

Certican

21.10.2015, Versio 4.1

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Certican® kuuluu immunosuppressanttien lääkeryhmään. Valmisteella estetään elimistön immuunijärjestelmää hylkimästä munuais-, sydän- tai maksasiirrettä. Certicanin kanssa käytetään muita lääkkeitä, esimerkiksi siklosporiinia munuaisen- ja sydämensiirron yhteydessä, takrolimuusia maksansiirron yhteydessä ja kortikosteroideja.

Munuaisensiirrot: Vuonna 2010 tehtiin maailmanlaajuisesti noin 70 000 munuaisensiirtoa (Kasiske ym. 2013). Elävältä luovuttajalta munuaisen saaneista aikuisista noin 85 % ja lapsista 82 % on todennäköisesti elossa ja munuainen toimiva 5 vuoden kuluttua elinsiirrosta. Kuolleelta luovuttajalta munuaisen saaneista aikuisista 70 % ja lapsista 70 % on todennäköisesti elossa ja munuainen toimiva 5 vuoden kuluttua elinsiirrosta (Matas ym. 2013).

Sydämensiirrot: Vuonna 2010 tehtiin maailmanlaajuisesti noin 5 600 sydämensiirtoa (Kasiske ym. 2013). Noin 75 % sydänsiirteen saaneista aikuisista ja 72 % lapsista on elossa 5 vuoden kuluttua elinsiirrosta (Colvin-Adams ym. 2013).

Maksansiirrot: Vuonna 2010 tehtiin maailmanlaajuisesti noin 21 000 maksansiirtoa (Kasiske ym. 2013). Elävältä luovuttajalta maksasiirteen saaneista aikuisista noin 72 % ja lapsista 82 % on todennäköisesti elossa ja maksa toimiva 5 vuoden kuluttua elinsiirrosta. Kuolleelta luovuttajalta maksan saaneista aikuisista 68 % ja lapsista 75 % on todennäköisesti elossa ja maksa toimiva 5 vuoden kuluttua (Kim ym. 2013).

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Certican-lääkevalmisteen vaikuttava aine on everolimuusi. Everolimuusi kuuluu immunosuppressanttien lääkeryhmään. Valmisteella estetään elimistön immuunijärjestelmää hylkimästä munuais-, sydän- tai maksasiirrettä. Certicanin kanssa käytetään muita lääkkeitä, kuten siklosporiinia ja kortikosteroideja munuaisen- ja sydämensiirron yhteydessä. Tavanomainen aloitusannos munuaisen- ja sydämensiirron yhteydessä on 1,5 mg/vrk. Tässä hoidossa hyljinnän, siirteen menetysten ja kuolemien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä. Suuremmalla everolimuusiannoksella (3 mg) toteutettu hoito oli tehokas, mutta kokonaisturvallisuus oli huonompi. Tästä syystä suositeltu everolimuusiannos on 1,5 mg (annosta muutetaan riittävien veren lääkepitoisuuksien säilyttämiseksi), ja hoitoon yhdistetään pienennetty siklosporiini- ja kortikosteroidiannos.

Maksansiirron yhteydessä Certican-hoitoa tutkittiin aloitusannoksella 2,0 mg/vrk yhdessä

pienennetyn takrolimuusiannoksen ja kortikosteroidien kanssa. Yhdistelmän teho (hyljinnän esto, siirteen menetyksen ja kuoleman ehkäisy) oli samaa luokkaa ja munuaistoiminta parempi kuin takrolimuusihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Pää- ja tukitutkimuksissa valtaosa potilaista oli valkoihoisia ja iältään 18–70-vuotiaita. Etnistä taustaa koskien mustaihoisten potilaiden prosenttiosuus oli kaikissa Certican-tutkimuksissa pieni, ja tulokset viittaavat siihen, että hylkimisprosentti on suurempi kyseisessä populaatiossa. Muiden immunosuppressiivisten hoitojen yhteydessä on kuitenkin saatu samanlaisia tuloksia.

Aikuisilla tehtyjen Certican-tutkimusten tuloksissa ei ole havaittu eroja ikäryhmien välillä. Toistaiseksi riittämättömien tietojen vuoksi Certicanin käyttöä ei voida suositella lapsille ja nuorille munuaisensiirron yhteydessä. Certicania ei saa käyttää pediatriisilla potilailla maksansiirron yhteydessä.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Certicanin ja muiden, kalsineuriinin estäjien lääkeryhmään kuuluvien elinsiirtolääkkeiden (esim. siklosporiini, takrolimuusi) aiheuttama munuaisten vajaatoiminta (Certicanin ja kalsineuriini-inhibiittorien aiheuttama munuaisten toimintahäiriö)	<ul style="list-style-type: none"> Siklosporiinin annosta on pienennettävä, kun sitä käytetään samanaikaisesti Certicanin kanssa munuaisen- tai sydämensiirron yhteydessä, jotta vältetään munuaisten toimintahäiriöitä. Maksansiirtotutkimuksen perusteella Certicanin ja pienennetyn takrolimuusiannoksen yhdistelmä ei heikennä munuaistoimintaa tavanomaiseen takrolimuusihoitoon verrattuna. 	<ul style="list-style-type: none"> Munuaistoiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Lääkärin on muutettava Certican-annosta, jos potilaan munuaistoimintakoetulos on poikkeava. Varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden tiedetään aiheuttavan munuaisten vajaatoimintaa.
Virtsan suuri proteiinipitoisuus (proteinuria)	<p>Certicanin käyttö yhdessä muiden, kalsineuriinin estäjien lääkeryhmään kuuluvien elinsiirtolääkkeiden kanssa</p> <ul style="list-style-type: none"> aiheuttaa proteiinipitoisuuden suurenemista virtsassa (proteinuriaa) 1–10 potilaalla 100:sta. Riski suurenee veren Certican-pitoisuuden suurenemisen myötä. Kyseessä on yleinen haittavaikutus sydämen- ja maksansiirron yhteydessä. Virtsan proteiinipitoisuus korjautuu, kun Certicanin tilalle vaihdetaan 	Munuaistoiminnan (proteiini/kreatiniinipitoisuuden) säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

	kalsineuriinin estäjien lääkeryhmään kuuluva elinsiirtolääke.	
Haavan paranemisen komplikaatiot	<p>Certicanin käyttö</p> <ul style="list-style-type: none"> • suurentaa paranemisongelmien riskiä ja lisää siirtoleikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, kuten haavan avautumista, nesteiden kertymistä ja haavatulehduksia. • Lymfoseelin (imunesteiden kertyminen elimistöön) riski on suurentunut munuaissiirteiden saajilla, joiden painoindeksi on suuri. • Sydämensiirtopotilailla on suurentunut sydän- ja keuhkopussin ja rintaontelon nestekertymän riski (perikardiaalinen tai pleuraalinen affuusio). Vaikeana tämä voi aiheuttaa hengenhädistystä. • Maksansiirtopotilailla on suurentunut puutteellisesti parantuneesta leikkaushaavasta johtuvan tyrän riski. Tätä voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potilaan ja lääkärin on oltava erityisen varovaisia, jos potilaalle on tehty äskettäin suuri leikkaus tai jos leikkaushaava ei ole vielä parantunut, sillä Certican voi suurentaa haavan paranemiseen liittyvien ongelmien riskiä.
Veren suuri rasvapitoisuus (hyperlipidemia)	<ul style="list-style-type: none"> • Certicanin käyttöön yhdessä muiden, kalsineuriinin estäjien lääkeryhmään kuuluvien elinsiirtolääkkeiden kanssa liittyy seerumin kolesterolin- ja triglyseridipitoisuuksien suurenemista. • Certicanin käyttö HMG-CoA-reduktaasin estäjiin kuuluvan lääkkeen (esim. statiinien) kanssa ja/tai fibraattien (betsafibraatti, siprofibraatti jne.) kanssa voi aiheuttaa lihassäikeiden hajoamista (rhabdomyolyyysi) tai muita haittavaikutuksia. • Certican voi suurentaa rasvojen eli lipidien (kolesterolin ja triglyseridien) pitoisuutta veressä 1 potilaalla 10:stä. 	<ul style="list-style-type: none"> • Jos potilaalla on anamneesissa rasvapitoisuuksien suurenemista, hänen on kerrottava asiasta lääkärille ennen Certican-hoidon aloittamista. • Veren rasvapitoisuuksien säännöllinen seuranta on suositeltavaa. • Tarvittaessa lääkäri voi määrätä potilaalle rasvapitoisuuksia pienentävän lääkehoidon ja potilaan ruokavalioon on ehkä tehtävä muutoksia.
Veritulppa (tromboosi) munuaissiirteessä	<ul style="list-style-type: none"> • Käytettäessä Certicania ensimmäisten 30 päivän kuluessa elinsiirrosta munuaissiirteeseen voi kehittyä veritulppa (valtimo- ja laskimotromboosi). Vaikeimmissa tapauksissa se voi johtaa siirteiden menettämiseen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaikille potilaille suositellaan munuaistoiminnan säännöllistä seuranta. • Potilaiden on oltava erityisen varovaisia, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, joiden tiedetään haittaavan

	<ul style="list-style-type: none"> • Certican voi aiheuttaa hyyrymiä munuaisten verisuonissa 1–10 potilaalla 100:sta. 	munuaistoimintaa.
Korkea verensokeri (uuden diabetes mellituksen puhkeaminen)	<ul style="list-style-type: none"> • Certican suurentaa verensokeriarvojen suurenemisen (diabeteksen puhkeamisen) riskiä elinsiirron jälkeen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Certican-hoitoa saavien potilaiden verensokeripitoisuuksia on seurattava tarkasti.
Veritulppa hiussuonissa ja pikkualtimoissa (tromboottiset mikroangiopatiat)	<ul style="list-style-type: none"> • Certicanin ja muiden, kalsineuriiniin estäjien lääkeryhmään kuuluvien elinsiirtolääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut munuaisvaurion ja verihutale- ja punasoluarvojen pienenemisen sekä mahdollisesti ihottuman riski 1–10 potilaalla 100:sta (trombosytopeeninen purppura/ hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaikille potilaille suositellaan munuaistoiminnan säännöllistä seurantaa ja verikokeita.
Tuntemattomasta syystä johtuva keuhkosairaus (interstitiaalinen keuhkosairaus)	<ul style="list-style-type: none"> • Certican aiheuttaa interstitiaalista keuhkosairautta 1–10 potilaalla 1 000:sta. • Interstitiaalinen keuhkosairaus paranee yleensä, kun Certican-hoito lopetetaan. Joskus potilas tarvitsee glukokortikoidihoitoa. • Vaikeimmissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus johtaa kuolemaan. 	<ul style="list-style-type: none"> • Jos potilaalla ilmenee hengitystieoireita (esim. yskää, hengitysvaikeutta ja hengityksen vinkumista), potilaan on ilmoitettava asiasta lääkärille. • Lääkäri päättää, jatketaanko Certican-hoitoa, miten hoitoa jatketaan ja/tai tarvitaanko vaivan parantamiseen muita lääkkeitä.
Infektiot	<ul style="list-style-type: none"> • Immuunijärjestelmää lamaavat lääkkeet, kuten Certican, heikentävät elimistön kykyä torjua infektioita. Infektioita (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektioita) kehittyy 1 potilaalle 10:stä. • Vaikeimmissa tapauksissa tämä voi johtaa koko elimistön tulehdukseen (sepsis) tai kuolemaan. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potilaan on otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä ilmenee kuumetta, yleistä huonovointisuutta, vaikeita tai useiden päivien ajan jatkuvia paikallisia oireita, kuten yskää tai kirvelyä virtsatessa. • Lääkäriin on otettava yhteys välittömästi, jos potilaalla ilmenee sekavuutta, puhevaikeuksia, muistihäiriöitä, päänsärkyä, näköhäiriöitä tai kouristuskohtauksia, sillä nämä voivat olla harvinaisen mutta erittäin vakavan aivoihin liittyvän tilan, progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian, oireita.

		<ul style="list-style-type: none"> Kliinisissä tutkimuksissa Certican-hoitoa saaneet potilaat saivat myös mikrobilääkkeitä, jotka ehkäisivät keuhkokuumetta (<i>Pneumocystis jirovecii/carinii</i>) ja sytomegalovirusinfektioita.
Syövät ja hyvänlaatuiset kasvaimet (maligniteetit)	<ul style="list-style-type: none"> Immuunijärjestelmää lamaavat lääkkeet, kuten Certican, suurentavat syöpien, etenkin ihosyövän ja imukudossyövän eli lymfooman, riskiä (lymfoomat/lymfoproliferatiiviset häiriöt elinsiirron jälkeen). Certican aiheuttaa syöpiä, hyvänlaatuisia kasvaimia ja ihosyöpiä 1–10 potilaalla 100:sta. 	<ul style="list-style-type: none"> Potilaiden on rajoitettava altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä asianmukaista suojaavaa vaateetusta ja levittämällä usein aurinkovoidetta, jossa on korkea suojakerroin.
Allergisesta reaktiosta johtuva turvotus lähinnä kasvojen ja nielun alueella (angioedeema)	<ul style="list-style-type: none"> Certicanin ja ACE:n estäjiin kuuluvien lääkkeiden samanaikainen käyttö johtaa allergisen reaktion aiheuttamaan kasvojen ja nielun turvotukseen (angioedeema) 1–10 potilaalla 100:sta. 	<ul style="list-style-type: none"> Jos kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta ilmenee, potilaan on lopetettava Certicanin käyttö ja ilmoitettava asiasta heti lääkärille.
Turvotus (edeema, myös perifeerinen edeema)	<ul style="list-style-type: none"> Certican aiheuttaa turvotusta 1–10 potilaalla 100:sta. 	<ul style="list-style-type: none"> Jos haittavaikutus muuttuu vakavaksi, potilaan on ilmoitettava asiasta lääkärille tai apteekkiin.
Certican-pitoisuus Yhteisvaikutus Certicanin eliminaatiota nopeuttavien/hidastavien ja samoja entsyymejä eli sytokromi P450 3A4:ta (CYP3A4) ja/tai P-glykoproteiinia (P-gP) käyttävien lääkkeiden kanssa (yhteisvaikutus CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjien/indusorien kanssa [esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri, rifampisiini, rifabutiini, karbamatsopiini, fenytoiini, pimotsidi, astemitsoli, sisapridi, kinidiini ja ergotalkaloidijohdannaiset])	<ul style="list-style-type: none"> Certicania ei pidä käyttää CYP3A4:n estäjiin kuuluvien lääkkeiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) eikä CYP3A4:n indusoreihin kuuluvien lääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutiini) kanssa ja/tai P-glykoproteiinin estäjien/indusorien kanssa, ellei hyöty ylitä haittavaikutuksia. 	<ul style="list-style-type: none"> Veren Certican-pitoisuuksien säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos potilas käyttää CYP3A4:n ja P-gP:n estäjiä/indusoreja.
Laskimotromboosi (verihyytymän aiheuttama tulppa isossa laskimossa)	<ul style="list-style-type: none"> Laskimotromboosi kehittyi 1 potilaalle 10:stä (verihyytymän aiheuttama tulppa isossa laskimossa). 	<ul style="list-style-type: none"> Everolimuusin aiheuttaman laskimotromboosin patofysiologiaa ei tunneta. Ehkäistävyyden suhteen ei voida antaa ohjeita niiden saatavilla olevien vähäisten kliinisten tutkimustietojen perusteella, jotka viittaavat siihen, että everolimuusi saattaa suurentaa laskimotromboosin riskiä.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Miehen hedelmättömyys	Certican voi vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen.
Fysiologisen kehityksen poikkeavuudet vastasyntyneillä (teratogeenisuus)	<ul style="list-style-type: none"> Certicanin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu toksisia vaikutuksia alkioon/sikiöön (sikiötoksisuus).
	<ul style="list-style-type: none"> Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Certicania ei pidä antaa raskaana oleville naisille, ellei mahdollinen hyöty ylitä mahdollisia haittavaikutuksia. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää Certican-hoidon ajan ja 8 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Certican-hoito raskauden tai imetyksen aikana	<ul style="list-style-type: none"> Certicanin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Certicania ei pidä antaa raskaana oleville naisille, ellei mahdollinen hyöty ylitä mahdollisia sikiölle aiheutuvia haittavaikutuksia. Ei tiedetä, erittyykö Certican ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa Certican ja/tai sen metaboliitit erittyivät nopeasti maitoon imettävillä rotilla. Siksi Certicania käyttävien naisten ei pidä imettää.
Käyttö lapsille ja nuorille (pediatrisille potilaille)	<p>CRAD001A2314- ja CRAD001H2305-tutkimusten alaryhmäanalyysien tulokset ovat saatavilla ja kuvataan lyhyesti seuraavassa: Tutkimus CRAD001A2314 (30 potilasta, 15 everolimuusia saanutta): Asianmukainen hylkimisen ehkäisyteho ja munuaistoiminnan paraneminen ja turvallisuusprofiili käyttöaihetta ja kohdepopulaatiota koskevien odotusten mukainen</p> <p>Tutkimus CRAD001H2305 (25 everolimuusia saanutta potilasta): Asianmukainen hylkimisen ehkäisyteho ja munuaistoiminnan paraneminen. Seuraavia turvallisuuslöydöksiä esiintyi odotettua enemmän, etenkin ≤ 7-vuotiaiden ikäryhmässä: tutkimuslääkityksen lopettaminen; lymfoproliferatiiviset häiriöt elinsiirron jälkeen ja sairaalahoitoa vaativat vakavat infektiot. Tietojenseurantatoimikunnan suositusten mukaiset muutokset tutkimuksen toteuttamiseen tehtiin mainittujen löydösten perusteella (uusien tutkittavien rekrytointiin lopettaminen, tutkimuslääkityksen lopettaminen ≤ 7-vuotiailla lapsilla).</p> <ul style="list-style-type: none"> Molemmat tutkimukset ovat parhaillaan käynnissä: A2314-tutkimukseen rekrytoidaan koko otoskoon (106 potilasta) saavuttamiseksi; H2305-tutkimuksessa saatetaan loppuun joulukuuhun 2014 mennessä (uusien tutkittavien tutkimukseenoton päättymisajankohta) tutkimukseen rekrytoitujen potilaiden (56) seuranta.
Vaikea maksan vajaatoiminta	<ul style="list-style-type: none"> Kokoveren Certican-pitoisuuksien (jäännöspitoisuuksien) tarkka seuranta ja Certican-annoksen muuttaminen on suositeltavaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Annos tulee pienentää suunnilleen kahteen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A), suunnilleen puoleen normaaliannoksesta potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja suunnilleen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Kokoveren Certican-jäännöspitoisuuksien (Co) tarkka seuranta ja Certican-annoksen muuttaminen on suositeltavaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.
Potilaat, joilla on suuri immunologinen riski	Certicania ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on suuri immunologinen riski.

Everolimuusin käyttö muiden immunosuppressanttien kuin siklosporiinimikroemulsion, basiliksimabin, takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa	Certicanin käytöstä muiden kuin tavanomaisten immunosuppressanttien kanssa ei ole riittävästi tietoa.
--	---

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Ei ole.

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Ei ole.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
----------------	------------	--------------------	-----------

Riskienhallintasuunnitelman versio 1.1	4.10.2011	<p>Tunnistetut riskit: Siklosporiinin indusoiman munuaistoksisuuden lisääntyminen Proteinurian lisääntyminen <i>de novo</i> -munuaisensiirtopotilailla Haavan paranemisen komplikaatiot Hyperlipidemia Tromboosi munuaissiirteessä Uuden diabetes mellituksen puhkeaminen Tromboottinen mikroangiopatia Interstitiaalinen keuhkosairaus Infektiot Maligniteetit Angioedeema Perifeerinen edeema</p> <p>Mahdolliset riskit: Teratogeenisuus</p> <p>Puuttuvat tiedot: Raskaana olevat/imettävät naiset Käyttö pediatriisilla potilailla Vaikea maksan vajaatoiminta</p>	<p>Lääketurvatoiminta:</p> <p>Tutkimus CRAD001A2310: Vaiheen 3 tutkimus, jossa suositeltua Certicanin ja siklosporiini A:n yhdistelmähoitoa verrattiin siklosporiini A -pohjaiseen hoitoon ilman Certicania <i>de novo</i> -sydämen-siirtopotilailla.</p> <p>Tutkimus CRAD001X2102: Avoin kerta-annostutkimus, jossa arvioitiin suun kautta otettavan Certican-valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittavilla, joilla oli maksan vajaatoiminta.</p> <p>Riskienminimointitoimet: Ei oleellinen</p>
Riskienhallintasuunnitelman versio 2.0	14.10.2011	<p>Tunnistetut riskit: Uudelleennimeäminen: "Siklosporiinin indusoiman munuaistoksisuuden lisääntyminen" muutettiin muotoon "Everolimmuusin ja kalsineuriinin estäjän aiheuttama munuaisten vajaatoiminta" "Proteinurian lisääntyminen <i>de novo</i> -munuaisensiirtopotilailla" muutettiin muotoon "proteinuria" "Perifeerinen edeema" muutettiin muotoon "edeema/perifeerinen edeema"</p> <p>Lisäys: Yhteisvaikutus CYP3A4:n ja P-gP:n estäjien/indusorien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri, rifampisiini, rifabutiini)</p> <p>Mahdolliset riskit: Ei muutosta</p> <p>Puuttuvat tiedot: Uudelleennimeäminen: "Vaikea maksan toimintahäiriö" muotoon "vaikea maksan vajaatoiminta"</p>	<p>Lääketurvatoiminta: Lisäys: Tutkimus CRAD001H2304E1 (CRAD001H2304-maksansiirtotutkimuksen jatkotutkimus) CRAD001H2305 (Tiedot pediatriisesta maksansiirtotutkimuksesta lisättiin EMAn lopullisen päätöksen P/0006/2012 mukaisesti) CRAD001A2314 (pediatrinen munuaistutkimus) CRAD001A2313 (pediatrinen sydäntutkimuskoodi) Poisto: CRAD001A2310 (tulos sisällytettiin tutkimuksen päättymisen takia) ja CRAD001X2102 (tulos sisällytettiin tutkimuksen päättymisen takia) Riskienminimointitoimet: Ei muutosta</p>
Riskienhallintasuunnitelman (EU) versio 2 päivitettyin vastineena päivän 85	3.7.2012	<p>Tunnistetut riskit: Ei muutosta Mahdolliset riskit: Ei muutosta Puuttuvat tiedot: Ei muutosta</p>	<p>Lääketurvatoiminta: Poisto CRAD001A2313 (koska Novartis sai vapautuksen). Riskienminimointitoimet: Ei muutosta</p>

kysymyksiin			
Riskienhallintasuunnitelman (EU) versio 2.2	22.10.2012	Tunnistetut riskit: Ei muutosta Mahdolliset riskit: Ei muutosta Puuttuvat tiedot: Ei muutosta	Lääketurvatoiminta: Ei muutosta Riskienminimointitoimet: Ei muutosta
Riskienhallintasuunnitelman (EU) versio 3.0	20.3.2013	Tunnistetut riskit: Ei muutosta Mahdolliset riskit: Ei muutosta Puuttuvat tiedot: Ei muutosta	Lääketurvatoiminta: Ei muutosta Riskienminimointitoimet: Ei muutosta
Riskienhallintasuunnitelman (EU) versio 4.0	20.5.2015	Tunnistetut riskit: - Laskimotromboosi Mahdolliset riskit: Miehen hedelmättömyys Puuttuvat tiedot: - Potilaat, joilla on suuri immunologinen riski - Everolimuusin käyttö muiden immunosuppressanttien kuin siklosporiinimikroemulsion, basiliksiimabin, takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa	Lääketurvatoiminta: Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus CRAD001H2304E1 päätynyt Riskienminimointitoimet: Ei muutosta
Riskienhallintasuunnitelman (EU) versio 4.1	21.10.2015	Tunnistetut riskit: Ei muutosta Mahdolliset riskit: Ei muutosta Puuttuvat tiedot: Ei muutosta	Lääketurvatoiminta: Ei muutosta Riskienminimointitoimet: Ei muutosta