calcineurina a esposizione standard

#### Trapianto cardiaco

Entrambe le dosi di Certican di 1,5 mg/die e 3 mg/die in combinazione con dosi standard di ciclosporina in microemulsione e di corticosteroidi, sono state valutate nei confronti di azatioprina (AZA), somministrata alla dose di 1 – 3 mg/kg/die, nell'ambito di uno studio clinico di fase III (B253) in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. L'obiettivo primario composito dello studio è stato l'incidenza di rigetto acuto  $\geq$  ISHLT grado 3A, rigetto acuto associato a compromissione emodinamica, perdita dell'organo trapiantato, morte del paziente o perdita al follow-up a 6, 12 e 24 mesi. Entrambe le dosi di Certican sono state superiori ad AZA a 6, 12 e 24 mesi. L'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia  $\geq$  ISHLT grado 3A al 6° mese è stata pari al 27,8% per il gruppo 1,5 mg/die, 19% per il gruppo 3 mg/die e 41,6% per il gruppo AZA, rispettivamente ( $p = 0,003$  per 1,5 mg vs. controllo,  $< 0,001$  per 3 mg vs. controllo).

Sulla base dei dati dell'ecografia coronarica intravascolare, effettuata su una parte della popolazione in studio, entrambe le dosi di Certican sono state statisticamente più efficaci di AZA nel prevenire la vasculopatia da allotrapianto (definita come un aumento dello spessore massimo dell'intima rispetto al basale  $\geq 0,5$  mm in almeno un'immagine accoppiata di una sequenza di pullback automatica), un importante fattore di rischio per la perdita dell'organo trapiantato a lungo termine.

Livelli elevati di creatinina sierica sono stati osservati più frequentemente nei pazienti che assumevano Certican in associazione a ciclosporina in microemulsione a dosi piene rispetto ai pazienti in trattamento con AZA. Questi risultati indicano che Certican aumenta la nefrotossicità indotta da ciclosporina.

Nell'ambito dello studio A2411 randomizzato, della durata di 12 mesi, in aperto condotto in pazienti sottoposti a trapianto di cuore de-novo, Certican in associazione a ciclosporina in microemulsione a dosi ridotte e corticosteroidi è stato confrontato verso micofenolato mofetile (MMF) con ciclosporina in microemulsione a dose piena e corticosteroidi. La dose iniziale di Certican è stata 1,5 mg/die successivamente modificata nei singoli pazienti per mantenere concentrazioni ematiche target minime di everolimus di 3-8 ng/mL. La dose iniziale di MMF è stata 1500 mg b.i.d. La dose di ciclosporina in

microemulsione è stata aggiustata nei singoli pazienti per raggiungere le seguenti concentrazioni target minime (ng/mL):

**Tabella 12** Concentrazioni minime di riferimento di ciclosporina (C<sub>0</sub>) per mese

Concentrazioni ematiche minime di ciclosporina (C <sub>0</sub> )	Mese 1	Mese 2	Mesi 3-4	Mesi 5-6	Mesi 7-12
<b>Gruppo Certican</b>	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
<b>Gruppo MMF</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Le concentrazioni ematiche effettivamente misurate nei pazienti sono riportate nella Tabella 13.

**Tabella 13** A2411: Statistiche riassuntive delle concentrazioni ematiche di ciclosporina (CsA) \* (media ± DS)

	Gruppo Certican (N=91)	Gruppo MMF (N=83)
<b>Visita</b>	<b>C<sub>0</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>Giorno 4</b>	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
<b>Mese 1</b>	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
<b>Mese 3</b>	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
<b>Mese 6</b>	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
<b>Mese 9</b>	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
<b>Mese 12</b>	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

\*: concentrazioni ematiche minime (C<sub>0</sub>) misurate sul sangue *in toto*

Le variazioni della funzionalità renale sono riportate nella Tabella 14. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 15.

**Tabella 14** A2411: Variazioni nella clearance della creatinina durante lo studio (vengono considerati solo i pazienti con valori basali e al tempo di rilevazione)

		Clearance della creatinina stimata (Cockcroft-Gault)* mL/min		
		Basale Media (± DS)	Valore al tempo di rilevazione Media (± DS)	Differenza tra le variazioni dei gruppi Media (intervallo di confidenza al 95%)
Mese 1	Certican (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1; 3,4)
Mese 6	Certican (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6; 2,9)
Mese 12	Certican (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2; 7,5)

\* comprende pazienti con valore sia al basale che alla visita



**Tabella 15 A2411: Frequenza degli eventi correlati all'efficacia (incidenza nella popolazione ITT)**

Endpoint di efficacia	Certican n=92	MMF n=84	Differenza tra le frequenze Media (intervallo di confidenza al 95%)
<b>A 6 mesi</b>			
Rigetto acuto comprovato da biopsia di grado ISHLT $\geq$ 3A	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Fallimento di efficacia composito *	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)
<b>A 12 mesi</b>			
Rigetto acuto comprovato da biopsia di grado ISHLT $\geq$ 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Fallimento di efficacia composito *	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Morte o perdita del trapianto /ritrapianto	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

\* Fallimento di efficacia composito che considera l'insorgenza di uno dei seguenti eventi: rigetto acuto di grado  $\geq$  3A, rigetto acuto associato a compromissione emodinamica, perdita del trapianto, morte o perdita al follow-up.

Lo studio A2310 è uno studio di fase III multicentrico, randomizzato in aperto che confronta, per 24 mesi, due schemi terapeutici di Certican con dose ridotta di ciclosporina verso uno schema posologico standard con micofenolato mofetile (MMF)/ciclosporina. L'uso di terapia di induzione era centro specifica (nessuna induzione o basiliximab o timoglobulina). Tutti i pazienti ricevevano corticosteroidi.

Le dosi iniziali dei gruppi Certican erano 1,5 mg/die e 3 mg/die ed erano state modificate per raggiungere concentrazioni ematiche minime di everolimus di 3-8 ng/ml e 6-12 ng/ml rispettivamente. La dose di MMF era 3 g/die. Le dosi di ciclosporina avevano l'obiettivo di raggiungere le stesse concentrazioni ematiche minime dello studio A2411. Le concentrazioni ematiche di everolimus e ciclosporina sono descritte in Tabella 16.

L'arruolamento del braccio di trattamento sperimentale con la dose più elevata di Certican è stato interrotto anticipatamente a causa di un aumentato tasso di mortalità, dovuto a infezione e a disturbi cardiovascolari, occorsi entro i primi 90 giorni dopo la randomizzazione.

**Tabella 16 A2310: Concentrazioni ematiche minime di ciclosporina (CsA) ed everolimus**

Visita	Certican 1,5mg/dose ridotta di CsA N=279		MMF 3g/dose standard di CsA N=268
	everolimus (C <sub>0</sub> ng/mL)	ciclosporina (C <sub>0</sub> ng/mL)	ciclosporina (C <sub>0</sub> ng/mL)
Giorno 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mese 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mese 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Mese 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Mese 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Mese 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

I numeri sono la media (Deviazione Standard) di valori misurati di C<sub>0</sub> = concentrazione minima

Il risultato di efficacia a 12 mesi è descritto in Tabella 17.

**Tabella 17 Studio A2310: Tassi di incidenza degli endpoints di efficacia per gruppo di trattamento (Popolazione ITT – Analisi a 12 mesi)**

	<b>Certican 1,5mg</b> N=279 n (%)	<b>MMF</b> N=271 n (%)
<b>Endpoints di efficacia</b>		
<b>Primario: fallimento di efficacia composito</b>	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR associato con HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR di grado ISHLT >= 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Morte	22 (7,8)	13 (4,8)
- Perdita del trapianto/ritrapianto	4 (1,4)	5 (1,8)
- Perdita al follow-up	9 (3,2)	10 (3,7)

Fallimento di efficacia composito: episodi di rigetto acuto comprovato da biopsia (BPAR) di grado ISHLT >=3A, rigetto acuto (AR) associato a compromissione emodinamica (HDC), perdita del trapianto/ritrapianto, morte o perdita al follow-up.

Il tasso di mortalità più alto nel braccio Certican in confronto al braccio MMF era principalmente il risultato di un aumento del tasso di decessi da infezione riscontrato nei primi tre mesi tra i pazienti con Certican che ricevevano una terapia di induzione con timoglobulina. Lo squilibrio di decessi nel sottogruppo con timoglobulina era particolarmente evidente tra i pazienti ospedalizzati prima del trapianto e con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.4).

La funzione renale nel corso dello studio A2310, valutata attraverso il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) calcolato con la formula MDRD, al Mese 12 era 5,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (97,5% CI -10,9; -0,2) più bassa per il gruppo che aveva ricevuto 1,5 mg di everolimus.

Questa differenza era principalmente osservata nei centri in cui le concentrazioni medie di ciclosporina durante il periodo di studio erano simili in pazienti che ricevevano Certican ed in pazienti randomizzati nel braccio di controllo. Come indicato nella Tabella 18, questo risultato sottolinea l'importanza di ridurre le concentrazioni di ciclosporina, quando associata ad everolimus (vedere anche paragrafo 4.2):

**Tabella 18 Concentrazioni minime di riferimento di ciclosporina (C<sub>0</sub>) per mese**

<b>Target ciclosporina C<sub>0</sub></b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3-4</b>	<b>M5-6</b>	<b>M7-12</b>
<b>Gruppo Certican</b>	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
<b>Gruppo MMF</b>	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Inoltre, la differenza era principalmente causata da una differenza sviluppatasi durante il primo mese post-trapianto quando i pazienti sono ancora in una situazione emodinamica instabile che può confondere l'analisi della funzione renale. Quindi, la diminuzione della GFR media dal Mese 1 al Mese 12 era significativamente inferiore nel gruppo everolimus rispetto al gruppo di controllo (-6,4 vs -13,7 mL/min, p=0,002).

La proteinuria, espressa come livelli urinari di creatinina:proteine in campioni spot di urina, tendeva ad essere più alta nei pazienti trattati con Certican. Sono stati osservati valori sub-nefrotici nel 22% dei pazienti che ricevevano Certican in confronto ai pazienti trattati con MMF (8,6%). Sono stati anche segnalati livelli nefrotici (0,8%), corrispondenti a 2 pazienti in ciascun gruppo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse per il gruppo di everolimus 1,5 mg nello Studio A2310 erano corrispondenti alle reazioni avverse descritte in Tabella 4. Per i pazienti trattati con Certican è stata segnalata una frequenza inferiore di

infezioni virali, derivante principalmente da una frequenza di segnalazione di infezione da CMV più bassa rispetto al gruppo MMF (7,2% vs 19,4%).

#### *Trapianto di fegato*

Nello studio di fase III in adulti sottoposti a trapianto di fegato (H2304), Certican 1,0 mg due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad esposizione ridotta di tacrolimus con l'assunzione della dose iniziale di Certican 4 settimane dopo il trapianto ed è stato studiato in confronto ad esposizione standard di tacrolimus. La dose di Certican è stata aggiustata per mantenere le concentrazioni ematiche minime di riferimento di everolimus tra 3 – 8 ng/ml nel braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta. Le dosi di tacrolimus sono state di conseguenza aggiustate per raggiungere le concentrazioni minime di riferimento tra 3 – 5 ng/ml durante i 12 mesi nel braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta.

Poiché solo il 2,6% dei partecipanti allo studio H2304 era nero, questo studio fornisce solo limitati dati di efficacia e sicurezza su questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Complessivamente, nell'analisi a 12 mesi, l'incidenza dell'endpoint composito (tBPAR, perdita dell'organo o morte) è risultata inferiore nel braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta (6,7%) rispetto al braccio di controllo con tacrolimus (9,7%) e sono stati osservati risultati coerenti al mese 24 (vedere Tabella 19).

I risultati dei singoli componenti dell'endpoint composito sono illustrati nella in Tabella 20.

**Tabella 19 Studio H2304: Confronto tra gruppi di trattamento per tassi di incidenza dell'endpoint primario di efficacia secondo Kaplan-Meier (KM) (popolazione ITT – analisi ai mesi 12 e 24)**

Statistica	EVR+TAC ridotto N=245		TAC Controllo N=243	
	12-mesi	24-mesi	12-mesi	24-mesi
Numero di fallimenti nell'endpoint composito di efficacia (tBPAR, perdita dell'organo o decesso) dalla randomizzazione fino al Mese 24/12	16	24	23	29
Stima KM del tasso di fallimenti nell'endpoint composito di efficacia composito (tBPAR*, perdita dell'organo o decesso) al Mese 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Differenza tra le stime KM (vs. Controllo)	-3,0%	2,2%		
IC 97,5%	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%; 4,4%)		
Z-test per l'ipotesi nulla (EVR+TAC ridotto - Controllo = 0), P-value	0,230	0,452		
Z-test (EVR+TAC ridotto - Controllo $\geq$ 0.12) (Test di Non-inferiorità), P-value*	<0,001	<0,001		

\*tBPAR = rigetto acuto trattato comprovato da biopsia

**Tabella 20 Studio H2304: Confronto tra gruppi di trattamento per tassi di incidenza degli endpoints secondari di efficacia (popolazione ITT – analisi ai mesi 12 e 24)**

Endpoints di efficacia	EVR/TAC ridotto N=245 n (%)	TAC Controllo N=243 n (%)	Diff. Di Rischio (IC 95%)	P-value*
<b>Perdita dell'organo</b>				
Mese 12	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
Mese 24	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
<b>Decesso</b>				
Mese 12	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
Mese 24	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
<b>BPAR<sup>1</sup></b>				
Mese 12	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
Mese 24	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
<b>tBPAR<sup>2</sup></b>				
Mese 12	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
Mese 24	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = rigetto acuto comprovato da biopsia; 2. tBPAR = rigetto acuto trattato comprovato da biopsia

\*Tutti i valori-p sono per test a due code e sono stati confrontati con un livello di significatività di 0,05.

Il confronto tra i gruppi di trattamento per la variazione dell'eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] dal tempo di randomizzazione (giorno 30) ai mesi 12 e 24 ha dimostrato una superiore funzionalità renale per il braccio Certican + tacrolimus ad esposizione ridotta (vedere Tabella 21).-

**Tabella 21 Studio H2304: Confronto tra i gruppi di trattamento per eGFR (MDRD 4) al mese 12 (popolazione ITT – analisi ai mesi 12 e 24)**

Differenza vs Controllo						
Trattamento	N	LS Mean (SE)	LSM Mean (SE)	IC 97,5%	P value (1)	P value (2)
<b>EVR+TAC ridotto</b>						
Mese 12	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
Mese 24	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
<b>TAC Controllo</b>						
Mese 12	243	-10,73 (1,54)				
Mese 24	243	-14,60 (1,54)				

Medie dei minimi quadrati, intervalli di confidenza 97,5% e valori-p derivano da un modello ANCOVA che contiene come fattori il trattamento e lo stato HCV e come covariata il valore basale di eGFR.

P-value (1): Test di non inferiorità con margine IN = -6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, livello di significatività di 0,0125 ad una coda.

P-value (2): Test di superiorità livello di significatività di 0,025 a due code.

Uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, della durata di 24 mesi (H2307), è stato condotto in pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente (LDLT) con everolimus in combinazione con tacrolimus ridotto (EVR+rTAC) rispetto a esposizione standard di tacrolimus (sTAC) per dimostrare efficacia comparabile misurata dal fallimento dell'efficacia composita (tBPAR, perdita dell'organo trapiantato o morte) e un valore di eGFR almeno comparabile. La concentrazione raccomandata su sangue intero prima della dose mattutina (C-0h) "trough exposure" (da 3 a 8 ng/mL) è stata mantenuta durante lo studio per il braccio EVR+rTAC. Per il braccio sTAC è stato scelto l'intervallo target di tacrolimus compreso tra 3 e 5 ng/mL in combinazione con everolimus. Questo approccio è stato supportato

dai dati a 12 mesi dello studio H2304. In questo studio, la maggior parte dei pazienti (N=223, 78,5%) era di origine asiatica. 284 pazienti sono stati randomizzati al gruppo EVR+rTAC (N = 142) o al gruppo sTAC (N = 142). Le stime KM per l'incidenza degli eventi composti primari di fallimento dell'efficacia (tBPAR, perdita dell'organo trapiantato o morte) al mese 12 e al mese 24 erano comparabili per i bracci di controllo EVR+rTAC e sTAC. L'eGFR è migliorato al mese 12 e mantenuto costantemente fino al mese 24. Gli effetti avversi nel gruppo EVR+rTAC nello studio H2307 sono coerenti con i risultati di sicurezza degli studi registrativi presentati nella sezione "Effetti indesiderati".

### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di reni e di fegato, Certican non deve essere usato. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha revocato l'obbligo di sottomettere i risultati degli studi pediatrici sul trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.2).

L'impiego di Certican in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto allogenico di rene (da 1 a 18 anni di età: n=106) è stato valutato in uno studio clinico della durata di 12 mesi, con 24 mesi di follow-up aggiuntivo. Questo studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato, con 2 gruppi paralleli (1:1) ha valutato l'uso di Certican in associazione a dosi ridotte di tacrolimus e sospensione di corticosteroidi dopo 6 mesi dal trapianto rispetto a micofenolato mofetile in associazione a dosi standard di tacrolimus. A 12 mesi l'efficacia di Certican in associazione a dosi ridotte di tacrolimus e sospensione di corticosteroidi è risultata paragonabile a quella del micofenolato mofetile in associazione a dosi standard di tacrolimus [9,6% (5/52) vs 5,6% (3/54)] per l'endpoint primario composto del fallimento dell'efficacia (CEF) di BPAR, perdita d'organo e decesso. Tutti gli eventi erano BPAR; non si sono verificati perdita d'organo e decesso. A 36 mesi di follow-up, l'endpoint del CEF era simile in entrambi i gruppi di trattamento, mentre il BPAR trattato si è verificato in cinque pazienti in ogni gruppo. La perdita d'organo è stata segnalata in un paziente (2,1%) nel gruppo che ha ricevuto Certican con tacrolimus a dosi ridotte contro due pazienti (3,8%) nel gruppo che ha ricevuto il micofenolato mofetile con tacrolimus a dosi standard. Non sono stati segnalati decessi durante lo studio. L'estrapolazione dei dati da pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene in trattamento con Certican rispetto ai dati dello studio pediatrico con Certican e a quelli di letteratura, ha evidenziato che l'endpoint composto di efficacia era inferiore a quello osservato negli adulti. La funzionalità renale calcolata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è risultata comparabile tra i due gruppi di studio. In totale il 35% (18/52) dei pazienti nel gruppo di Certican rispetto all' 11% (6/54) nel gruppo di controllo hanno interrotto la terapia dello studio a causa di AEs/Infezioni. La maggior parte delle AEs/infezioni dovute alla prematura sospensione del farmaco in studio sono state singoli eventi e non sono state segnalate in più di un paziente. Nel gruppo che ha ricevuto Certican con tacrolimus a dosi ridotte sono stati segnalati in due pazienti malattia linfoproliferativa post-trapianto e in un paziente carcinoma epatocellulare.

### *Trapianto di fegato*

Certican in associazione a dosi ridotte di tacrolimus o di ciclosporina è stato valutato in pazienti pediatrici (da 1 mese a 18 anni di età, n=56) sottoposti a trapianto di fegato intero o con tecnica split da donatore deceduto o vivente, mediante uno studio della durata di 24 mesi, multicentrico, a singolo braccio. Il fallimento dell'efficacia è stato definito come un endpoint composto (tBPAR, perdita d'organo o decesso a 12 mesi). Su 56 pazienti, due pazienti hanno raggiunto l'endpoint principale di fallimento di efficacia composto o uno qualsiasi dei suoi componenti. Non ci sono stati decessi o perdite d'organo in 24 mesi di trattamento. Un miglioramento della funzione renale, come misurata dall'aumento in media della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) dalla randomizzazione ai 12 mesi è stato 6.3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Un miglioramento della funzionalità renale è stata anche osservata a 24 mesi, con un incremento dell'eGFR medio dal basale di 4.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di fegato, non vi è stato un impatto negativo sulla crescita o sulla maturazione sessuale osservata. Tuttavia, sono emersi tre principali problemi di sicurezza dall'analisi della sicurezza dei trapianti epatici nei pazienti pediatrici in confronto agli adulti e alla letteratura pubblicata: un maggiore tasso di sospensione prematura del farmaco in studio, infezioni gravi, che necessitano di ospedalizzazione e PTLD. Il tasso di incidenza di PTLD nel gruppo di bambini di età compresa tra 2 e < 18 anni, in particolare, nei bambini sotto ai 2 anni di età negativi per EBV è risultato superiore rispetto agli adulti e alla letteratura pubblicata. Sulla base dei dati di sicurezza, il profilo beneficio/rischio non supporta le raccomandazioni d'uso.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, i picchi di concentrazione di everolimus si verificano entro 1 - 2 ore dalla somministrazione. Nei pazienti trapiantati le concentrazioni ematiche di everolimus sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosi da 0,25 a 15 mg. La biodisponibilità relativa della compressa dispersibile rispetto alla compressa è 0,90 (90% CI 0,76-1,07), sulla base del rapporto fra le AUC.

### Effetto del cibo

La C<sub>max</sub> e l'AUC di everolimus si riducono del 60% e del 16% se la formulazione in compresse è somministrata con un pasto ad alto contenuto di grassi. Per ridurre al minimo la variabilità, Certican deve essere assunto costantemente con o senza cibo.

### Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di everolimus è dipendente dalla concentrazione e varia da 17% a 73%, nel range da 5 a 5000 ng/ml. Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 74% nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Il volume di distribuzione associato alla fase terminale (V<sub>z</sub>/F) nei pazienti sottoposti a trapianto renale in terapia di mantenimento è 342 ± 107 l.

### Biotrasformazione

L'everolimus è un substrato del CYP3A4 e della glicoproteina-P. Dopo somministrazione orale, è il principale componente circolante nel sangue umano. Sono stati identificati nel sangue umano sei metaboliti principali, comprendenti tre metaboliti monoidrossilati, due prodotti derivati dall'idrolisi dell'anello lattamico e una fosfatidilcolina coniugata di everolimus. Questi metaboliti sono stati identificati anche nelle specie animali utilizzate in studi tossicologici e hanno mostrato un'attività di circa 100 volte inferiore rispetto allo stesso everolimus. Perciò si considera che la sostanza d'origine contribuisca alla maggior parte dell'attività farmacologica di everolimus.

### Escrezione

Dopo un'unica somministrazione di everolimus radioattivo in pazienti sottoposti a trapianto che ricevevano ciclosporina, la maggior parte (80%) della radioattività è stata ritrovata nelle feci, e solo una quantità minore (5%) escreta nelle urine. Il farmaco d'origine non è stato rilevato nelle urine e nelle feci.

### Farmacocinetica allo steady-state

I pazienti sottoposti a trapianto di rene e di cuore, trattati con everolimus due volte al giorno contemporaneamente a ciclosporina in microemulsione mostrano un andamento farmacocinetico paragonabile. Lo *steady state* viene raggiunto entro il 4° giorno, con un accumulo nelle concentrazioni ematiche 2-3 volte maggiore rispetto all'esposizione dopo la prima somministrazione. La T<sub>max</sub> si verifica a 1-2 h dopo l'assunzione della dose. La C<sub>max</sub> è pari in media a 11,1 ± 4,6 e 20,3 ± 8,0 ng/ml e l'AUC è pari, in media, a 75 ± 31 e 131 ± 59 ng.h/ml a 0,75 e 1,5 mg bid, rispettivamente. Le concentrazioni ematiche

minime ( $C_{min}$ ) predose sono pari in media a  $4,1 \pm 2,1$  e  $7,1 \pm 4,6$  ng/ml a 0,75 e 1,5 mg bid, rispettivamente. L'esposizione all'everolimus rimane stabile nel tempo nel primo anno dopo il trapianto. La  $C_{min}$  è significativamente correlata all'AUC, producendo un coefficiente di correlazione tra 0,86 e 0,94. In base a un'analisi farmacocinetica sulla popolazione, la clearance orale (CL/F) è di 8,8 l/h (27% variazione interpaziente) e il volume di distribuzione centrale (Vc/F) è di 110 litri (36% variazione interpaziente). La variabilità residua nelle concentrazioni ematiche è del 31%. L'emivita di eliminazione è pari a  $28 \pm 7$  h.

### Popolazioni speciali

#### Compromissione epatica

Rispetto all'AUC di everolimus in soggetti con funzionalità epatica normale, l'AUC media in 6 pazienti con compromissione epatica lieve (classificazione di Child-Pugh A) è risultata maggiore di circa 1,6 volte; in due gruppi studiati indipendentemente di 8 e 9 pazienti con insufficienza epatica moderata (classificazione di Child-Pugh B), l'AUC media è risultata maggiore rispettivamente di 2,1 e 3,3 volte; in 6 pazienti con grave compromissione epatica (classificazione di Child-Pugh C), l'AUC media è risultata maggiore di 3,6 volte. Le emivite medie sono state di 52, 59 e 78 ore nella compromissione epatica lieve, moderata e grave. Il prolungamento dell'emivita ritarda il tempo di raggiungimento delle concentrazioni ematiche di everolimus allo stato stazionario.

#### Compromissione renale

La compromissione renale insorta dopo il trapianto ( $C_{Cr}$  range di clearance della creatinina, 11-107 ml/min) non ha influito sulla farmacocinetica di everolimus.

#### Popolazione pediatrica

Quattordici pazienti pediatrici (da 2 a 16 anni) sottoposti a trapianto renale *de novo* hanno ricevuto compresse dispersibili di Certican alla dose iniziale di 0,8 mg/m<sup>2</sup> (massimo 1,5 mg) due volte al giorno, in associazione a ciclosporina in microemulsione. Le dosi sono state successivamente personalizzate sulla base del monitoraggio terapeutico del farmaco per mantenere le concentrazioni minime predose di everolimus  $\geq 3$  ng/ml. Allo *steady-state*, il livello minimo di everolimus era di  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml, la  $C_{max}$  era di  $18,2 \pm 5,5$  ng/ml e l'AUC era di  $118 \pm 28$  ng.h/ml, valori paragonabili a quelli osservati negli adulti trattati con Certican per raggiungere simili concentrazioni minime predose di riferimento. Nei pazienti pediatrici la CL/F allo *steady-state* era di  $7,1 \pm 1,7$  l/h/m<sup>2</sup> e l'emivita di eliminazione era di  $30 \pm 11$  h.

#### Pazienti anziani

Negli adulti (fascia d'età studiata tra 16 e 70 anni) è stimabile una limitata riduzione della clearance orale di everolimus dello 0,33% per anno. Non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose.

#### Etnia

Sulla base di un'analisi farmacocinetica condotta sulla popolazione, la clearance orale (CL/F) è, in media, del 20% superiore nei pazienti neri sottoposti a trapianto. Vedere paragrafo 4.2.

#### Relazione tra esposizione-risposta

I livelli ematici medi minimi di everolimus, nei primi 6 mesi dopo il trapianto, sono stati correlati all'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia e di trombocitopenia nei pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco. (vedere Tabella 22). In pazienti sottoposti a trapianto di fegato la relazione tra le concentrazioni minime medie di everolimus e l'incidenza di rigetto acuto comprovato da biopsia è meno ben definita. Non è stata osservata correlazione tra una maggiore esposizione ad everolimus ed eventi avversi come trombocitopenia (vedere Tabella 22).

**Tabella 22 Relazione di esposizione-risposta per everolimus in pazienti trapiantati**

<b>Trapianto renale:</b>					
Concentrazione minima C <sub>0</sub> (ng/ml)	≤ 3,4	3,5- 4,5	4,6- 5,7	5,8 – 7,7	7,8 – 15,0
Assenza di rigetto	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (<100 x 10 <sup>9</sup> /l)	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Trapianto cardiaco:</b>					
Concentrazione minima C <sub>0</sub> (ng/ml)	≤ 3,5	3,6- 5,3	5,4-7,3	7,4 – 10,2	10,3 – 21,8
Assenza di rigetto	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (<75 x 10 <sup>9</sup> /l)	5%	5%	6%	8%	9%
<b>Trapianto di fegato:</b>					
Concentrazione minima C <sub>0</sub> (ng/ml)	≤ 3		3-8		≥ 8
Assenza di BPAR trattato	88%		98%		92%
Trombocitopenia (≤75×10 <sup>9</sup> /l)	35%		13%		18%

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di everolimus è stato valutato nel topo, nel ratto, nel maialino, nella scimmia e nel coniglio. I principali organi bersaglio identificati in diverse specie animali sono stati gli organi riproduttivi maschili e femminili (degenerazione tubulare testicolare, contenuto spermatico ridotto nell'epididimo ed atrofia dell'utero) e, solo nel ratto, i polmoni (aumento dei macrofagi alveolari) e gli occhi (opacità della linea di sutura lenticolare anteriore).Variazioni renali di minore entità sono state osservate nel ratto (esacerbazione della lipofusina correlata con l'età nell'epitelio tubulare) e nel topo (esacerbazione delle lesioni di fondo). Non vi è stata indicazione di tossicità renale nella scimmia o nel maialino.

Malattie di fondo verificatesi spontaneamente (miocardite cronica nel ratto, infezione plasmatica e cardiaca da Cocksackie virus nella scimmia, infestazione coccidiale del tratto gastrointestinale nel maialino, lesioni cutanee nel topo e nella scimmia) sembrano esacerbate dal trattamento con everolimus. Tali evidenze sono state di solito osservate in presenza di concentrazioni di esposizione sistemica nell'intervallo terapeutico o al di sopra, ad eccezione del ratto, dove, a causa di una elevata distribuzione tissutale, tali evidenze insorgono al di sotto dell'esposizione terapeutica.

La tossicità e l'esposizione sistemica ad everolimus sono aumentate quando everolimus è stato somministrato in combinazione con ciclosporina. Non sono stati osservati nuovi organi bersaglio nel ratto. Le scimmie hanno presentato emorragia e arterite in diversi organi.

In uno studio sulla fertilità maschile nel ratto, la morfologia testicolare è stata influenzata a dosi pari a 0,5 mg/kg o superiori; la motilità degli spermatozoi, la conta spermatica e i livelli di testosterone nel plasma risultavano ridotti a 5 mg/kg, valore che si colloca nell'ambito dell'intervallo di esposizione terapeutica e comporta una diminuzione della fertilità maschile. C'è stata evidenza di reversibilità.

La fertilità femminile non è stata interessata, ma everolimus attraversa la placenta e si è dimostrato tossico nei confronti del feto. Nel ratto, everolimus ha causato embriotossicità e tossicità fetale, manifestata come mortalità e ridotto peso fetale in presenza di esposizione sistemica al di sotto dell'intervallo terapeutico. L'incidenza di modificazioni scheletriche e delle malformazioni a 0,3 e 0,9 mg/kg (schisi dello sterno) è aumentata. Nei conigli, l'embriotossicità si è manifestata con un aumento del riassorbimento ritardato.

Gli studi sulla genotossicità, che valutano tutti gli aspetti principali di genotossicità, non hanno mostrato evidenza di attività clastogenica o mutagenica. La somministrazione di everolimus per un periodo massimo di 2 anni non ha indicato alcun potenziale oncogeno nel topo e nel ratto fino alle dosi più elevate corrispondenti rispettivamente a 8,6 e 0,3 volte l'esposizione sistemica prevista in clinica.



## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene (E321)  
Magnesio stearato (E470 B)  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa Tipo 2910  
Crospovidone Tipo A  
Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra

### 6.2 Incompatibilità

Quando la ciclosporina in microemulsione è somministrata attraverso sondino nasogastrico questa deve essere somministrata prima di Certican. I due medicinali non devono essere mescolati.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/poliammide/alluminio/PVC  
Confezioni contenenti 50/60/100/250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### **Compresa dispersibile**

Somministrazione mediante una siringa per somministrazione orale da 10 ml: porre le compresse dispersibili di Certican nella siringa. Il massimo quantitativo di Certican che può essere disperso in una siringa da 10 ml è 1,25 mg. Aggiungere acqua fino alla tacca corrispondente ai 5 ml. Agitando delicatamente, aspettare 90 secondi. A dispersione avvenuta rilasciare direttamente in bocca. Risciacquare la siringa con 5 ml di acqua e somministrare in bocca. Bere ulteriormente da 10 a 100 ml di acqua o di sciroppo diluito.

Somministrazione mediante un bicchiere dosatore di plastica: porre le compresse dispersibili di Certican in un bicchiere dosatore di plastica contenente circa 25 ml di acqua. Il massimo quantitativo di Certican che può essere disperso in 25 ml di acqua è 1,5 mg. Lasciare il bicchiere dosatore per circa 2 minuti per permettere la dispersione delle compresse e, prima di bere, agitare delicatamente. Risciacquare subito il bicchiere dosatore con ulteriori 25 ml di acqua e bere il tutto.

Somministrazione mediante sondino nasogastrico: porre le compresse dispersibili di Certican in un piccolo contenitore plastico contenente 10 ml di acqua, aspettare 90 secondi agitando delicatamente. Porre la dispersione in una siringa e iniettare lentamente (entro 40 secondi) nel sondino nasogastrico. Per 3 volte risciacquare il contenitore (e la siringa) con 5 ml di acqua ed iniettare nel sondino. Infine far passare nel sondino 10 ml di acqua. Dopo la somministrazione di Certican, il sondino nasogastrico deve essere mantenuto chiuso per almeno 30 minuti.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.  
Viale Luigi Sturzo 43  
20154 Milano MI  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

0,1 mg compresse dispersibili - 50 compresse AIC n ° 036373177  
0,1 mg compresse dispersibili - 60 compresse AIC n ° 036373189  
0,1 mg compresse dispersibili - 100 compresse AIC n ° 036373191  
0,1 mg compresse dispersibili - 250 compresse AIC n ° 036373203

0,25 mg compresse dispersibili - 50 compresse AIC n ° 036373215  
0,25 mg compresse dispersibili - 60 compresse AIC n ° 036373227  
0,25 mg compresse dispersibili - 100 compresse AIC n ° 036373239  
0,25 mg compresse dispersibili - 250 compresse AIC n ° 036373241

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 luglio 2005  
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**