

Certican

21.10.2015, Version 4.1

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Certican® hör till en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Det används för att hindra kroppens immunsystem från att avstöta njur-, hjärt- eller levertransplantat. Certican används tillsammans med andra läkemedel, såsom ciklosporin efter njur- och hjärttransplantation, takrolimus efter levertransplantation samt kortikosteroider.

Njurtransplantation: År 2010 genomfördes cirka 70 000 njurtransplantationer globalt (Kasiske m.fl. 2013). Cirka 85 % av alla vuxna och 82 % av alla barn som får en njure från en levande donator förväntas vara vid liv med en fungerande njure 5 år efter transplantationen. Bland patienter som får ett njurtransplantat från en avliden donator förväntas 70 % av alla vuxna och 70 % av alla barn vara vid liv med en fungerande njure efter 5 år (Matas m.fl. 2013).

Hjärttransplantation: År 2010 genomfördes cirka 5 600 hjärttransplantationer globalt (Kasiske m.fl. 2013). Cirka 75 % av alla vuxna och 72 % av alla barn som får ett hjärttransplantat förväntas vara vid liv 5 år efter transplantationen (Colvin-Adams m.fl. 2013).

Levertransplantation: År 2010 genomfördes cirka 21 000 levertransplantationer globalt (Kasiske m.fl. 2013). Cirka 72 % av alla vuxna och 82 % av alla barn som får ett levertransplantat från en levande donator förväntas vara vid liv med en fungerande lever 5 år efter transplantationen. Bland patienter som får en lever från en avliden donator förväntas 68 % av alla vuxna och 75 % av alla barn vara vid liv med en fungerande lever efter 5 år (Kim m.fl. 2013).

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Den aktiva substansen i läkemedlet Certican är everolimus. Everolimus hör till en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Det används för att hindra kroppens immunsystem från att avstöta njur-, hjärt- eller levertransplantat. Certican används tillsammans med andra läkemedel, såsom ciklosporin och kortikosteroider efter njur- och hjärttransplantation. Vanlig startdos är 1,5 mg/dygn efter njur- och hjärttransplantation. Med denna behandlingsregim var förekomsten av avstötning, transplantatförlust eller dödsfall liknande den i kontrollgruppen. En behandlingsregim med en högre everolimusdos (3 mg) var effektiv men den totala säkerheten var sämre. Därför är rekommenderad behandlingsregim 1,5 mg everolimus (med dosjustering för att upprätthålla lämpliga läkemedelskoncentrationer i blodet) i kombination med minskad dos ciklosporin och kortikosteroider.

Efter levertransplantation testades Certican i en startdos på 2,0 mg/dygn med minskad dos takrolimus och kortikosteroider. För denna kombination var effekten (förebyggande av avstötning, transplantatförlust eller dödsfall) liknande och njurfunktionen var bättre jämfört med kontrollgruppen som behandlades med takrolimus.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I huvud- och stödstudierna var nästan alla patienter vita i åldern 18–70 år. Med tanke på etnisk bakgrund var andelen svarta patienter begränsad i alla Certican-studier och resultaten tyder på att avstötningens frekvens är högre i denna patientgrupp. Liknande resultat har dock visats för andra immunsuppressiva behandlingar.

I Certican-studier med vuxna förekom inga skillnader i resultaten mellan olika åldersgrupper. Hittills är data från barn- och ungdomar otillräckliga för att kunna rekommendera användning av Certican efter njurtransplantation. Certican ska inte användas hos levertransplanterade pediatrika patienter.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Avvikande njurfunktion orsakad av Certican och andra transplantatläkemedel i klassen kalcineurinhämmare (t.ex. ciklosporin, takrolimus) (njursvikt orsakad av Certican och kalcineurinhämmare)	<ul style="list-style-type: none"> Vid njur- och hjärttransplantation krävs minskade ciklosporindoser i kombination med Certican för att undvika njursvikt. En levertransplantatstudie visade att Certican med minskad takrolimusdos inte försämrade njurfunktionen jämfört med standardexponering för takrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> Regelbunden uppföljning av njurfunktionen rekommenderas. Läkaren ska justera Certican-dosen om patienten har avvikande resultat i njurfunktionstester. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att orsaka njursvikt.
Hög proteinhalt i urinen (proteinuri)	<p>Användning av Certican med andra transplantatläkemedel i klassen kalcineurinhämmare</p> <ul style="list-style-type: none"> orsakar hög proteinhalt i urinen (proteinuri) hos 1–10 av 100 patienter. Risken ökar med högre Certican-halter i blodet. Detta är en vanlig biverkning efter hjärt- och levertransplantation. Proteinhalten i urinen återgår till normal nivå när Certican byts ut mot ett annat transplantatläkemedel i klassen kalcineurinhämmare. 	Regelbunden uppföljning av njurfunktionen (protein-/kreatininhalt) rekommenderas.
Särläkningskomplikationer	<p>Användning av Certican</p> <ul style="list-style-type: none"> ökar risken för försämrad läkning och förekomst av komplikationer efter transplantationen, t.ex. 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten och läkaren ska iaktta särskild försiktighet om patienten nyligen har genomgått en större operation

	<p>öppning av operationssår, vätskeansamling och sårinfektion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Njurtransplanterade patienter med högre kroppsmasseindex har ökad risk för ansamling av lymfatisk vätska i kroppen (lymfocele). • Hjärtransplanterade patienter har ökad risk för vätskeansamling i hjärtsäcken, lungorna och brösthålan (perikardiell utgjutning och pleura-utgjutning). I svåra fall kan detta orsaka andnöd. • Levertransplanterade patienter har ökad risk för åderbräck som orsakas av ett operationssår som inte läkt ordentligt (incisionsbräck). Detta kan förekomma hos flera än 1 av 10 patienter. 	<p>eller om patienten har ett operationssår som inte ännu läkt, eftersom Certican kan öka risken för sårläkningsproblem.</p>
Höga fetthalter i blodet (hyperlipidemi)	<ul style="list-style-type: none"> • Användning av Certican med andra transplantatläkemedel i klassen kalcineurinhämmare förknippas med ökad kolesterol- och triglyceridhalt i serum. • Användning av Certican med ett läkemedel som hör till klassen HMGCoA-reduktashämmare (t.ex. statiner) och/eller fibrater (bezafibrat, ciprofibrat o.s.v.) kan orsaka nedbrytning av muskelfibrer (rabdomyolys) eller andra biverkningar. • Certican kan orsaka höga fetthalter (lipider, kolesterol och triglycerider) i blodet hos 1 av 10 patienter. 	<ul style="list-style-type: none"> • Om patienten tidigare har haft höga fetthalter ska patienten tala om det för läkaren innan behandlingen med Certican inleds. • Regelbunden uppföljning av fetthalter i blodet rekommenderas. • Vid behov kan läkaren behandla patienten med fettssänkande läkemedel och patienten kan behöva ändra sin kost.
Blodpropp i transplanterad njure (njurtransplantattrombos)	<ul style="list-style-type: none"> • Vid användning av Certican kan patienter utveckla en blodpropp i den transplanterade njuren inom 30 dygn efter transplantationen (arteriell och venös trombos i njure). I de svåraste fallen kan detta leda till transplantatförlust. • Certican kan orsaka blodproppar i njuren blodkärl hos 1–10 av 100 patienter. 	<ul style="list-style-type: none"> • Regelbunden uppföljning av njurfunktionen rekommenderas hos alla patienter. • Patienter ska vara särskilt försiktiga om de samtidigt använder andra läkemedel som är kända för att ha skadliga effekter på njurfunktionen.
Högt blodsocker (debut av	<ul style="list-style-type: none"> • Certican ökar risken för 	<ul style="list-style-type: none"> • Blodglukoskoncentrationen ska

diabetes)	högt blodsocker (debut av diabetes) efter transplantation.	uppföljas noga hos patienter som behandlas med Certican.
Blodpropp i kapillärer och arterioler (trombotisk mikroangiopati)	<ul style="list-style-type: none"> Användning av Certican med andra transplanterat-läkemedel i klassen kalcineurinhämmare förknippas med ökad risk för njurskada med låga nivåer blodplättar och röda blodkroppar, samt möjligen utslag hos 1–10 av 100 patienter (trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom). 	<ul style="list-style-type: none"> Regelbunden uppföljning av njurfunktionen och blodprover rekommenderas hos alla patienter.
Lungsjukdom med okänt ursprung (interstitiell lungsjukdom)	<ul style="list-style-type: none"> Certican orsakar interstitiell lungsjukdom hos 1–10 av 1 000 patienter. Interstitiell lungsjukdom går vanligen över om behandlingen med Certican avslutas. Ibland behöver patienter glukokortikoid-behandling. I de svåraste fallen kan interstitiell lungsjukdom leda till döden. 	<ul style="list-style-type: none"> Om patienten har andnings-symtom (t.ex. hosta, andningssvårigheter och vinande andning) ska patienten tala om det för läkaren. Läkaren kan besluta om och hur patienten ska fortsätta med Certican och/eller huruvida patienten behöver få andra läkemedel för att behandla tillståndet.
Infektioner	<ul style="list-style-type: none"> Immunvägande läkemedel som Certican minskar kroppens förmåga att bekämpa infektioner. 1 av 10 patienter utvecklar infektioner (bakterie-, svamp- eller urdjurs-infektioner). I de svåraste fallen kan detta leda till inflammation i hela kroppen (sepsis) eller döden. 	<ul style="list-style-type: none"> Läkare ska rådfrågas om patienten har feber eller allmän sjukdomskänsla eller lokala symtom såsom hosta eller svidande vid urinering som är svåra eller pågår i flera dagar. Läkare måste rådfrågas omedelbart om patienten upplever förvirring, tal-svårigheter, minnesförlust, huvudvärk, försämrad syn eller krampfall, eftersom dessa kan vara symtom på ett sällsynt men mycket allvarligt tillstånd som påverkar hjärnan och kallas progressiv multifokal leukoencefalopati. I kliniska studier behandlades patienter som fick Certican också med läkemedel som förhindrar bakterietillväxt. Detta gav skydd mot lung-inflammation (<i>Pneumocystis jirovecii/carinii</i>) och Cytomegalovirus-infektioner.
Cancer och godartade tumörer (maligniteter)	<ul style="list-style-type: none"> Immunvägande läkemedel som Certican ökar risken för cancer, särskilt i huden och lymfsystemet (lymfom/lymfoproliferativ störning efter transplantation). 	<ul style="list-style-type: none"> Patienter ska begränsa sol- och UV-ljusexponeringen genom att bära skyddande kläder och ofta applicera solskyddande medel med hög skyddsfaktor.

	<ul style="list-style-type: none"> • Certican orsakar cancer, godartade tumörer och hudcancer hos 1–10 av 100 patienter. 	
Svullnad framför allt av ansiktet och svalget på grund av en allergisk reaktion (angioödem)	<ul style="list-style-type: none"> • Användning av Certican med en klass av läkemedel som kallas ACE-hämmare orsakar svullnad av ansiktet och svalget på grund av en allergisk reaktion (angioödem) hos 1–10 av 100 patienter. 	<ul style="list-style-type: none"> • Om patienten får svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller svalget ska patienten sluta ta Certican and informera läkaren omedelbart.
Svullnad (ödem, bl.a. perifert ödem)	<ul style="list-style-type: none"> • Certican orsakar svullnad hos 1–10 av 100 patienter. 	<ul style="list-style-type: none"> • Om biverkningen blir allvarlig ska patienten tala om det för läkare eller apotekspersonal.
Certican-halt Samverkan med andra läkemedel som ökar/minskar eliminerings-hastigheten av Certican och använder samma enzymer som Certican och kallas cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och/eller P-glykoprotein (P-gP) (samverkan med CYP3A4- och P-glykoproteinhämmare/-inducerare [t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir, rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin, pimozid, astemizol, cisaprid, kinidin och ergotalkaloidderivat])	<ul style="list-style-type: none"> • Certican ska inte användas med ett läkemedel i klassen som kallas CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) och -inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin) och/eller P-glykoprotein om inte nyttan uppväger biverkningarna. 	<ul style="list-style-type: none"> • Regelbunden uppföljning av Certican-halten i blodet rekommenderas om patienten tar CYP3A4- och P-glykoprotein-hämmare/-inducerare.
Blodpropp i en stor ven (venös trombos)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 av 10 patienter får en blodpropp i en stor ven. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patofysiologin för blodproppar i vener orsakade av everolimus är inte känd. På basis av tillgängliga begränsade data från kliniska studier som tyder på att everolimus kan öka risken för blodproppar i vener kan inga råd för förebyggande fastslås.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Nedsatt manlig fertilitet	Certican kan påverka manlig fertilitet.
Avvikande fysiologisk utveckling hos nyfödda (teratogenicitet)	<ul style="list-style-type: none"> • Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Certican saknas. Djurstudier har visat toxiska effekter på embryon/foster (fostertoxicitet) • Den eventuella risken för människa är inte känd. Certican ska inte ges till gravida kvinnor om inte den eventuella nyttan uppväger de eventuella biverkningarna. • Kvinnor som kan få barn ska uppmanas att använda effektiva preventivmetoder medan de tar Certican och i upp till 8 veckor efter att behandlingen avslutats.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Behandling med Certican under graviditet eller amning (exponering under graviditet/amning)	<ul style="list-style-type: none">Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Certican saknas. Certican ska inte ges till gravida kvinnor om inte den eventuella nyttan uppväger de eventuella biverkningarna hos fostret.Det är inte känt om Certican går över i bröstmjölken hos människa. I djurstudier övergick Certican och/eller dess metaboliter snabbt till diande rättors mjölk. Därför ska kvinnor som tar Certican inte amma.
Användning hos barn och ungdomar (pediatrisk population)	<p>Resultat från undergruppsanalyser i studierna CRAD001A2314 och CRAD001H2305 finns nu tillgängliga och beskrivs i korthet enligt följande: Studie CRAD001A2314 (30 patienter, 15 behandlade med everolimus): Sakenlig effekt mot avstötning och förbättrad njurfunktion med en säkerhetsprofil som morsvarar förväntningarna för indikationen och målpatientgruppen.</p> <p>Studien CRAD001H2305 (25 patienter behandlade med everolimus): Sakenlig effekt mot avstötning och förbättring av njurfunktionen. Högre frekvens än förväntat av följande säkerhetsfynd, särskilt i åldersgruppen ≤ 7 år: avbrytande av studiebehandlingen, lymfoproliferativ störning efter transplantation och allvarliga infektioner som leder till inläggning på sjukhus. Dessa fynd var orsaken till förändringarna i genomförandet av studien enligt datauppföljningskommitténs rekommendationer (avslutad rekrytering, avslutande av studiebehandlingen hos barn ≤ 7 år).</p> <ul style="list-style-type: none">Båda studierna är pågående: A2314 kommer att slutföra rekryteringen av det fullständiga antalet patienter (106 patienter); H2305 kommer att slutföra uppföljningen av patienter (56) som rekryterats till studien före december 2014 då rekryteringen av nya patienter avslutades.
Svårt nedsatt leverfunktion	<ul style="list-style-type: none">Noggrann uppföljning av Certican-halten i helblod (dalvärde) och justering av Certican-dosen rekommenderas hos patienter med leversjukdom. Dosen ska minskas till cirka två tredjedelar av den normala dosen för patienter med lindrig leversjukdom (Child-Pugh-klass A), cirka hälften av den normala dosen för patienter med medelsvår leversjukdom (Child-Pugh-klass B) och cirka en tredjedel av den normala dosen för patienter med svår leversjukdom (Child-Pugh-klass C).Noggrann uppföljning av Certican-dalvärdet i helblod (C_0) och justering av Certican-dosen rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion.
Patienter med hög immunologisk risk	<ul style="list-style-type: none">Adekvata data från användning av Certican hos patienter med hög immunologisk risk saknas.
Användning av everolimus med andra immunsuppressiva medel än ciklosporin för mikroemulsion, basiliximab, takrolimus och kortikosteroider	<ul style="list-style-type: none">Adekvata data från användning av Certican med andra immunsuppressiva medel än konventionell immunsuppressiv behandling saknas.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinemässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplanen

Inga.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplanen

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
Riskhanteringsplan v 1.1	4.10.2011	<p>Kända risker: Ökad njurtoxicitet av ciklosporin Ökad proteinuri hos nyligen njurtransplanterade patienter Såråkningskomplikationer Hyperlipidemi Njurtransplantattrombos Debut av diabetes Trombotisk mikroangiopati Interstitiell lungsjukdom Infektioner Maligniteter Angioödem Perifert ödem</p> <p>Eventuella risker: Teratogenicitet</p> <p>Otillräcklig information: Graviditet/amning Användning hos pediatrika patienter Svår leversvikt</p>	<p>Läkemedelssäkerhetsåtgärder:</p> <p>Studie CRAD001A2310: En studie i fas 3 som jämför Certican/ciklosporin A-behandlingsregim med ciklosporin A-baserad behandlingsregim utan Certican hos nyligen hjärtransplanterade patienter.</p> <p>Studie CRAD001X2102: En öppen endosstudie som utvärderar farmakokinetiken av oral Certican hos patienter med njursvikt.</p> <p>Riskminimeringsåtgärder: Ej relevant</p>
Riskhanteringsplan v 2.0	14.10.2011	<p>Kända risker: Namnändring: "Ökad njurtoxicitet av ciklosporin" ändrades till "njursvikt orsakad av Certican och calcineurinhämmare" "Ökad proteinuri hos nyligen njurtransplanterade patienter" ändrades till "proteinuri" "Perifert ödem" ändrades till "ödem/perifert ödem"</p> <p>Tillägg: Samverkan med CYP3A4. och P-glykoproteinhämmare/-inducerare (t.ex. ketokonazol, interaktion, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir, rifampicin, rifabutin)</p> <p>Eventuella risker: Inga ändringar</p>	<p>Läkemedelssäkerhetsåtgärder: Tillägg: Studie CRAD001H2304E1 (Fortsättningsstudie till levertransplantatstudien CRAD001H2304) CRAD001H2305 (Information om den pediatrika levertransplantatstudien tillades i enlighet med EMA:s slutliga beslut P/0006/2012) CRAD001A2314 (pediatrik njurstudie) CRAD001A2313</p>

		Otillräcklig information: Namnändring: "Svår leversvikt" till "svårt nedsatt leverfunktion"	(pediatrisk hjärtstudiekod) Radering: CRAD001A2310 (på grund av att studien avslutats, resultatet inkluderades) och CRAD001X2102 (på grund av att studien avslutats, resultatet inkluderades) Riskminimerings-åtgärder: Inga ändringar
EU-risk-hanteringsplan v 2 uppdaterad med svar på dag 85-frågor	3.7.2012	Kända risker: Inga ändringar Eventuella risker: Inga ändringar Otillräcklig information: Inga ändringar	Läkemedelssäkerhets-åtgärder: Radering CRAD001A2313 (eftersom Novartis beviljades ett undantag) Riskminimerings-åtgärder: Inga ändringar
EU-risk-hanteringsplan v 2.2	22.10.2012	Kända risker: Inga ändringar Eventuella risker: Inga ändringar Otillräcklig information: Inga ändringar	Läkemedelssäkerhets-åtgärder: Inga ändringar Riskminimerings-åtgärder: Inga ändringar
EU-risk-hanteringsplan v 3.0	20.3.2013	Kända risker: Inga ändringar Eventuella risker: Inga ändringar Otillräcklig information: Inga ändringar	Läkemedelssäkerhets-åtgärder: Inga ändringar Riskminimerings-åtgärder: Inga ändringar
EU-risk-hanteringsplan v 4.0	20.5.2015	Kända risker: - Venös trombos Eventuella risker: - Nedsatt manlig fertilitet Otillräcklig information: - Patient med hög immunologisk risk - Användning av everolimus med andra immunsuppressiva medel än ciklosporin för mikroemulsion, basiliximab, takrolimus och kortikosteroider	Läkemedelssäkerhets-åtgärder: Effektstudie CRAD001H2304E1 efter godkännande för försäljning slutförd Riskminimerings-åtgärder: Inga ändringar
EU-risk-hanteringsplan v 4.1	21.10.2015	Kända risker: Inga ändringar Eventuella risker: Inga ändringar Otillräcklig information: Inga ändringar	Läkemedelssäkerhets-åtgärder: Inga ändringar Riskminimerings-åtgärder: Inga ändringar