

236/82

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05/7/2013

NOVARTIS PHARMA
 VÂN PHÒNG ĐẠI DIỆN
 TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Rx - Thuốc bán theo đơn
Certican 0,25 mg, SPK: XX XXXX-XX
 Hộp 6 vỉ x 10 viên nén. Mỗi viên nén chứa 0,25 mg everolimus
 Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng
 Số SX, NYY, HD. Xem "LOT", "MFD", "EXP" trên bao bì
 Ngày hết hạn là ngày D1 của tháng hết hạn in trên bao bì
 Không bảo quản trên 30°C, giữ trong bao bì, tránh ẩm, tránh ánh sáng
 Sản xuất tại Thụy Sĩ bởi Novartis Pharma Stein AG
 Schanhausstrasse, 4332 Stein, Switzerland.
 DNKK: VIME/IMEX BÌNH DƯƠNG
 Số 16 L1-2/VSP II, Đường số 3, KCN Việt Nam-Singapore 2, Thủ Dầu Một, tỉnh B. nh Dương
 Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
 Các thông tin khác xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

NOVARTIS

CERTICAN® 0,25 mg
Everolimus

60 Tabletten/comprimés/
tablets/comprimidos

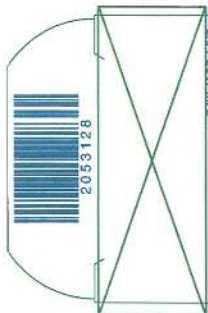


NOVARTIS

CERTICAN® 0,25 mg
Everolimus

60 Tabletten/comprimés/tablets/comprimidos

EU
200120



NOVARTIS

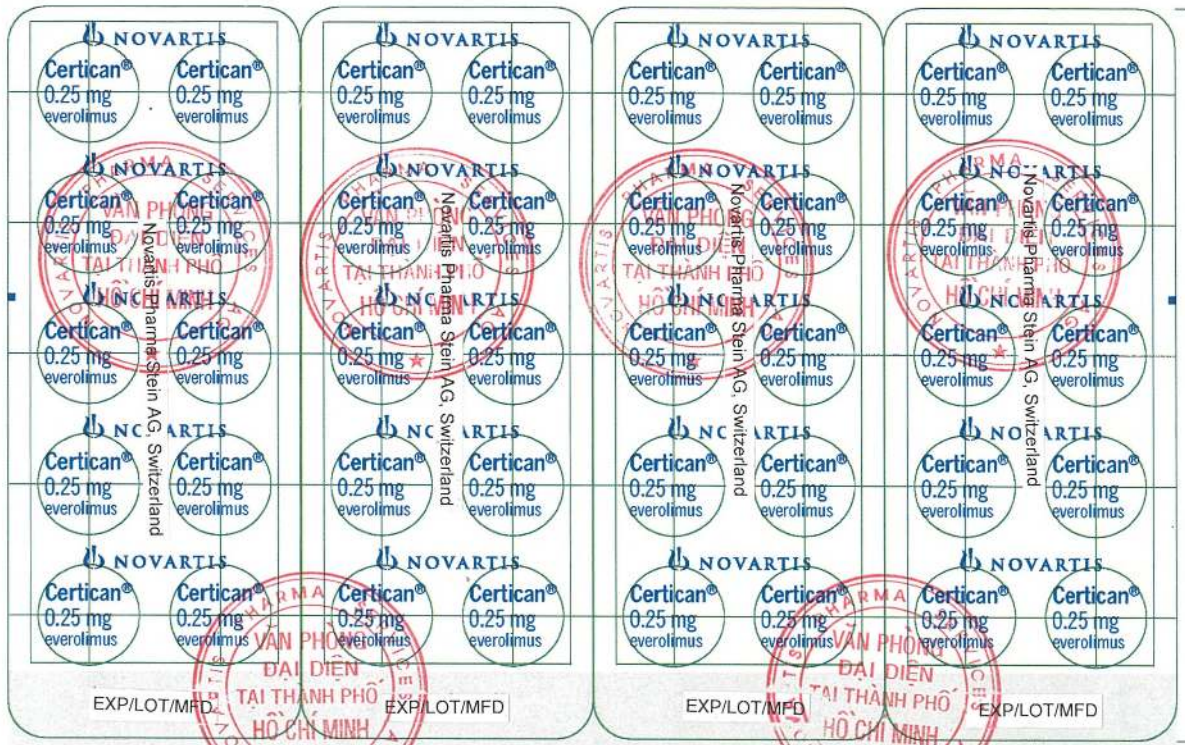
Zum Einnehmen • Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen
 Voie orale • Tenir hors de la portée et de la vue des enfants
 A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C
 A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité
 For oral use • Keep out of the reach and sight of children
 Do not store above 30 °C. Store in the original package in order to protect from light and moisture
 Via oral • Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No conservar a temperatura superior a 30 °C
 Conservar en el envase original para preservarlo de la luz y de la humedad

1 Tabl./tabl./compr.: 0,25 mg everolimus, 2 mg lactos. monohydr., 51 mg lactos. anhydr.,
 butylhydroxitoluen. (E 321) et constit. q. s.
 Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland

NOVARTIS PHARMA SERVICES
 VÂN PHÒNG ĐẠI DIỆN
 TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LOUIS-GEORGES LASSONNERY
 Chief Representative
 The Representative Office of
 Novartis Pharma Services AG in HCMC





39.0 mm

← Laufrichtung Folie

LOUIS-GÉORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Phanna Services AG in HCMC



Rx - Thuốc bán theo đơn

Certican®

Thuốc ức chế miễn dịch chọn lọc

THÀNH PHẦN

Certican 0,25 mg:

Hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 0,25 mg everolimus.

Certican 0,5 mg:

Hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 0,5 mg everolimus.

Certican 0,75 mg:

Hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 0,75 mg everolimus.

Certican 1,0 mg:

Hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 1,0 mg everolimus.

Tá dược cho tất cả các hàm lượng: Hydroxytoluene butyl hóa, magnesi stearat, lactose monohydrat, hypromellose, crospovidone, lactose khan.

DẠNG BÀO CHẾ

Certican 0,25 mg: Viên nén màu trắng đến hơi vàng, có vân cầm thạch, tròn, dẹt với gờ xiên, có khắc chữ "C" trên một mặt và chữ "NVR" trên mặt kia.

Certican 0,5 mg: Viên nén màu trắng đến hơi vàng, có vân cầm thạch, tròn, dẹt với gờ xiên, có khắc chữ "CH" trên một mặt và chữ "NVR" trên mặt kia.

Certican 0,75 mg: Viên nén màu trắng đến hơi vàng, có vân cầm thạch, tròn, dẹt với gờ xiên, có khắc chữ "CL" trên một mặt và chữ "NVR" trên mặt kia.

Certican 1,0 mg: Viên nén màu trắng đến hơi vàng, có vân cầm thạch, tròn, dẹt với gờ xiên, có khắc chữ "CU" trên một mặt và chữ "NVR" trên mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

Certican được chỉ định để dự phòng thải tạng ghép ở bệnh nhân người lớn có nguy cơ về miễn dịch từ thấp đến trung bình đang được ghép thận hoặc tim cùng loài khác gen. Certican nên dùng phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương và với corticosteroid.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị bằng Certican chỉ nên khởi đầu và duy trì do các thầy thuốc có kinh nghiệm về điều trị ức chế miễn dịch sau ghép tạng và là người quyết định việc theo dõi nồng độ everolimus trong máu toàn phần.

Người lớn

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,75 mg, 2 lần/ngày đối với nhóm ghép thận và ghép tim nói chung, nên dùng càng sớm càng tốt sau khi ghép. Liều Certican hàng ngày nên luôn chia làm 2 lần uống (2 lần/ngày). Certican nên được dùng một cách hằng định nghĩa là hoặc luôn cùng thức ăn hoặc luôn không cùng với thức ăn (xem phần Dược động học) và nên dùng đồng thời với ciclosporin dạng vi nhũ tương (xem phần Theo dõi nồng độ thuốc điều trị).

Certican chỉ dùng đường uống.

Nên nuốt nguyên cả viên Certican với một ly nước và không nghiền trước khi dùng. Đối với những bệnh nhân không thể nuốt nguyên cả viên thì cũng có sẵn Certican dạng viên nén phân tán (xem tờ hướng dẫn sử dụng đối với viên nén phân tán Certican).

Bệnh nhân đang dùng Certican có thể cần điều chỉnh liều dựa trên nồng độ thuốc trong máu, sự dung nạp, đáp ứng của từng bệnh nhân, thay đổi về thuốc dùng phối hợp và tình trạng lâm sàng. Việc điều chỉnh liều có thể thực hiện cách nhau 4-5 ngày (xem phần Theo dõi thuốc điều trị).

Bệnh nhân da đen

Tần suất của các đợt thải ghép cấp được xác định bằng sinh thiết cao hơn đáng kể ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen. Thông tin còn hạn chế cho thấy là bệnh nhân da đen có thể cần một liều Certican cao hơn để đạt được hiệu quả giống như hiệu quả đạt được ở bệnh nhân không phải da đen khi dùng liều khuyến cáo cho người lớn (xem phần Dược động học). Hiện nay, dữ liệu về hiệu quả và an toàn còn rất hạn chế không cho phép có khuyến cáo đặc biệt về việc dùng everolimus cho bệnh nhân da đen.

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên

Chưa đủ dữ liệu về việc dùng Certican cho trẻ em và thiếu niên để hỗ trợ việc dùng thuốc cho bệnh nhân trong các nhóm tuổi này. Tuy nhiên có một ít thông tin ở bệnh nhi ghép thận (xem phần Dược động học).

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Chưa có nhiều kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt rõ rệt về dược động học của everolimus ở bệnh nhân ≥ 65-70 tuổi khi so với người trưởng thành trẻ tuổi hơn (xem phần Dược động học).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều (xem phần Dược động học).

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ đáy (C₀) của everolimus trong máu toàn phần cần được theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân bị suy chức năng gan. Đối với bệnh nhân bị suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh nhóm A), nên giảm liều đến khoảng 2/3 của liều thông thường. Đối với bệnh nhân bị suy gan vừa hoặc nặng (chỉ số Child-Pugh nhóm B hoặc C), nên giảm liều đến khoảng 1/2 của liều thông thường. Việc chuẩn độ liều thêm cần dựa trên sự theo dõi nồng độ thuốc điều trị (xem phần Dược động học).

Theo dõi nồng độ thuốc điều trị

Khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc điều trị trong máu toàn phần. Dựa trên phân tích về nồng độ thuốc tồn lưu-hiệu quả và nồng độ thuốc tồn lưu-độ an toàn, đã ghi nhận những bệnh nhân đạt được nồng độ đáy (C₀) của everolimus trong máu toàn phần ≥ 3,0 ng/mL có tỷ lệ thấp hơn về thải ghép cấp được xác định bằng sinh thiết ở cả ghép thận và ghép tim so với bệnh nhân có nồng độ đáy (C₀) dưới 3,0 ng/mL. Giới hạn trên của mức điều trị được khuyến cáo là 8 ng/mL. Chưa có nghiên cứu về mức trên 12 ng/mL. Những mức khuyến cáo này đối với everolimus được dựa trên phương pháp sắc ký.

Điều đặc biệt quan trọng là phải theo dõi nồng độ everolimus trong máu ở bệnh nhân bị suy gan, trong khi dùng đồng thời với các chất gây cảm ứng và chất ức chế mạnh CYP3A4, khi



chuyển sang thuốc khác và/hoặc nếu liều ciclosporin bị giảm rõ rệt (xem phần Tương tác thuốc). Nồng độ everolimus có thể giảm nhẹ sau khi dùng dạng viên nén phân tán.

Lý tưởng là nên điều chỉnh liều Certican dựa trên nồng độ đáy (C₀) đạt được > 4-5 ngày sau khi thay đổi liều dùng trước đây. Vì ciclosporin tương tác với everolimus, nồng độ everolimus có thể giảm nếu nồng độ ciclosporin tồn lưu giảm rõ rệt (tức là nồng độ đáy (C₀) < 50 ng/mL).

Liều ciclosporin khuyến cáo trong ghép thận

Không nên dùng Certican trong thời gian dài cùng với các liều ciclosporin đầy đủ. Nồng độ ciclosporin tồn lưu giảm ở bệnh nhân ghép thận được điều trị bằng Certican làm cải thiện chức năng thận. Dựa trên kinh nghiệm đạt được từ nghiên cứu A2309, giảm nồng độ ciclosporin tồn lưu cần bắt đầu ngay sau khi ghép với nồng độ đáy khuyến cáo trong máu như sau:

Ghép thận: nồng độ đáy mục tiêu khuyến cáo của ciclosporin trong máu

Nồng độ đáy mục tiêu ciclosporin C ₀ (ng/mL)	Tháng thứ 1	Tháng thứ 2-3	Tháng thứ 4-5	Tháng thứ 6-12
Nhóm Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Nồng độ được tính ở trên được trình bày trong phần DƯỢC LỰC)

Trước khi giảm liều ciclosporin cần phải xác định là nồng độ đáy (C₀) của everolimus trong máu toàn phần ở trạng thái ổn định bằng hoặc trên 3 ng/mL.

Có các dữ liệu hạn chế liên quan liều dùng Certican với các nồng độ đáy (C₀) của ciclosporin dưới 50 ng/mL, hoặc nồng độ ciclosporin trong máu đo được 2 giờ sau khi dùng (C₂) dưới 350 ng/mL, trong giai đoạn duy trì. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp sự giảm nồng độ ciclosporin tồn lưu, việc tiếp tục dùng Certican nên được cân nhắc lại.

Liều ciclosporin khuyến cáo trong ghép tim

Bệnh nhân ghép tim trong giai đoạn điều trị duy trì nên bắt đầu giảm liều ciclosporin lúc 1 tháng sau khi ghép dù dung nạp để cải thiện chức năng thận. Nếu suy chức năng thận tiến triển hoặc nếu hệ số thanh thải creatinine theo tính toán < 60 mL/phút, cần điều chỉnh chế độ điều trị. Ở bệnh nhân ghép tim, liều ciclosporin cần dựa vào kinh nghiệm đạt được trong nghiên cứu 2411 và được xác nhận trong nghiên cứu 2310, trong đó Certican được dùng cùng với ciclosporin với nồng độ đáy mục tiêu (C₀) của ciclosporin trong máu giảm như sau:

Ghép tim: cửa sổ nồng độ đáy mục tiêu trong máu được khuyến cáo của ciclosporin

Nồng độ đáy mục tiêu Ciclosporin C ₀ (ng/mL)	Tháng thứ 1	Tháng thứ 2	Tháng thứ 3-4	Tháng thứ 5-6	Tháng thứ 7-12
Nhóm Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

(Nồng độ được tính ở trên được trình bày trong phần DƯỢC LỰC)

Trước khi giảm liều ciclosporin cần xác định là nồng độ đáy (C₀) của everolimus trong máu toàn phần ở trạng thái hằng định bằng hoặc trên 3 ng/mL.

Ở bệnh nhân ghép tim, các dữ liệu liên quan đến liều Certican với các nồng độ đáy (C₀) của ciclosporin giảm xuống 50-100 ng/mL sau 12 tháng còn hạn chế. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp việc giảm nồng độ tồn lưu của ciclosporin, việc tiếp tục dùng Certican cần được xem xét lại.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Certican ở bệnh nhân đã biết quá mẫn cảm với everolimus, sirolimus hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Kiểm soát ức chế miễn dịch

Trong các thử nghiệm lâm sàng, Certican đã được dùng phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương, basiliximab và corticosteroid. Chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc dùng phối hợp Certican với các thuốc ức chế miễn dịch khác so với những chất này.

Certican chưa được nghiên cứu đầy đủ trên bệnh nhân có nguy cơ cao về miễn dịch.

Kết hợp với liệu pháp dẫn nhập bằng thymoglobulin

Cần thận trọng với việc sử dụng thymoglobulin (globulin thỏ kháng thymocyte) như liệu pháp dẫn nhập và chế độ điều trị Certican/ciclosporin/steroid. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở người được ghép tim (nghiên cứu A2310, xem phần DƯỠC LỰC HỌC), đã quan sát thấy tỉ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng tăng lên trong ba tháng đầu tiên sau khi ghép ở phân nhóm bệnh nhân đã dùng liệu pháp dẫn nhập với globulin thỏ kháng thymocyte kết hợp với Certican, steroid và ciclosporin ở nồng độ máu được khuyến cáo cho việc ghép tim (cao hơn so với ghép thận). Điều này liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn ở các bệnh nhân phải được nhập viện cùng với cần đến thiết bị hỗ trợ tâm thất trước khi ghép, cho thấy rằng các bệnh nhân này có thể đặc biệt nhạy cảm với ức chế miễn dịch tăng cường.

Nhiễm trùng nghiêm trọng và nhiễm trùng cơ hội

Trên bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm Certican, có sự gia tăng nguy cơ nhiễm trùng đặc biệt là nhiễm trùng do các tác nhân gây bệnh cơ hội (vi khuẩn, nấm, virus, động vật đơn bào). Đã có báo cáo về nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng gây tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng Certican (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Trong các nhiễm trùng cơ hội mà bệnh nhân điều trị ức chế miễn dịch dễ bị nhiễm có thể kể đến polyomavirus bao gồm bệnh thận liên quan đến virus BK, có thể dẫn đến mất thận ghép và bệnh lý chất trắng não đa ổ tiến triển (PML) liên quan đến virus JC có khả năng gây tử vong. Những nhiễm trùng này thường liên quan với tổng lượng thuốc ức chế miễn dịch sử dụng, cần được chẩn đoán phân biệt với bệnh nhân ức chế miễn dịch có chức năng thận ghép suy giảm hoặc có các triệu chứng về thần kinh.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Certican, kháng sinh dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (carinii) đã được dùng trong 12 tháng đầu sau ghép tạng. Điều trị dự phòng nhiễm Cytomegalovirus (CMV) được khuyến cáo trong 3 tháng đầu sau ghép tạng, đặc biệt đối với những bệnh nhân có gia tăng nguy cơ nhiễm Cytomegalovirus.

Suy gan

Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ nồng độ đáy (C₀) của everolimus trong máu toàn phần và điều chỉnh liều everolimus ở bệnh nhân bị suy gan (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Tương tác với các thuốc ức chế mạnh, chất gây cảm ứng CYP3A4

Không khuyến cáo dùng phối hợp với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) và các chất gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ rifampicin, rifabutin) trừ khi lợi ích vượt hẳn nguy cơ.

Khuyến cáo theo dõi nồng độ đáy (C₀) của everolimus trong máu toàn phần bất cứ khi nào các chất gây cảm ứng hoặc các chất ức chế CYP3A4 được dùng phối hợp hoặc ngừng dùng (xem phần Tương tác thuốc).

U lympho và các bệnh ác tính khác

Những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch bao gồm cả Certican, có nguy cơ cao về phát triển u lympho bào hoặc các bệnh ác tính khác, đặc biệt là ở da (xem phần Tác dụng không mong muốn). Nguy cơ tuyệt đối dường như liên quan đến thời gian và mức độ ức chế miễn dịch hơn là với việc sử dụng thuốc đặc hiệu. Cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên về

các u tân sinh ở da và nên tránh đến mức thấp nhất việc tiếp xúc với ánh sáng tử ngoại của mặt trời và sử dụng dẫn xuất chống nắng thích hợp.

Tăng lipid máu

Ở bệnh nhân ghép tạng, dùng đồng thời Certican và ciclosporin dạng vi nhũ tương có liên quan với tăng cholesterol và triglyceride huyết thanh, có thể cần phải điều trị. Bệnh nhân đang sử dụng Certican cần được theo dõi tình trạng tăng lipid máu và, nếu cần, điều trị bằng các thuốc làm giảm lipid máu và điều chỉnh chế độ ăn kiêng thích hợp (xem phần TƯƠNG TÁC). Cần xem xét nguy cơ/lợi ích ở những bệnh nhân đã được xác định tăng lipid máu trước khi bắt đầu chế độ điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch bao gồm Certican. Tương tự, cần đánh giá nguy cơ/lợi ích của việc tiếp tục điều trị bằng Certican ở những bệnh nhân bị tăng lipid huyết nặng không đáp ứng với thuốc.

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase và/hoặc fibrate cần được theo dõi về khả năng xảy ra tiêu cơ vân và/hoặc các tác dụng phụ khác như đã được mô tả trong thông tin kê đơn tương ứng của các thuốc này (xem phần TƯƠNG TÁC).

Phù mạch

Certican có liên quan với phù mạch. Trong đa số trường hợp, bệnh nhân được ghi nhận đang dùng thuốc phối hợp là chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE).

Độc tính trên thận

Certican phối hợp với ciclosporin đủ liều làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận. Cần giảm liều ciclosporin khi phối hợp với Certican để tránh rối loạn chức năng thận. Theo dõi thường xuyên chức năng thận được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân. Điều chỉnh chế độ điều trị thuốc ức chế miễn dịch thích hợp, đặc biệt cần cân nhắc giảm liều ciclosporin ở bệnh nhân có nồng độ creatinine huyết thanh tăng. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác đã biết có tác dụng có hại trên chức năng thận.

Protein niệu

Việc sử dụng Certican cùng với ciclosporin ở bệnh nhân *mới* được ghép thận có liên quan với tăng protein niệu. Nguy cơ này gia tăng với nồng độ everolimus cao hơn trong máu.

Ở những bệnh nhân ghép thận có protein niệu mức độ nhẹ trong khi điều trị duy trì thuốc ức chế miễn dịch bao gồm chất ức chế calcineurin (CNI), đã được ghi nhận protein niệu nặng thêm khi thay thế CNI bằng Certican. Đã quan sát thấy khả năng có thể phục hồi được khi ngưng sử dụng Certican và sử dụng lại CNI. Độ an toàn và hiệu quả của việc chuyển đổi từ CNI sang Certican ở những bệnh nhân này chưa được xác định.

Bệnh nhân đang sử dụng Certican cần được theo dõi protein niệu.

Huyết khối trong thận ghép

Gia tăng nguy cơ huyết khối động mạch và tĩnh mạch thận, dẫn đến mất mảnh ghép, đã được ghi nhận, hầu hết xảy ra trong vòng 30 ngày đầu sau ghép.

Biến chứng đối với khả năng lành vết thương

Certican, cũng giống như các chất ức chế mTOR khác, có thể ảnh hưởng đến quá trình lành vết thương, tăng xuất hiện các biến chứng sau ghép tạng như nứt vết thương, tụ dịch và nhiễm trùng vết thương, có thể cần sự chăm sóc thêm bằng phẫu thuật. U nang bạch huyết là phản ứng phụ đã được ghi nhận thường gặp nhất ở bệnh nhân ghép thận và có xu hướng

thường gặp hơn ở bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể cao hơn. Tần suất của tràn dịch màng ngoài tim và tràn dịch màng phổi tăng lên ở bệnh nhân ghép tim.

Bệnh vi mạch huyết khối/Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối/Hội chứng tăng urê tán huyết

Việc sử dụng đồng thời Certican với một chất ức chế calcineurin (CNI) có thể làm tăng nguy cơ hội chứng tăng urê tán huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối/bệnh vi mạch huyết khối do CNI.

Bệnh phổi mô kẽ/viêm phổi không do nhiễm trùng

Cần xem xét chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ (ILD) ở những bệnh nhân có các triệu chứng phù hợp với viêm phổi do nhiễm trùng nhưng không đáp ứng với điều trị kháng sinh và ở những bệnh nhân mà các nguyên nhân nhiễm trùng, khối u tân sinh và những nguyên nhân không do thuốc đã được loại trừ qua các thăm dò thích hợp. Các trường hợp bệnh phổi mô kẽ với Certican đã được ghi nhận, thường hồi phục khi ngưng thuốc, có hoặc không điều trị với glucocorticoid. Tuy nhiên, cũng xảy ra các trường hợp tử vong (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Đái tháo đường mới khởi phát

Certican đã được ghi nhận làm tăng nguy cơ đái tháo đường mới khởi phát sau khi ghép tạng. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose máu ở bệnh nhân được điều trị bằng Certican.

Vô sinh ở nam giới

Có các báo cáo trong y văn về tình trạng không có tinh trùng và ít tinh trùng có thể phục hồi được ở những bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế mTOR. Các nghiên cứu về độc tính tiền lâm sàng đã cho thấy everolimus có thể làm giảm sự sinh tinh trùng, vô sinh ở nam giới phải được xem là một nguy cơ tiềm ẩn của việc điều trị bằng Certican kéo dài.

Nguy cơ không dung nạp với các tá dược

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men lactase trầm trọng hoặc bất thường về hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Everolimus được chuyển hóa chủ yếu ở gan và ở một mức độ nào đó ở thành ruột non nhờ CYP3A4. Nó còn là một cơ chất đối với P-glycoprotein (PgP) là chất bơm cho sự thoát ra của nhiều thuốc. Vì vậy, sự hấp thu và thải trừ sau đó của everolimus được hấp thu toàn thân có thể bị ảnh hưởng bởi các thuốc ảnh hưởng đến CYP3A4 và/hoặc PgP. Không khuyến cáo điều trị đồng thời với các chất ức chế và/hoặc gây cảm ứng mạnh CYP3A4. Các chất ức chế PgP có thể làm giảm sự thoát ra của everolimus từ tế bào ruột non và làm tăng nồng độ everolimus trong máu. *In vitro*, everolimus là một chất ức chế cạnh tranh của CYP3A4 và CYP2D6, làm tăng mạnh nồng độ của các thuốc được thải trừ bởi các enzyme này. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng phối hợp everolimus với các cơ chất của CYP3A4 và CYP2D6 có chỉ số điều trị hẹp. Tất cả các nghiên cứu về tương tác thuốc *in vivo* đã được thực hiện mà không dùng phối hợp với ciclosporin.

Ciclosporin (chất ức chế CYP3A4/PgP)

Sinh khả dụng của everolimus tăng đáng kể khi dùng phối hợp với ciclosporin. Trong một nghiên cứu dùng liều đơn ở những người khỏe mạnh, ciclosporin dạng vi nhũ tương (Neoral) đã làm tăng diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của everolimus là 168% (trong khoảng 46%-365%), và nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) là 82% (trong khoảng 25%-158%) khi so với dùng everolimus đơn thuần. Có thể cần phải điều chỉnh liều everolimus nếu thay đổi liều ciclosporin (xem phần Liều lượng và cách dùng). Certican chỉ có ảnh hưởng lâm sàng

nhẹ đối với dược động học của ciclosporin ở bệnh nhân ghép thận và ghép tim đang dùng ciclosporin dạng vi nhũ tương.

Rifampicin (chất gây cảm ứng CYP3A4)

Những bệnh nhân khỏe mạnh được điều trị trước đó với nhiều liều rifampicin, sau đó dùng một liều đơn Certican đã tăng hệ số thanh thải everolimus gần gấp 3 lần, giảm nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) là 58% và giảm diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) là 63%. Không khuyến cáo dùng phối hợp với rifampicin (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Atorvastatin (cơ chất của CYP3A4) và pravastatin (cơ chất của PgP)

Dùng liều đơn Certican với atorvastatin hoặc pravastatin cho những người khỏe mạnh không làm ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, pravastatin và everolimus, cũng như độ phản ứng sinh học của HMG-CoA reductase toàn phần trong huyết tương đến một mức độ có liên quan về lâm sàng. Tuy nhiên, những kết quả này không thể suy ra đối với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác.

Bệnh nhân phải được theo dõi về sự phát triển bệnh tiêu cơ vân và các phản ứng phụ khác như đã mô tả trong Thông tin kê đơn về các chất ức chế HMG-CoA reductase.

Midazolam (cơ chất của CYP3A4)

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc chéo hai giai đoạn, trình tự cố định, 25 người khỏe mạnh nhận được liều đơn 4 mg midazolam đường uống trong giai đoạn 1. Trong giai đoạn 2, họ uống 10 mg everolimus, 1 lần/ngày trong 5 ngày và liều đơn 4 mg midazolam với liều cuối cùng của everolimus. C_{max} của midazolam tăng 1,25 lần (90% CI; 1,14-1,37) và AUC_{inf} tăng 1,30 lần (1,22-1,39). Thời gian bán hủy của midazolam không thay đổi. Nghiên cứu này chỉ ra rằng everolimus là một chất ức chế yếu của CYP3A4.

Các tương tác khác có thể gặp

Các chất ức chế trung bình của CYP3A4 và PgP có thể làm tăng nồng độ everolimus trong máu (ví dụ các **chất kháng nấm**: fluconazole; **các kháng sinh nhóm macrolide**: erythromycin; **thuốc chẹn kênh calci**: verapamil, nifedipin, diltiazem; **thuốc ức chế protease**: nelfinavir, indinavir, amprenavir). Các chất gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm tăng sự chuyển hóa everolimus và làm giảm nồng độ everolimus trong máu (ví dụ: St. John's wort (*Hypericum perforatum*), **thuốc chống co giật**: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin; **thuốc chống virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV)**: efavirenz, nevirapine).

Quả bưởi và nước bưởi ảnh hưởng đến hoạt động của cytochrome P450 và PgP, vì vậy nên tránh sử dụng.

Sự tiêm chủng

Các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến đáp ứng đối với sự tiêm chủng và vì vậy sự tiêm chủng trong khi điều trị bằng Certican ít có hiệu quả. Nên tránh sử dụng vaccin sống.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Có thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc dùng Certican cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy các tác dụng về độc tính sinh sản bao gồm độc tính phôi và độc tính đối với thai (xem phần Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Chưa rõ nguy cơ có thể có đối với người. Không nên dùng Certican cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích dự tính vượt hẳn nguy cơ có thể có đối với thai. Nên khuyên những phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng các phương pháp ngừa thai có hiệu quả trong khi đang dùng Certican và dùng đến 8 tuần sau khi ngừng điều trị bằng Certican.

Cho con bú

Chưa rõ có phải everolimus được bài tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng trong các nghiên cứu ở động vật, everolimus và/hoặc các chất chuyển hóa của nó đi qua dễ dàng vào sữa của chuột cho con bú. Vì vậy những phụ nữ đang dùng Certican không nên nuôi con bú.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tần suất các phản ứng phụ của thuốc được liệt kê dưới đây trình bày những biểu hiện quan sát được ở những bệnh nhân dùng Certican kết hợp với ciclosporin và các thuốc corticosteroid ở thử nghiệm ở nhiều trung tâm, ngẫu nhiên, có kiểm chứng. Chúng bao gồm 5 thử nghiệm ở tổng số 2497 bệnh nhân mới ghép thận và 3 thử nghiệm ở tổng số 1531 bệnh nhân mới ghép tim (theo dân số có ý định điều trị: ITT, xem phần Dược lý).

Bảng 1 dưới đây gồm các phản ứng phụ có thể hoặc có lẽ liên quan đến Certican đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III (ghép thận và ghép tim). Trừ khi có lưu ý khác, những rối loạn này đã được xác định bởi tỉ lệ tăng ở pha III trong các nghiên cứu so sánh bệnh nhân đang điều trị với phác đồ Certican + ciclosporin với bệnh nhân theo phác đồ ciclosporin mà không điều trị với Certican. Bảng này được soạn theo phân loại cơ quan với tiêu chuẩn của Med DRA.

Các phản ứng phụ được liệt kê theo tần suất được xác định như sau: rất hay gặp: > 1/10, hay gặp: > 1/100 và < 1/10, ít gặp: > 1/1.000 và < 1/100, hiếm gặp: > 1/10.000 và < 1/1.000, rất hiếm gặp: < 1/10.000.

Bảng 1 Những phản ứng phụ có thể hoặc có lẽ liên quan đến Certican

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Hay gặp	Nhiễm virus, nhiễm vi khuẩn và nhiễm nấm, viêm phổi, nhiễm trùng huyết, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
Ít gặp	Nhiễm khuẩn vết thương
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất hay gặp	Giảm bạch cầu ¹
Hay gặp	Giảm tiểu cầu ¹ , thiếu máu ¹ , bệnh đông máu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối/hội chứng tăng urê tán huyết
Ít gặp	Tán huyết, Giảm toàn bộ tế bào máu ⁶
Rối loạn tim	
Ít gặp	Tràn dịch màng ngoài tim ²
Rối loạn nội tiết	
Ít gặp	Thiếu năng tuyến sinh dục ở nam giới (testosterone giảm, FSH và LH tăng)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất hay gặp	Tăng cholesterol huyết, tăng lipid huyết
Hay gặp	Tăng triglyceride huyết, đái tháo đường mới khởi phát
Rối loạn mạch	
Hay gặp	Tăng huyết áp, u nang bạch huyết ³ , bệnh huyết khối tắc nghẽn tĩnh mạch, huyết khối mảnh ghép ³
Hiếm gặp	Viêm mạch hủy bạch cầu (leukocytoclast vasculitis) ⁵
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hay gặp	Tràn dịch màng phổi ²
Hay gặp	Bệnh viêm phổi mô kẽ
Ít gặp	Thấm nhập protein phế nang (pulmonary alveolar proteinosis)
Rối loạn tiêu hóa	
Hay gặp	Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, viêm tụy, nôn, viêm dạ dày/loét miệng.
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Viêm gan, rối loạn về gan, vàng da, xét nghiệm chức năng gan bất thường ⁴
Rối loạn da và mô dưới da	
Hay gặp	Phù thần kinh mạch ⁵ , mụn trứng cá, biến chứng ở vết thương do phẫu thuật.
Ít gặp	Ban
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp:	Protein niệu ³
Ít gặp:	Hoại tử ống thận ³ , viêm thận bể thận
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Thường gặp:	Rối loạn cương
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Thường gặp:	Phù, đau, chậm lành vết thương

¹ Tác dụng phụ thuộc liều dùng đã được xác định hoặc tần suất cao hơn đáng kể đã được ghi nhận, ở những bệnh nhân đang dùng 3 mg/ngày.

² trong ghép tim

³ trong ghép thận

⁴ tăng γ -GT, AST, ALT

⁵ Nội bật ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE)

⁶ các phát hiện sau khi đưa thuốc ra thị trường

Ở các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong đó tổng số 2.781 bệnh nhân đang dùng Certican (1,5 mg hoặc 3 mg/ngày) phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác đã được theo dõi trong ít nhất 1 năm, tổng cộng có 2,9% phát triển bệnh lý ác tính, với 1,2% phát triển bệnh lý ác tính ở da và 0,40% phát triển u bạch huyết hoặc bệnh tăng sinh mô bạch huyết.

Các phản ứng phụ xảy ra có thể tùy thuộc vào mức độ và thời gian điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Trong các nghiên cứu then chốt, creatinine huyết thanh tăng thường được thấy hơn ở những bệnh nhân dùng Certican phối hợp với ciclosporin đủ liều dạng vi nhũ tương so với những bệnh nhân ở nhóm chứng. Tần suất chung của các phản ứng phụ giảm cùng với việc giảm liều ciclosporin dạng vi nhũ tương (xem phần DƯỢC LỰC HỌC-Các nghiên cứu lâm sàng).

Dữ liệu về độ an toàn của Certican trong các thử nghiệm trong đó thuốc được dùng cùng với ciclosporin đã giảm liều tương tự với các dữ liệu đã được mô tả trong 3 nghiên cứu then chốt sử dụng ciclosporin đủ liều, ngoại trừ tăng creatinine ít gặp hơn, giá trị trung bình và trung vị của creatinine huyết thanh thấp hơn trong các nghiên cứu phase III khác. Đã ghi nhận tỷ lệ nhiễm virus thấp hơn, chủ yếu là nhiễm virus CMV ở bệnh nhân ghép tim và ghép thận và nhiễm BK ở bệnh nhân ghép thận, với chế độ điều trị ức chế miễn dịch dựa trên Certican được khuyến cáo hiện nay (xem phần DƯỢC ĐỘNG HỌC-Các nghiên cứu lâm sàng).

Các trường hợp bệnh phổi mô kẽ, làm nghẽn đến viêm trong nhu mô phổi (viêm phổi) và/hoặc xơ hóa không do nhiễm trùng, một số trường hợp đưa đến tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân đang dùng rapamycins và các dẫn xuất của chúng, kể cả Certican. Thông thường tình trạng này qua đi sau khi ngưng Certican và/hoặc khi sử dụng thêm glucocorticoid.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Trong các nghiên cứu ở động vật, everolimus cho thấy khả năng gây độc cấp tính thấp. Chưa quan sát thấy độc tính gây tử vong hoặc độc tính nghiêm trọng ở chuột nhắt hoặc chuột cống được cho uống các liều đơn 2000 mg/kg (thử nghiệm giới hạn).

Chưa có nhiều kinh nghiệm về quá liều ở người. Có một trường hợp riêng lẻ uống nhầm 1,5 mg everolimus ở một trẻ 2 tuổi, nhưng chưa thấy các phản ứng có hại nào. Các liều đơn lên đến 25 mg đã được dùng cho những bệnh nhân ghép tạng có khả năng dung nạp cấp tính có thể chấp nhận được.

Nên khởi đầu bằng các biện pháp điều trị hỗ trợ chung trong tất cả trường hợp quá liều.

DƯỢC LỰC HỌC

Everolimus, một chất ức chế tín hiệu tăng sinh, phòng ngừa thải mảnh ghép cùng loài trong các mô hình nghiên cứu ở loài gặm nhấm và động vật linh trưởng không phải người về ghép cùng loài. Nó có tác dụng ức chế miễn dịch bằng cách ức chế sự tăng sinh tế bào T hoạt hóa kháng nguyên, do đó mở rộng thêm clon, được điều khiển bởi các interleukin đặc hiệu đối với tế bào T, ví dụ interleukin-2 và interleukin-15. Everolimus ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu nội bào vốn thường dẫn đến tăng sinh tế bào khi được kích hoạt do sự gắn kết của các yếu tố tăng trưởng tế bào T vào các thụ thể. Sự ngăn chặn con đường dẫn truyền này do everolimus làm cho các tế bào bị ngừng lại ở giai đoạn G₁ của chu kỳ tế bào.

Ở mức phân tử, everolimus tạo thành một phức hợp với protein FKBP-12 của bào tương. Khi có sự hiện diện của everolimus thì sự phosphoryl hóa p70 S6 kinase vốn kích thích bởi yếu tố tăng trưởng bị ức chế. Vì sự phosphoryl hóa p70 S6 kinase chịu sự kiểm soát của FRAP (còn được gọi là m-TOR), phát hiện này gợi ý là phức hợp everolimus-FKBP-12 gắn vào và do đó làm cản trở chức năng của FRAP. FRAP là một protein điều hòa chính kiểm soát sự chuyển hóa, tăng trưởng và tăng sinh của tế bào; vì vậy sự mất chức năng của FRAP giải thích cho việc ngừng chu kỳ tế bào gây ra do everolimus.

Như vậy everolimus có cách tác dụng khác so với ciclosporin. Trong các mô hình ghép cùng loài tiền lâm sàng, sự kết hợp everolimus và ciclosporin có hiệu quả hơn so với dùng riêng từng chất.

Tác dụng của everolimus không bị giới hạn ở tế bào T. Nói chung everolimus ức chế sự tăng sinh kích thích bởi yếu tố tăng trưởng của tế bào cơ quan tạo huyết và tế bào không phải cơ quan tạo huyết như tế bào cơ trơn mạch máu. Sự tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu kích thích bởi yếu tố tăng trưởng, vốn kích hoạt do sự tổn thương tế bào nội mô và dẫn đến hình thành tân nội mạc mạch đóng vai trò chủ yếu trong sinh bệnh học của thải ghép mạn tính. Các nghiên cứu tiền lâm sàng với everolimus đã cho thấy sự ức chế hình thành tân nội mạc mạch trong một mô hình ghép cùng loài động mạch chủ ở chuột cống.

Các nghiên cứu lâm sàng

Ghép thận

Certican ở liều cố định 1,5 mg/ngày và 3 mg/ngày phối hợp với các liều chuẩn ciclosporin dạng vi nhũ tương và corticosteroid đã được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm giai đoạn III ở bệnh nhân mới ghép thận (B201 và B251). Mycophenolate mofetil (MMF) 1g, 2 lần/ngày đã được dùng làm chất so sánh. Đồng tiêu chí đánh giá chính là thất bại về hiệu quả điều trị (thải ghép cấp đã được xác định bằng sinh thiết, mất mảnh ghép, chết hoặc không theo dõi được) vào lúc 6 tháng và mất mảnh ghép, chết hoặc không theo dõi được vào lúc 12 tháng. Nói chung Certican không kém hơn so với MMF trong các thử nghiệm này. Trong nghiên cứu B201, tỷ lệ thải ghép cấp được chứng minh bằng sinh thiết lúc 6 tháng đối với nhóm dùng Certican 1,5 mg/ngày là 21,6%, nhóm dùng Certican 3 mg/ngày là 18,2% và nhóm dùng MMF là 23,5%. Trong nghiên cứu B251, tỷ lệ này đối với nhóm dùng Certican 1,5 mg/ngày là 17,1%, nhóm dùng Certican 3 mg/ngày là 20,1% và nhóm dùng MMF là 23,5%.

Suy giảm chức năng mảnh ghép cùng loài kèm với creatinine huyết thanh tăng thường được quan sát thấy hơn ở những bệnh nhân dùng Certican phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương liều đầy đủ so với bệnh nhân dùng MMF. Tác dụng này cho thấy là Certican làm tăng độc tính thận do ciclosporin.

Phân tích nồng độ thuốc-dược lực học cho thấy chức năng thận có thể được cải thiện khi giảm mức tiếp xúc ciclosporin mà vẫn bảo tồn hiệu quả nếu nồng độ đáy của everolimus trong máu vẫn duy trì cao hơn 3 ng/mL. Quan niệm này đã được xác nhận sau đó trong 2 nghiên cứu Phase III (A2306 và A2307, bao gồm 237 và 256 bệnh nhân tương ứng) được đánh giá về hiệu quả và độ an toàn của Certican 1,5 mg và Certican 3 mg mỗi ngày (đây là liều khởi đầu; các liều kế tiếp dựa trên nồng độ đáy mục tiêu (C₀) ≥ 3 ng/mL) phối hợp với giảm nồng độ tồn lưu của ciclosporin. Trong cả hai nghiên cứu, chức năng thận được cải thiện mà không ảnh hưởng đến hiệu quả. Tuy nhiên trong những nghiên cứu này, không có nhóm so sánh không dùng Certican.

Nghiên cứu A2309 phase III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, biết rõ tên thuốc, có đối chứng đã được hoàn tất trong đó 833 bệnh nhân mới được ghép thận được lựa chọn ngẫu nhiên dùng hoặc một trong hai chế độ điều trị bằng Certican, phân biệt bởi liều dùng, kết hợp với giảm liều ciclosporin, hoặc một chế độ điều trị chuẩn bằng natri mycophenolate (MPA) + ciclosporin và điều trị trong 12 tháng. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị dẫn nhập với basilixumab trước khi ghép tạng và vào ngày thứ 4 sau ghép tạng. Steroid có thể được sử dụng theo nhu cầu sau ghép tạng.

Liều khởi đầu ở hai nhóm sử dụng Certican là 1,5 mg/ngày và 3 mg, 2 lần/ngày, sau đó điều chỉnh từ ngày thứ 5 trở đi để duy trì nồng độ đáy mục tiêu của everolimus trong máu lần lượt là 3-8 ng/mL và 6-12 ng/mL. Liều natri mycophenolate là 1,44 g/ngày. Các liều ciclosporin được điều chỉnh phù hợp để duy trì cửa sổ nồng độ đáy mục tiêu như biểu thị ở bảng 2. Các trị số đo thực sự về nồng độ everolimus và ciclosporin trong máu (C_0 và C_2) được biểu thị ở bảng 3.

Mặc dù chế độ điều trị bằng Certican với liều dùng cao hơn có hiệu quả tương đương với chế độ điều trị với liều thấp hơn, độ an toàn chung kém hơn và vì vậy không khuyến cáo áp dụng chế độ điều trị với liều cao hơn.

Chế độ điều trị bằng Certican với liều thấp hơn được khuyến cáo (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Bảng 2 Nghiên cứu A2309: Cửa sổ nồng độ đáy mục tiêu của ciclosporin trong máu

Ciclosporin mục tiêu C_0 (ng/mL)	Tháng thứ 1	Tháng thứ 2-3	Tháng thứ 4-5	Tháng thứ 6-12
Nhóm Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Nhóm MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Bảng 3 Nghiên cứu A2309: Nồng độ đáy đo được của ciclosporin và everolimus trong máu

Nồng độ đáy (ng/mL)	Nhóm Certican (ciclosporin liều thấp)				MPA (ciclosporin liều chuẩn)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	Nồng độ Co	Nồng độ C2	Nồng độ Co	Nồng độ C2	Nồng độ Co	Nồng độ C2
Ciclosporin						
Ngày thứ 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Tháng thứ 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Tháng thứ 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Tháng thứ 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Tháng thứ 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Tháng thứ 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Co mục tiêu 3-8)		(Co mục tiêu 6-12)			
Ngày thứ 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Tháng thứ 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Tháng thứ 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Tháng thứ 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Tháng thứ 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Tháng thứ 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Các số là giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) của các trị số đo được với Co = nồng độ đáy, C2 = trị số sau khi dùng 2 giờ.
 Nguồn: Phụ lục 1: Bảng 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c

Tiêu chí chính về hiệu quả là một biến hỗn hợp về thất bại (thải ghép cấp được chứng minh bằng sinh thiết, mất mảnh ghép, chết hoặc không theo dõi được). Kết quả được biểu thị ở bảng 4.

Bảng 4 Nghiên cứu A2309: Tiêu chí hỗn hợp và tiêu chí riêng rẽ về hiệu quả vào thời điểm 6 và 12 tháng (tần suất ở nhóm dân số theo ý định điều trị - ITT)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 tháng	12 tháng	6 tháng	12 tháng	6 tháng	12 tháng
Tiêu chí hỗn hợp (tiêu chí 1^o)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
% Sai phân (Certican - MPA) Khoảng tin cậy (CI) 95%	0,4% (-6,2, 6,9)	1,1% (-6,1, 8,3)	-1,9% (-8,3, 4,4)	-2,7% (-9,7, 4,3)	-	-
Tiêu chí riêng rẽ (tiêu chí 2^o)						
BPAR đã được điều trị	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Mất mảnh ghép	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Chết	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Mất theo dõi	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Tiêu chí phối hợp (tiêu chí 2^o)						
Mất mảnh ghép / Chết	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Mất mảnh ghép / Chết / Mất theo dõi	9,4 (26)	10, 8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

mo = tháng, 1^o = chính, 2^o = phụ, CI = khoảng tin cậy, biên độ không kém hơn là 10%
Tiêu chí hỗn hợp: thái ghép cấp được chứng minh bằng sinh thiết (BPAR) đã được điều trị, mất mảnh ghép, chết, hoặc mất theo dõi (FU)

Những thay đổi về chức năng thận, như được biểu thị bằng tốc độ lọc của cầu thận (GFR) đã được tính, sử dụng công thức **điều chỉnh chế độ ăn trong bệnh thận (MDRD)** được biểu thị ở bảng 5.

Protein niệu được đánh giá vào lúc thăm khám định kỳ bằng sự phân tích vết màu về protein/creatinine trong nước tiểu và được xếp loại theo mức độ liên quan trên lâm sàng như được trình bày ở bảng 6. Một số ít bệnh nhân ở các nhóm điều trị bất kỳ đã đạt đến ngưỡng hội chứng thận hư nhưng có tỷ lệ cao hơn các bệnh nhân ở nhóm Certican luôn nhất quán nằm trong nhóm dưới ngưỡng hội chứng thận hư so với nhóm MPA. Tác dụng theo nồng độ cho thấy liên quan giữa nồng độ protein niệu với nồng độ đáy của everolimus, đặc biệt ở các trị số nồng độ tối thiểu (Cmin) cao hơn 8 ng/mL.

Các phản ứng phụ được ghi nhận thường gặp hơn trong chế độ điều trị bằng Certican được khuyến cáo (liều thấp hơn) so với nhóm chứng dùng MPA đã nêu ở trên (Bảng 1). Tỷ lệ nhiễm virus thấp hơn đối với những bệnh nhân được điều trị bằng Certican chủ yếu là tỷ lệ ghi nhận thấp hơn của nhiễm CMV (0,7% so với 5,95%) và nhiễm virus BK (1,5% so với 4,8%).

Bảng 5 Nghiên cứu A2309: Chức năng thận (GFR được tính theo công thức MDRD) vào thời điểm 12 tháng (nhóm dân số theo ý định điều trị - ITT)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
GFR trung bình 12 tháng (mL/phút/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Sai phân trung bình (everolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
Khoảng tin cậy 95%	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	

Quy lỗi trị số GFR bị thiếu lúc 12 tháng: mất mảnh ghép = 0; chết hoặc mất theo dõi về chức năng thận = LOCF1 (tiếp cận theo cách lấy thông tin từ lần thăm khám cuối cùng 1: kết thúc điều trị (đến tháng thứ 12)).

MDRD: điều chỉnh chế độ ăn trong bệnh thận

Bảng 6 Nghiên cứu A2309: Tỷ lệ protein/creatinine niệu

		Loại protein niệu (mg/mmol)			
		bình thường	nhẹ	dưới ngưỡng	hội chứng
		%(n)	%(n)	hư	thận
		(<3,39)	(3,39-<33,9)	(%(n)	hư
				(33,9-<339)	(%(n)
					(>339)
Điều trị	Điều trị				
Tháng thứ 12 (tiêu chí trong điều trị)	Certican 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Certican 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Tiêu chí điều trị (trị số vào tháng thứ 12 hoặc thông tin từ lần thăm khám cuối cùng)

Ghép tim

Trong nghiên cứu phase III về ghép tim (B253), Certican 1,5 mg/ngày và 3 mg/ngày, phối hợp với các liều chuẩn ciclosporin dạng vi nhũ tương và corticosteroids, được so sánh với azathioprine (AZA) 1-3 mg/kg/ngày. Tiêu chí chính là tiêu chí hỗn hợp của tần suất thải ghép cấp với phân độ ISHLT $\geq 3A$, thải ghép cấp liên quan với rối loạn huyết động, mất mảnh ghép, bệnh nhân chết hoặc mất theo dõi vào thời điểm 6, 12 và 24 tháng. Tần suất thải ghép cấp được chứng minh bằng sinh thiết với phân độ ISHLT $\geq 3A$ vào tháng thứ 6 là 27,8% đối với nhóm dùng 1,5 mg/ngày, 19% đối với nhóm dùng 3 mg/ngày và 41,6% đối với nhóm dùng AZA ($p = 0,003$ đối với nhóm 1,5 mg so với nhóm chứng, $< 0,001$ đối với nhóm 3 mg so với nhóm chứng).

Dựa trên các dữ liệu siêu âm nội mạch động mạch vành đạt được từ một nhóm phụ của dân số nghiên cứu, cả hai liều Certican đều hiệu quả hơn có ý nghĩa thống kê so với AZA trong việc phòng ngừa bệnh mạch máu do **ghép cùng loài (được định nghĩa là độ dày nội mạc tối đa tăng $\geq 0,5$ mm so với mức ban đầu** ít nhất ở một lát cắt tương ứng của chuỗi hình ảnh ghi lưu tự động), vốn là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với mất mảnh ghép dài hạn.

Tăng creatinine huyết thanh thường gặp hơn ở bệnh nhân sử dụng Certican phối hợp với ciclosporin đủ liều dạng vi nhũ tương so với bệnh nhân dùng AZA. Các kết quả này cho thấy

Certican làm tăng độc tính trên thận do ciclosporin. Tuy nhiên, phân tích thêm cho thấy chức năng thận có thể được cải thiện với việc giảm liều ciclosporin mà không làm mất hiệu quả chùng nào các trị số everolimus trong máu vẫn duy trì cao hơn ngưỡng đã nêu. Nghiên cứu A2411 và A2310 sau đó đã được tiến hành để điều tra điểm này.

Nghiên cứu A2411 là một nghiên cứu ngẫu nhiên trong 12 tháng, biết rõ tên thuốc, trong đó Certican phối hợp với ciclosporin dạng vi nhũ tương giảm liều và corticosteroid được so sánh với mycophenolic mofetil (MMF) và ciclosporin dạng vi nhũ tương liều chuẩn và corticosteroids ở những bệnh nhân mới ghép tim. Nghiên cứu thu dung tổng số 174 bệnh nhân. Certican (N=92) được khởi đầu với liều 1,5 mg/ngày và liều này được điều chỉnh để duy trì nồng độ đáy mục tiêu của everolimus trong máu giữa 3-8 ng/mL. Liều MMF (N=84) khởi đầu là 1.500 mg, 2 lần/ngày. Các liều ciclosporin dạng vi nhũ tương được điều chỉnh đến các nồng độ đáy mục tiêu sau đây (ng/mL):

Ciclosporin mục tiêu C ₀	Tháng thứ 1	Tháng thứ 2	Tháng thứ 3-4	Tháng thứ 5-6	Tháng thứ 7-12
Nhóm Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Nhóm MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Chức năng thận đã được cải thiện ở phác đồ giảm liều ciclosporin với độ thanh thải creatinin trung bình (công thức Cockcroft-Gault) lúc 6 tháng: Certican: 65,4 so với MMF: 72,2 mL/mn, và lúc 12 tháng: Certican: 68,7 so với MMF: 71,8 mL/mn. Hiệu quả, thể hiện là tỷ lệ Thải ghép cấp đã được chứng minh bằng sinh thiết với phân độ ISHLT \geq 3A, đã được duy trì khi so sánh hai nhóm lúc 12 tháng (Certican: 22,8% v. MMF: 29,8%).

Nghiên cứu pha 3, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mờ A2310 so sánh về hiệu quả và độ an toàn của hai chế độ điều trị: liệu trình Certican/giảm liều ciclosporin so với liệu trình tiêu chuẩn mycophenolat mofetil (MMF)/ciclosporin qua 24 tháng. Việc sử dụng liệu pháp dẫn nhập tùy thuộc vào từng trung tâm cụ thể, các lựa chọn gồm có hay không liệu pháp dẫn nhập bằng basiliximab hoặc thymoglobulin. Tất cả các bệnh nhân đều đã dùng corticosteroids.

Liều khởi đầu ở hai nhóm Certican là 1,5 mg/ngày và 3 mg/ngày, sau đó được thay đổi từ ngày thứ 4 trở đi để duy trì nồng độ đích everolimus trong máu ở mức lần lượt là 3-8 ng/ml và 6-12 ng/ml. Liều MMF là 3 g/ngày. Liều ciclosporin được điều chỉnh để duy trì cùng nồng độ đích trong máu như trong nghiên cứu A2411. Nồng độ trong máu của everolimus và ciclosporin được trình bày trong Bảng 7.

Tuyển dụng cho thử nghiệm trên, nhóm điều trị bằng Certican liều cao sớm kết thúc vì gia tăng tỷ lệ tử vong trong nhóm điều trị này, do nhiễm trùng và các rối loạn tim mạch, xảy ra trong vòng 90 ngày đầu tiên sau nhóm phân ngẫu nhiên. Nguyên nhân và hình thái tử vong trong nhóm liều này không cho thấy sự khác biệt có liên quan đến sự có mặt của điều trị dẫn nhập.

So sánh thống kê được giới hạn để so sánh giữa các nhóm điều trị đã hoàn thành. Mức nồng độ của thuốc trong máu thực sự đạt được được mô tả trong Bảng 7.

Bảng 7 : Nghiên cứu A2310: Nồng độ trong máu đo được của ciclosporin (CsA) và everolimus

Lần thăm khám	Certican 1,5mg/liều giảm CsA N=279		MMF 3g/liều tiêu chuẩn CsA N=268
	everolimus (C ₀ ng/mL)	ciclosporin (C ₀ ng/mL)	ciclosporin (C ₀ ng/mL)
Ngày 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Tháng 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Tháng 3	5,7 (2,3)	209 (86)	245 (90)
Tháng 6	5,5 (2,2)	151 (76)	202 (72)

Lần thăm khám	Certican 1,5mg/liều giảm CsA N=279		MMF 3g/liều tiêu chuẩn CsA N=268
Tháng 9	5,4 (2,0)	117 (77)	176 (64)
Tháng 12	5,6 (2,5)	102 (48)	167 (66)

các số liệu này là giá trị trung bình ± SD của giá trị đo được của C₀= nồng độ đáy

Nguồn: PT-Bảng 14.3-1.5, PT- Bảng 14.3 – 1.7a

Tiêu chí đánh giá tiên phát về hiệu quả là một biến tổ hợp về thất bại điều trị, bao hàm sự xuất hiện của bất kỳ những điều sau đây: đợt thải ghép cấp được chứng minh bằng sinh thiết (BPAR) với phân độ ISHLT >= 3A, đợt thải ghép cấp (AR) liên quan với rối loạn huyết động (HDC), mất mảnh ghép/ghép lại, tử vong, hoặc mất theo dõi. Hiệu quả lúc 12 tháng được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8 Nghiên cứu A2310: Tỷ lệ kết cục về hiệu quả theo nhóm điều trị (Nhóm dân số nghiên cứu phân tích theo ý định điều trị (ITT) - phân tích lúc 12 tháng)

Tiêu chí về hiệu quả	Certican 1,5mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Tiên phát: Tổ hợp về thất bại điều trị	99 (35,1)	91 (33,6)
- Thải ghép cấp liên quan với rối loạn huyết động	11 (3,9)	7 (2,6)
- Thải ghép cấp xác định bằng sinh thiết với phân độ ISHLT >= 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Tử vong	22 (7,8)	13 (4,8)
- Mất mảnh ghép/ghép lại	4 (1,4)	5 (1,8)
- Mất theo dõi *	9 (3,2)	10 (3,7)
Thứ phát:		
- Mất mảnh ghép/ghép lại, tử vong hoặc mất theo dõi **	33 (11,7)	24 (8,9)
- Mất theo dõi **	11 (3,9)	11 (4,1)
Thải ghép cấp được điều trị bằng kháng thể	13 (4,6)	9 (3,3)

Tổ hợp về thất bại điều trị: các đợt thải ghép cấp được xác định bằng sinh thiết với phân độ ISHLT >=3A, thải ghép cấp (AR) liên quan với rối loạn huyết động (HDC), mất mảnh ghép/ghép lại, tử vong, hoặc mất theo dõi.

*Mất theo dõi về các tiêu chí liên quan (tiên phát hay thứ phát)

Nguồn: PT-Bảng 14.2-1.1a

Tỷ lệ tử vong ở nhóm Certican tương đối cao hơn nhóm MMF chủ yếu là kết quả của sự gia tăng tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng trong ba tháng đầu ở phân nhóm các bệnh nhân dùng Certican được điều trị dẫn nhập bằng thymoglobulin. Tỷ lệ nhiễm khuẩn nặng trong 3 tháng cao hơn một cách đáng chú ý ở bệnh nhân dùng Certican so với MMF trong phân nhóm dùng thymoglobulin đã phản ánh hiệu lực ức chế miễn dịch cao hơn. Sự mất cân bằng về tử vong trong nhóm thymoglobulin đặc biệt rõ ràng trong số các bệnh nhân nhập viện trước ghi ghép tạng và có thiết bị hỗ trợ tâm thất trái, cho thấy khả năng bị tổn thương lớn hơn ở những bệnh nhân như vậy với hậu quả của biến chứng nhiễm khuẩn.

Nghiên cứu với siêu âm nội mạch đã được thực hiện trên một phân nhóm bệnh nhân để tìm hiểu về sự thay đổi độ dày nội mạc bên trong một đoạn của nhánh động mạch vành xuống trước bên trái (LAD) (so sánh thay đổi tương đối của giá trị lúc 12 tháng với giá trị ban đầu được thu thập trong 3 tháng đầu sau ghép). Các kết quả về sự thay đổi đo được về độ dày nội mạc tối đa cùng với tỉ lệ bệnh nhân bị bệnh lý mạch máu sau ghép tim cùng loại (xác định bằng độ dày nội mạc tối đa tăng 0,5mm hay hơn nữa) được mô tả trong Bảng 9.

Bảng 9: Sự thay đổi về trị số trung bình của độ dày nội mạc tối đa (mm) từ ban đầu cho đến sau 12 tháng và tỉ lệ bị bệnh lý mạch máu sau ghép tim cùng loài (Cardiac Allograft Vasculopathy: CAV) theo bệnh lý của người hiến tạng và theo điều trị - phân tích lúc 12 tháng.

	Certican 1,5mg N=88	MMF N=101	Giá trị p của test t (Certican so với MMF)
Thay đổi về trung bình của độ dày nội mạc tối đa (mm) từ ban đầu cho đến lúc 12 tháng			
Trung bình (độ lệch chuẩn)	0,03 (0,05)	0,07 (0,11)	<0,001
Trung vị (khoảng)	0,02 (-0,12, 0,19)	0,03 (-0,15, 0,56)	
Bệnh lý mạch máu sau ghép tim cùng loài (CAV) theo bệnh lý của người hiến tạng và theo điều trị			
Bệnh lý của người hiến	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
Tổng số	11/88 (12,5)	27/101 (26,7)	0,018
Người hiến có bệnh	10/42 (23,8)	24/54 (44,4)	0,052
Người hiến không có bệnh	1/46 (2,2)	3/47(6,4)	0,617

Giá trị ban đầu của siêu âm nội mạc được thực hiện cho đến ngày 105

Giá trị p về thay đổi so với ban đầu được so sánh với mức độ có ý nghĩa 0,025 ở cả hai phía.

N = số bệnh nhân với 1 biến cố của bệnh lý mạch máu sau ghép tim cùng loài có người hiến tạng có bệnh; M = tổng số bệnh nhân có người hiến tạng có bệnh.

Tình trạng tăng độ dày nội mạc mạch vành được giảm đi ở bệnh nhân dùng Certican tương đối tốt hơn so với bệnh nhân dùng MMF, rõ ràng là không phụ thuộc vào tuổi, giới tính, có đái tháo đường hay không và nồng độ cholesterol huyết thanh tối đa quan sát được ở tháng thứ 12.

Trong suốt quá trình của nghiên cứu A2310, chức năng thận, được đánh giá bằng độ lọc cầu thận (GFR) ước tính theo công thức MDRD, thấp hơn có ý nghĩa thống kê là 5,5 mL/phút/1,73m² (khoảng tin cậy 97,5% là -10,9; -0,2) ở nhóm everolimus 1,5mg vào tháng thứ 12.

Dữ liệu gợi ý rằng sự khác biệt quan sát được chủ yếu liên quan với nồng độ tồn lưu của ciclosporin. Sự khác biệt được giảm xuống còn 3,6 mL/phút/1,73m² và không có ý nghĩa thống kê (khoảng tin cậy 97,5% là -8,9; 1,8) ở những trung tâm mà nồng độ ciclosporin trung bình ở nhóm bệnh nhân dùng Certican thấp hơn ở nhóm được phân ngẫu nhiên làm đối chứng, như đã được khuyến cáo.

Hơn nữa, sự khác biệt chủ yếu phát sinh trong tháng đầu tiên sau ghép khi mà tình trạng huyết động của bệnh nhân vẫn còn chưa ổn định vốn có thể là yếu tố gây nhiễu cho việc phân tích chức năng thận. Sau đó, mức giảm của độ lọc cầu thận từ tháng thứ 1 đến tháng 12 ở nhóm everolimus nhỏ hơn đáng kể so với nhóm chứng (-6,4 so với -13,7mL/phút, p=0,002).

Đạm niệu, biểu thị bằng nồng độ creatinin niệu : protein niệu đo từ mẫu nước tiểu tại chỗ, có khuynh hướng cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng Certican. Giá trị dưới ngưỡng thận hư được quan sát thấy ở 22% các bệnh nhân dùng Certican so với 8,6% các bệnh nhân MMF. Các mức độ thận hư cũng được báo cáo (0,8%), tương ứng với 2 bệnh nhân ở mỗi nhóm điều trị.

Các phản ứng bất lợi ở nhóm everolimus 1,5mg trong nghiên cứu A2310 nhất quán với các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày ở Bảng 1. Tỷ lệ nhiễm siêu vi thấp hơn ở các bệnh nhân điều trị bằng Certican chủ yếu bắt nguồn từ tỷ lệ nhiễm trùng CMV được báo cáo thấp hơn MMF (7,2% so với 19,4%).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Nồng độ đỉnh của everolimus đạt được 1-2 giờ sau khi dùng một liều uống. Nồng độ everolimus trong máu ở bệnh nhân ghép tỷ lệ theo liều ở mức liều 0,25-15 mg. Sinh khả dụng tương đối của viên nén phân tán so với viên nén thông thường là 0,90 (0,76-1,07, khoảng tin cậy 90%) dựa trên tỷ số diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC).

Tác dụng của thức ăn: Nồng độ cao nhất trong huyết tương giảm 60% và diện tích dưới đường cong nồng độ của everolimus giảm 16% khi thuốc được dùng với bữa ăn giàu chất béo. Để làm giảm thiểu sự biến thiên, nên luôn dùng Certican với thức ăn hoặc luôn dùng không có thức ăn.

Phân bố

Tỷ số everolimus trong máu-huyết tương phụ thuộc vào nồng độ ở mức 5-5000 ng/nL là 17%-73%. Sự gắn kết với protein huyết tương khoảng 74% ở người khỏe mạnh và bệnh nhân suy gan trung bình. Thể tích phân bố liên quan với giai đoạn cuối (V_z/F) ở bệnh nhân ghép thận ở giai đoạn duy trì là 342 ± 107 L.

Chuyển hóa

Everolimus là một cơ chất của CYP3A4 và P-glycoprotein. Các đường chuyển hóa chính được nhận biết ở người là mono-hydroxyl hóa và O-dealkyl hóa. 2 chất chuyển hóa chính được hình thành do sự thủy phân lactone vòng. Everolimus là một thành phần chính lưu thông trong máu. Không có chất nào trong hai chất chuyển hóa chính có thể góp phần đáng kể vào hoạt động ức chế miễn dịch của everolimus.

Bài tiết

Sau khi dùng một liều đơn everolimus có gắn phóng xạ trên những bệnh nhân ghép tạng đang dùng ciclosporin, hầu hết phóng xạ (80%) được phát hiện trong phân, và chỉ một lượng nhỏ (5%) được bài tiết trong nước tiểu. Không phát hiện được thuốc ban đầu trong nước tiểu hoặc phân.

Dược động học ở trạng thái ổn định

Dược động học giống nhau ở bệnh nhân ghép thận và ghép tim dùng everolimus 2 lần/ngày cùng với ciclosporin dạng vi nhũ tương. Trạng thái ổn định đạt được sau 4 ngày, với sự tích lũy nồng độ thuốc trong máu gấp 2-3 lần khi so với sự tồn lưu thuốc sau khi dùng liều đầu tiên. Thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (T_{max}) xảy ra 1-2 giờ sau khi dùng thuốc. Ở liều 0,75 mg, 2 lần/ngày, nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) trung bình là $11,1 \pm 4,6$, ở liều 1,5 mg, 2 lần/ngày, C_{max} trung bình là $20,3 \pm 8$ ng/mL, và diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) trung bình là 75 ± 31 ng•giờ/mL ở liều 0,75 mg 2 lần/ngày và AUC trung bình là 131 ± 59 ng•giờ/mL ở liều 1,5 mg, 2 lần/ngày. Ở liều 0,75 mg, 2 lần/ngày, nồng độ đáy trong máu trước khi dùng thuốc (C_{min}) trung bình là $4,1 \pm 2,1$ ng/mL và ở liều 1,5 mg 2 lần/ngày, C_{min} trung bình là $7,1 \pm 4,6$ ng/mL. Nồng độ everolimus tồn lưu vẫn giữ ổn định theo thời gian trong năm đầu sau khi ghép. C_{min} có liên quan đáng kể với AUC, tạo ra một hệ số tương quan giữa 0,86 và 0,94. Dựa trên phân tích dược động học ở nhóm nghiên cứu, hệ số thanh thải đường uống (CL/F) là 8,8 L/giờ (độ biến thiên giữa các bệnh nhân là 27%) và thể tích phân bố chủ yếu (V_c/f) là 110 L (độ biến thiên giữa các bệnh nhân là 36%). Độ biến thiên còn lại về các nồng độ trong máu là 31%. Thời gian bán thải là 28 ± 7 giờ.

Suy gan

So với diện tích dưới đường cong (AUC) của everolimus ở những người có chức năng gan bình thường, AUC trung bình của 7 bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh nhóm A) cao hơn 1,6 lần; diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) trung bình ở 2 nhóm gồm 8 bệnh nhân suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh nhóm B) được nghiên cứu độc lập cao gấp 2,1 và 3,3 lần; AUC trung bình ở 6 bệnh nhân suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh nhóm C) tăng cao hơn 3,6 lần. Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh nhóm A) liều dùng nên giảm còn 2/3 liều thông thường. Đối với bệnh nhân suy gan vừa và nặng (chỉ số Child-Pugh nhóm B hay C) liều dùng nên giảm còn một nửa liều thông thường. Các điều chỉnh liều hơn nữa nên dựa trên theo dõi nồng độ thuốc trong máu (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Suy thận

Suy thận sau khi ghép (hệ số thanh thải Creatinine $Cl_{crea} = 11-107$ mL/phút) không ảnh hưởng đến dược động học của everolimus.

Trẻ em

Hệ số thanh thải đường uống CL/F của everolimus tăng tuyến tính với tuổi của bệnh nhân (1-16 tuổi), diện tích bề mặt cơ thể ($0,49-1,92$ m²) và cân nặng (11-77 kg). CL/F ở trạng thái ổn định là $10,2 \pm 3$ L/giờ/m² và thời gian bán thải là 30 ± 11 giờ. 19 bệnh nhi (1-16 tuổi) mới ghép thận đã dùng Certican dạng viên nén phân tán với liều $0,8$ mg/m² (tối đa 1,5 mg) 2 lần/ngày với ciclosporin dạng vi nhũ tương. Những bệnh nhi này đạt được AUC của everolimus là 87 ± 27 ng•giờ/mL giống với người lớn dùng $0,75$ mg, 2 lần/ngày. Nồng độ đáy (C₀) ở trạng thái ổn định là $4,4 \pm 1,7$ ng/mL.

Người cao tuổi

Sự giảm giới hạn về hệ số thanh thải đường uống của everolimus là 0,33% mỗi năm được ước tính ở người lớn (mức tuổi đã nghiên cứu là 16-70 tuổi). Không cần xem xét điều chỉnh liều.

Chứng tọc

Dựa trên phân tích về dược động học ở nhóm nghiên cứu, hệ số thanh thải đường uống (CL/F) về trung bình cao hơn 20% ở bệnh nhân da đen ghép tạng (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Mối liên quan giữa nồng độ thuốc tồn lưu và đáp ứng

Nồng độ đáy (C₀) trung bình của everolimus sau khi ghép 6 tháng đầu có liên quan với tỷ lệ thải ghép cấp đã được xác định bằng sinh thiết và với tỷ lệ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân ghép thận và ghép tim (xem Bảng 10)

Bảng 10

Ghép thận					
Nồng độ đáy (C ₀) (ng/mL)	≤ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Không bị thải ghép	68%	81%	86%	81%	91%
Giảm tiểu cầu (< 100 x 10 ⁹ /L)	10%	9%	7%	14%	17%
Ghép tim					
Nồng độ đáy (C ₀) (ng/mL)	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Không bị thải ghép	65%	69%	80%	85%	85%
Giảm tiểu cầu (< 75 x 10 ⁹ /L)	5%	5%	6%	8%	9%

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng của everolimus đã được đánh giá ở chuột nhắt, chuột cống, lợn con, khỉ và thỏ. Các cơ quan đích chính là hệ sinh sản ở giống đực và cái (thoái hóa tiểu quản tinh hoàn, giảm lượng tinh trùng trong teo mào tinh hoàn và teo tử cung) ở nhiều loài, và

chỉ ở chuột cống là ở phổi (tăng đại thực bào ở phế nang) và mắt (đục đường khớp trước của thủy tinh thể). Những thay đổi nhỏ ở thận gặp ở chuột cống (tăng cao lipofuscin ở biểu mô ống thận liên quan đến tuổi già và làm nặng thêm các tổn thương có sẵn ở chuột nhắt). Chưa thấy độc tính với thận khi hoặc lợn con.

Everolimus dường như làm nặng thêm các bệnh có sẵn một cách tự phát (viêm cơ tim mạn tính ở chuột cống, nhiễm virus coxsackie ở huyết tương và tim của khỉ, nhiễm ký sinh trùng coccidium ở đường tiêu hóa của lợn con, tổn thương da ở chuột nhắt và khỉ). Những phát hiện này thường quan sát thấy ở các nồng độ thuốc tồn lưu toàn thân trong mức thuốc tồn lưu khi điều trị hoặc cao hơn, ngoại trừ các phát hiện ở chuột cống xảy ra dưới mức thuốc tồn lưu khi điều trị do sự phân bố cao vào các mô.

Ciclosporin phối hợp với everolimus đã làm tăng nồng độ everolimus tồn lưu toàn thân và tăng độc tính. Chưa có cơ quan đích mới ở chuột cống. Trên khỉ đã thấy xuất huyết và viêm động mạch ở một vài cơ quan.

Trong một nghiên cứu về sinh sản ở chuột cống đực, hình thái học của tinh hoàn bị ảnh hưởng ở liều 0,5 mg/kg và cao hơn, sự chuyển động của tinh trùng, số lượng tinh trùng và nồng độ testosterone trong huyết tương bị giảm ở liều 5 mg/kg trong mức của lượng thuốc tồn lưu khi điều trị và gây ra giảm khả năng sinh sản ở giống đực. Có dấu hiệu về tính thuận nghịch. Vô sinh ở giống cái không bị ảnh hưởng, nhưng everolimus đi qua nhau thai và gây độc đối với thai. Ở chuột cống, everolimus gây độc cho phôi/thai ở mức nồng độ thuốc tồn lưu toàn thân dưới mức tồn lưu khi điều trị, biểu hiện dưới dạng tử vong và giảm trọng lượng thai. Tỷ lệ thay đổi ở bộ xương và dị dạng tăng lên ở liều 0,3 và 0,9 mg/kg (ví dụ khe hở xương úc). Ở thỏ, thấy rõ độc tính phôi do tăng tiêu phôi giai đoạn cuối.

Các nghiên cứu về độc tính gen bao gồm các tiêu chí về độc tính gen liên quan cho thấy không có dấu hiệu gây đứt gãy nhiễm sắc thể hoặc gây đột biến. Sử dụng everolimus đến 2 năm không thấy bất kỳ khả năng gây ung thư nào ở chuột nhắt và chuột cống cho đến các liều cao nhất tương ứng với 8,6 lần và 0,3 lần của nồng độ thuốc tồn lưu ước tính trên lâm sàng.

TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C.

Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và tránh ẩm.

Đề thuốc xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Không dùng Certican quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Certican 0,25 mg: Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

Certican 0,5 mg: Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

Certican 0,75 mg: Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

Certican 1,0 mg: Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

TIÊU CHUẨN
Nhà sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein,
Switzerland

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: 23 tháng 1 năm 2012

® = Nhãn hiệu đã đăng ký



Chauk
PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Khanh



LOUIS-GEORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC