Butylated hydroxytoluene (E321), magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone, lactose an

Butylated hydroxytoluene (E321), magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone, lactose anhydrous, colloidal anhydrous silica.

Pharmaceutical form and quantity of active substance per uni Tablets containing 0.25, 0.5, 0.75 mg and 1 mg Dispersible tablets containing 0.1 and 0.25 mg

### Indications / Potential uses

received an allogeneic renal or heart transplant. In kidney and heart transplantation, Certican should be used in combinaion with reduced-dose ciclosporin for microemulsion and corticosteroids. Continuous therapeutic drug monitoring with measurement of everolimus and ciclosporin blood levels is necessary.

Certican in combination with tacrolimus and corticosteroids is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients who have received a hepatic transplant. Certican should be used no earlier than 30 days post-transplant, and with concurrent reduction of the tacrolimus dose. Continuous therapeutic drug monitoring with measurement of everolimus and tacrolimus blood levels is necessary.

erapy following organ transplantation. The possibility of continuous therapeutic drug monitoring with brough the dependence of everofimits and other relevant medications must be available (see "Therapeutic drug monitoring"). The dose must be adjusted based on blood levels, tolerability, the individual clinical situation and ch ose adjustments should be made based on trough levels 4-5 days after a previous dose change (see **Therapeutic** 

3 mg dose is contraindicated, as increased mortality was shown in various studies. The daily dose of Certican should always be given orally in two divided doses (twice daily), consistently either with or 'Pharmacokinetics') and at the same time as oral ciclosporin for microemulsion or tacrolimus (see

recapedude urug mornitoring ). Gerucan is for oral use only.

rtican tablets should be swallowed whole with a glass of water and not crushed before use. For patients unable to swalllow whole tablets. Certican dispersible tablets are available (see 'Instructions for use and handling').

Kidney and heart transplantation: An initial dose of 0.75 mg twice daily is recommended as soon as possible after transplantation, with a target trough level of 3-8 ng/ml.

Liver transplantation: An initial dose of 1.0 mg twice daily is recommended no earlier than 30 days post-transplant, with a target trough level of 3-8 ng/ml.

Black patients: The incidence of biopsy-proven acute rejection episodes was significantly higher in black renal transplant nations than in non-black patients (see "Pharmacokinetics"). Currently, the efficacy and safety data available are too Induction with anti-T-lymphocyte immunoglobulin is contraindicated for the cardiac transplantation indication. limited to allow specific recommendations for the use of everolimus in black nationts.

Children and adolescents: There are no adequate data on the use of Certican in children and adolescents to support its in patients in these age groups. However, limited information is available in paediatric renal transplant patients (see

differences in the pharmacokinetics of everolimus in patients ≥65-70 years of age (see "Pharmacokinetics"). Renal impairment: No dosage adjustment is required (see 'Pharmacokinetics').

Hepatic impairment: Everolimus trough levels (Cn) should be closely monitored in patients with impaired hepatic function see next section, 'Therapeutic drug monitoring'). For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), the dose should be reduced to approximately two-thirds of the normal dose. For patients with moderate to severe hepatic impairment Child-Pugh B or C), the dose should be reduced to approximately one half of the normal dose. Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring (trough levels).

nerapeutic drug monitoring: Therapeutic levels of everolimus in the blood must be routinely monitored. Exposure-efficacy and exposure-safety analyses have shown that patients with everolimus trough levels (C<sub>o</sub>) ≥3.0 ng/ml have a lower inci nce of biopsy-proven acute rejection in renal, cardiac and hepatic transplantation. The upper limit of the therapeution nge must not exceed 8.0 ng/ml, as higher levels are associated with increased immunosuppression and severe advers

n dosage is reduced (see "Interactions"). Everolimus trough levels (C<sub>o</sub>) may be lower following a change to

Dose titration should be based on trough level measurements (C.) obtained 4-5 days after the previous dose change. In Serious and opportunistic infections

be used long-term together with full doses of ciclosporin. Reduced exposure to ciclosporin in Certican-

ion. Certican should not be used together with full doses of ciclosporin. In study A2309, the mean starting osporin was 5.21 ± 2.72 mg/kg/day. The dose was subsequently adjusted to the recommended ciclosporin lood levels (see table), with gradual reduction to a mean dose of 1.49 ± 0.68 mg/kg/day and mean ciclosporin

Renal transplantation: Recommended ciclosporin blood trough level range in patients taking Certican

ateraction with strong CYP3A4 inhibitors and inducers Ciclosporin C<sub>0</sub> (ng/ml) in, ritonavir) and inducers (e.g. rifampicin, rifabutin) is not recommended unless the benefit outweighs the risk. olond levels see "Clinical efficacy in ciclosporin exposure leads to signs of graft rejection, continuation of Certican treatment must be recon-

closporin it must be verified that the steady-state everolimus trough level (C₀) is ≥3 ng/ml. fore than 12 months), there are limited data regarding Certican doses with ciclosporin trougl

Cardiac transplantation: Recommended ciclosporin trough levels in patients taking Certican

200-330	130-230	100-200	73-130	30-100	snould be weigh
e 'Clinical efficacy')					patients with sev
ed ciclosporin trough lev	rels (C.) of 50-10	O ng/ml be cont	finued in combinat	ion with Certican	Patients receivin
months. However, only					

1 this treatment regimen after 12 months (See Warnings and precautions).

see Warnings and precautions).

ephrotoxicity. In such cases, the continued use of Certican should be reconsidered in the light of other therapeutic r to dose reduction of ciclosporin it must be verified that the steady-state everolimus trough level (C,) is ≥3 ng/ml.

must not be used until one month after hepatic transplantation. Once a Certican trough level of 3-8 mg/ml is tacrolimus exposure must be reduced to trough levels of 3-5 ng/ml to minimize tacrolimus-related renal toxicity rtican has not been studied in combination with full-dose tacrolimus. Everolimus and tacrolimus trough levels must be monitored. Tests are recommended 4-5 days after each dose adjustment. in has not been studied in the following high-risk patient populations: Transplant recipients with a cold ischaemia hours, those with positive T cell crossmatches and those who were recipients of donor-specific transfusions were from the clinical trials for the renal transplantation indication. In all indications, patients were excluded if they had received several solid organ transplants (including more than one kidney), if they had had a previous organ transplant or

## who were not excluded according to these criteria.

in is contraindicated in patients with known hypersensitivity to everolimus, sirolimus or any of the excipients.

n clinical trials, Certican was administered concurrently with ciclosporin for microemulsion, or with tacrolimus, basiliximab ticosteroids. Certican has not yet been adequately investigated in combination with immunosuppressive agents

rtican has not been adequately studied in patients at high immunological risk. Renal transplant recipients excluded m clinical studies were those with a cold ischaemia time >40 hours, those with positive T cell crossmatches and patients with a higher body mass index (PRA) > 20% were excluded. In both indications, patients were excluded if they had received several solid organ ansplants (including more than one kidney), if they had had a previous organ transplant or if they were recipients of 30 days (over 75% of cases).

ABO-incompatible organs. The immunological risk was considered slight to moderate in patients who were not excluded rdiac transplantation: Contraindication of induction with anti-Tlymphocyte immunoglobulin

by were recipients of ABO-incompatible organs. The immunological risk was considered slight to moderate in patients

ction with anti-T-lymphocyte immunoglobulin with concomitant use of the Certican/ciclosporin/steroid treatmen is contraindicated. In a clinical study in cardiac transplant recipients (Study A2310, see "Properties." Actions") subintially increased mortality and an increased incidence of serious infections were observed within the first three month penlantation in the cubaroup of natients who had received induction therapy with anti-Llymphocyte immunoaloby der everolimus (EVR), compared to the active control group under mycophenolate mofetil (MMF), increased mortality rticularly avident among nationts hospitalized prior to transplantation and who required a ventricular assist devised on a validated determination method using liquid chromatography and tandem mass spectrometry.

emonitoring of everofilmus blood levels is especially important in patients with hepatic impariment, during concomitant indirections of everofilmus compared with MMF 1/14 (7.1%). Regardless of renal function, mortalify was significantly increased under everofilmus compared with mycophenolate in the anti-1-tymphocyte immunoglobulin subgroup. However, in occurred (see "Adverse effects" patients with impaired renal function (GFR <40 ml/min), the proportion of deaths was especially high at almost 30% (EVR s 6/21 (28.6%) compared with MMF deaths 2/20 (10%))

ing opportunistic conditions to which immunosuppressed patients may be vulnerable are polyomavirus infectioning RK virus associated nephropathy, which can lead to kidney graft less and extendible total. It is not to the condition of the conditi visco reprint/padity, which call lead to Klubley graft loss, and potentially Tatal JC WITUS-85SOCIABLE, wikeoncephalopathy (PML). These infections, which are often related to total immunosuppressed lered in the differential diagnosis of immunosuppressed patients with deteriorating renal function tients with rare hereditary problems such as galactose intolerance, severe lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

(CMV) was recommended following transplantation, particularly for natients at increased risk for opportunistic infections treatment with Certican. The use of live vaccines should be avoided.

tic impairment monitoring of everolimus trough levels (Co) and everolimus dose adjustment is recommended in patients with impaired hepatic function (see "Dosage / Administration").

> (C.) is recommended whenever inducers or inhibitors of CYP3A4 are co-administered ubstrates that have a narrow therapeutic window. All in vivo interaction studies were conducted without concomit

priorinas and outer mangriances ants receiping treatment with immunosuppressive medicinal products, including Certican, are at increased risk of eveloning lymphomas or other malignancies, particularly of the skin (see "Adverse effects"). The absolute risk seems be related to the duration and intensity of immunosuppression rather than to the use of a specific medicinal product its should be monitored regularly for skin neoplasms, and advised to avoid exposure to UV light and sunlight, and to If ciclosporin for microemulsion is used together with Certican, a small dose reduction (9-20%) may be necessa

ossible adverse effects, as described in the prescribing information of the products concerned (see

achieve the recommended ciclosporin trough levels (C.). ransplant natients, concomitant use of Certican and ciclosporin for microemulsion or tacrolimus can result in an increarum cholesterol and triglycerides that may require treatment. Patients receiving Certican should be monitored for by-biendin, and, if necessary, treated with lipid/owering agents and appropriate dietary measures (see Interactions), ire initiating immunosuppressive treatment with Certican in patients with established hyperlipidaemia, the benefits I against the risks. The risk-benefit ratio of continued Certican therapy should also be re-evaluated i

t administration of Certican and ACE inhibitors has frequently led to angioedema (see 'Interactions' and

everolimus. The C<sub>max</sub> of midazolam increased 1.25-fold (90% Cl 1.14-1.37) and the AUC<sub>int</sub> increased 1.30-fol The half-life of midazolam was unaltered. This study indicates that everolimus is a weak inhibitor of CYP3A4. auced doses of ciclosporin are required for use in combination with certical in order to avoid renai dystanction tate adjustment of the immunosuppressive regimen, in particular reduction of the ciclosporin dose, should be

liver transplant study, Certican in combination with reduced tacrolimus exposure was not found to worsen renal gular monitoring of renal function is recommended in all patients. Caution is required when co-administering other edicinal products that are known to have a harmful effect on renal function.

The use of Certican with ciclosporin in de novo renal transplant recipients has been associated with increased proteinuria

he risk increases with higher everolimus blood levels. I renal transplant patients who develop mild proteinuria while on maintenance immunosuppressive therapy with calcine (CNIs), there have been reports of worsening proteinuria when the CNI is replaced by Certican. This was reversit tinuing Certican and reintroducing the CNI. The safety and efficacy of switching from a CNI to Certican in su

Patients receiving Certican should be monitored for proteinuria.

## sk of renal artery or renal vein thrombosis, resulting in graft loss, has been reported, mostly within the weeks after ending treatment.

nocele is the most frequently occurring complication in renal transplant recipients and tends to be more common

comprised five trials in a total of 2.497 de novo renal transplant recipients and three trials in a total of 1,531 de novo transplant recipients (ITT populations, see \*\*Clinical efficacy\*).

The open of the properties of the pr

New onset diabetes mellitus Continon has been shown to increase the risk of new onset diabetes mellitus after transplantation. Blood glucose concentraions should be monitored closely in patients treated with Certican. ee "Serious and opportunistic infections" under "Warnings and precautions")

Page 1 and 2 and 2

nmunosuppressants may interfere with the response to vaccines, and vaccination may therefore be less effective during Very common: Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides) (23.7%), new onset diabetes mellitus (11.4%).

strong CYP3A4 inhibitors and/or inducers is not recommended (see "Warnings and precautions"). Inhibitors p may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells and increase everolimus blood levels. In vitro, everolimus a competitive inhibitor of CYP3A4 and CYP2D6, potentially increasing the concentrations of medicinal products el ated by these enzymes. Caution should thus be exercised when co-administering everolimus with CYP3A4 and CYP2

Ciclosporin (CYP3A4/Pgp inhibitor): The bioavailability of everolimus was significantly increased by co-administration of ciclosporin. In a single-dose study in healthy subjects, ciclosporin for microemulsion (Sandimmun Neoral®) increased the C of everolimus by 168% (range 46% to 365%), and C<sub>max</sub> by 82% (range 25% to 158%), as compared with everolimu ne. Dose adjustment of everolimus may be necessary if the ciclosporin dose is altered (see "**Therapeutic drug mon**i

Rifampicin (CYP3A4 inducer): Pre-treatment of healthy subjects with multiple doses of rifampicin followed by a single dose of Certican increased everolimus clearance nearly 3-fold, decreasing C<sub>max</sub> by 58% and AUC by 63%. Combination with rifampicin is not recommended (see "Warnings and precautions"). mon: Acne, surgical wound complications.

Uncommon: Myalgia. and everolimus, or total HMG-CoA reductase bioreactivity in plasma to a clinically relevant extent. However, these result not be extrapolated to other HMG-CoA reductase inhibitors. ambit to exhapolate to other immediat reductase initiations. attents should be monitored for the development of rhabdomyolysis and other adverse effects as described in the rescribing information for the HMG-CoA reductase inhibitors concerned. non: Proteinuria, renal insufficiency mainly in combination with the full dose of the calcineurin inhibitor ciclosporin.

a crossover drug interaction study. 25 healthy subjects received a single oral 4 mg dose of midazolam in period 1. od 2, they received everolimus 10 mg once daily for 5 days and a single 4 mg dose of midazolam with the last dose common: Peripheral oedema (17.6%), incisional hernia (11%).

> uice affect cytochrome P450 and Pgp activity and should therefore be avoided urrence of adverse effects may depend on the immunosuppressive regimen. In the studies in which Certican was

dose ciclosporin for microemusion (see 'Properties / Actions').

ed-dose ciclosporin for microemusion (see 'Properties / Actions'). Pregnancy / Lactation
There are no data on the use of Certican in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity effects, including embryotoxicity and fetotoxicity (see "Preclinical data"). The potential risk to humans is unknown. Certican rofile shown above was otherwise roughly similar, regardless of whether a dosing regimen with full-dose or reduced-

## hould not be given to pregnant women unless the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus. Women of hildbearing potential should be advised to use reliable contraception methods during treatment with Certican and for 8

ily passed into the milk of lactating rats. Women taking Certican should therefore not breast-feed.

quencies of the adverse events listed below are derived from analysis of the 12-month incidences of events repor in multicentre, randomized, controlled clinical trials investigating Certican in combination with calcineurin inhibitors (CNIs and corticosteroids in transplant recipients. All but two of the trials (in renal transplant recipients) included non-Certicar

cardial and pleural effusion is increased in cardiac transplant recipients and occurs mostly within hased standard therany arms

ncomitant administration of Certican with a calcineurin inhibitor (CNI) may increase the risk of CNI-induced thrombotic roangiopathy / thrombotic thrombocytopenic purpura / haemolytic uraemic syndrome.

operates / Actions ). ed according to their frequencies, which are defined as: Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ ) of 1/1,000 to < 1/100: rare (> 1/10.000 to < 1/1.000); very rare (< 1/10.000). he following list contains adverse effects possibly or probably related to Certican seen in phase III clinical trials. Exce neumonia but not responding to antibiotic therapy, and in whom infectious, neoplastic and other non-drug causes have e effect profile is consistent across all transplant indications. The adverse effects have the drug, and with or without glucocorticoid therapy. However, fatal cases have also been compiled according to MedDRA standard organ classes:

ommon: Leukopenia\* (12.2%).
nnn: Thrombocytopenia\*, anaemia\*, coagulopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic

me. use-dependent effect or a significantly higher incidence occurred in patients receiving 3.0 mg/day). ncommon: Haemolysis, pancytopenia\*\*

Rload and lumphatic system disorders

Very common: Pericardial effusion (in cardiac transplantation) (43.4%\*).

common: Pleural effusion (in cardiac transplantation) (28%\*).

Uncommon: Renal tubular necrosis (in renal transplantation), pyelonephritis.

Uncommon: Male hypogonadism (decreased testosterone, increased FSH and LH). Metabolism and nutrition disorders

mainly metabolized in the liver, and, to some extent, in the intestinal wall by CYP3A4. It is also a substrate

the multidrug efflux nump. Pelycoprotein (Pgn). Absorption and subsequent elimination of systemically absorption Very common: Hypertension (18%).
Common: Lymphocele (in renal transplantation), venous thromboembolism, graft thrombosis. Rare: Leukocytoclastic vasculitis\*\*.

> common: Interstitial lung disease.
> re: Pulmonary alveolar proteinosis 'ommon: Diarrhoea, nausea, vomiting, pancreatitis, stomatitis/mouth ulceration.

Uncommon: Hepatitis, hepatic disorders, jaundice, abnormal liver function tests (gamma-GT, AST, ALT elevated). Skin and subcutaneous tissue disorders

Musculoskeletal disorders

Pain, impaired wound healing, angioedema – predominantly of the tongue and pharynx and mainly when ACE are used (see 'Warnings and precautions' and 'Interactions'). ther possible interactions: Everolimus blood levels may be increased by CYP3A4 and Pgp inhibitors (e.g. antifunga azole; macrolide antibiotics: erythromycin; calcium channel blockers: verapamil, nicardipin, diltiazem; prote arketing reports itors: ritonavir, nelfinavir, indinavir). The metabolism of everolimus may be increased, and everolimus blood lev reased, by CYP3A4 inducers (e.g. St. John's wort (Hypericum perforatum); anticonvulsants: carbamazepine, phenob ts were monitored for at least 1 year, a total of 3.1% developed malignancies (1.0% skin malignancies and 0.6%

orapernul and grapernul pluce aniect cytocritorine 4450 and rgp activity and should interiore be avoided. Vaccinations: Immunosuppressants may interfere with the response to vaccines, and vaccination may therefore be le effective during treatment with Certican. The use of live vaccines should be avoided (see **Warnings and precautions**' ned with ciclosporin, elevated serum creatinine was observed more frequently in patients given Certican in combin th full-dose ciclosporin for microemulsion than in control patients. The overall incidence of adverse effects was low

Month 12 55 + 38 291 ± 155 137 ± 55 Everolimus  $4.5 \pm 2.3$  $5.3 \pm 2.2$ s of interstitial lung disease, involving lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infec-

etiology have occurred in patients receiving Certican. In most cases, the condition resolved after discontinuation of ertican and/or administration of glucocorticoids. However, fatal cases have also occurred. nown whether everolimus is excreted in breast milk, but in animal studies, everolimus and/or its metabolites read-

limus by a 2-year old child, but no adverse effects were observed. Single doses of up to 25 mg have been adminis-to transplant patients with acceptable acute tolerability. General supportive measures should be initiated in all cases of overdose. omposite variable of treatment failure (biopsy-proven acute rejection, graft loss,

## Table 3 Study A2309: Composite and individual efficacy endpoints at 6 and 12 months (incidence in ITT Measured trough levels; see Table

erolimus, a proliferation signal inhibitor, exerts its immunosuppressive effect by blocking antigen-activated T-cell pr ration, and thus clonal expansion driven by T-cell-specific interleukins, e.g. interleukin-2 and interleukin-15. Everolim A2411: Summary statistics for ciclosporin (CsA) blood levels\* (mean ± SD)

12 mo 6 mo ar level, everolimus forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP-12. In the presence of everolimu pr-stimulated phosphorylation of the p70 S6 kinase is inhibited. The control of p70 S6 kinase phosphorylation Composite endpoint (1° criterion) 19.1 (53) 25.3 (70) 18.8 (52) 24.2 (67) FRAP (also called mTOR) suggests that the everolimus-FKBP-12 complex binds to and thus interferes with the n of FRAP. FRAP is a key regulatory protein which governs cell metabolism, growth and proliferation; disabling FRAP Difference % (Certican - MPA) 95% CI n thus explains the cell cycle arrest caused by everolimus. mus thus has a different mode of action to ciclosporin. In preclinical models of allotransplantation, the combination olimus and ciclosporin was more effective than either compound alone. Treated BPAR 10.8 (30) 16.2 (45) 13.7 (38) 17.0 (47) Mo 9 haematopoietic cells and non-haematopoietic cells such as vascular smooth muscle cells. Growth factor-regulated prolifera-

Month 6 88 ± 55

Month 9 55± 24

 $5.3 \pm 1.9$ 

Month 6

key role in the nathogenesis of chronic rejection. Preclinical studies with everolimus have shown inhibition of negintima

1 study, the incidence was 17.1% and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day and MMF groups, respectively.

duced allograft function with elevated serum creatinine was observed more frequently among patients using Certican combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in patients in the MMF group. This effect suggests that rtican increases ciclosporin neptrotoxicity. Drug concentration-pharmacodynamic analyses showed that renal function [1,5% vs. 4,8%] [lower reporting rates for CMV infection (1,7% vs. 5,95%] and RK virus infection (1,5% vs. 4,8%). uld be improved with reduced exposure to ciclosporin while conserving efficacy for as long as target blood trough lev Visit Statistics Study A2309: Renal function (MDRD-calculated GFR) at 12 months (ITT population)

ced exposure to ciclosporin. In both studies, renal function was improved without compromising efficacy. However, a studies did not include a comparator arm without Continue. 12-month mean GFR (ml/min/1.73 n e studies un not include a comparator anni windot cerucan. Diase III, multicentre, randomized, open-label, controlled trial (A2309), *de novo* renal transplant recipients were treated (day for 12 months, Cartison was combined with either reduced does ciclosperin or a stand Difference in mean (everolimus - MPA) 2.37 vertican 1.5 mg/day for 12 montris. Certican was combined with either reduced-dose ciclosporin or a standard reg-of sodium mycophenolate (MPA) + ciclosporin. All patients received induction therapy with basiliximab pre-transplant in Day 4 post-transplant. Steroids were administered to 99% of natients. e results observed with the Certican regimen (= recommended dosage – see 'Dosage / Administration') and with the Study A2309: Urinary protein to creatine ratio

starting dosage in the Certican group was 1.5 mg/day, given in two divided doses, subsequently modified from Day onwards to maintain everolimus target trough levels of 3.8 ng/ml. Sodium mycophenolate dosage was 1.44 g/day. Treatment normal mild sub-nephrotic nephrotic losporin dosages were adapted to maintain minimum target blood trough levels as shown in Table 1. The measured values for blood concentrations of everolimus and ciclosporin (C., and C.) are shown in Table 2

587+ 241

### Study A2309: Target ciclosporin trough level C<sub>n</sub> (ng/ml) Month 12 (treatment 50-100

408 ± 226 163 ± 103 751 ± 269

319 ± 172 149 ± 69 648 ± 265

ng; subsequent dosing based on target trough concentration (C<sub>n</sub>) ≥3 ng/ml) were investigated in combinatio

1 mg/mmol = 8.84 mg/g. Treatment endpoint: Month 12 or last observation carried forward MPA group 200-300 100-250

ne phase III heart study (B253), Certican 1.5 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemu I and corticosteroids, was compared with 1.3 mg/kg/day azathioprine (AZA). The primary endpoint was a composite Study A2309: Measured trough levels of ciclosporin and everolimus (ng/ml) incidence of the following: acute rejection ≥ISHLT grade 3A, acute rejection associated with haemodynamic comp A at 6, 12 and 24 months. The incidence of biopsy-proven acute rejection ISHLT grade ≥3A at Month 6 was 27.8% for Certican 1.5 mg Mycophenolic acid 1.44 g ng/day group and 41.6% for the AZA group, respectively (p = 0.003 for 1.5 mg/day vs. control). C, level ronary artery intravascular ultrasound data obtained from a subset of the study population, the 1.5 mg Ce Day 7 195 ± 106 847 ± 412 239 ± 130 934 ± 438 n at least one matched slice of an automated nullback sequence). Month 1 173 ± 84 770 ± 364 250 ± 119 992 ± 482 pathy is considered an important risk factor for long-term graft loss. Month 3 122 ± 53 580 ± 322 182 ± 65 821 ± 273

Other efficacy variables: owever, further analysis suggests that renal function could be improved with ciclosporin dose reduction without loss of fificacy as long as everolimus plasma levels are maintained above the specified threshold. Studies A2411 and A2310 were Composite efficacy failure 30 (32.6) 35 (41.7) 9.1 (-23.3; 5.2) 0.2737 Acute rejection with 2 (2.2) 1 (1.2) 1.0 (-2.8; 4.8) 1.0000 ty A2411 was a randomized 12-month, open label study comparing Certican in combination with reduced doses of porin for microemulsion and corticosteroids, with mycophenolate mofetil (MMF) in combination with standard dose Death or graft loss / re- 10 (10.9) 10 (11.9) -1.0 (-10.4; 8.4) 1.0000 dosporin for microemulsion and corticosteroids, in de novo cardiac transplant patients. The aim was to demonstrate renal function (assessed as calculated creatinine clearance after 6 months) was no poorer in the group treated with tican/ciclosporin than in the MMF/ciclosporin control group (primary endpoint), and that efficacy was comparable Acute rejection, treated with 5 (5.4) 2 (2.4) 3.1 (-2.6; 8.7) 0.4471

Category of proteinuria (mg/mmol)

%(n) %(n) %(n) %(n) %(n) (<3.39) (3.39<33.9) (33.9<339) (>339

Certican 1.5 mg 0.4 (1) 64.2 (174) 32.5 (88) 3.0 (8)

MPA 1.44 g 1.8 (5) 73.1 (198) 20.7 (56) 4.1 (11)

92) was initiated at 1.5 mg/day and the dose was adjusted to maintain target everolimus blood let 8 ng/ml. MMF (N = 84) was initiated at 1.500 mg twice a day. The dose of ciclosporin for microemul randomized natients "n" is the number of natients with an event % is the event rate. For natients who discontinued was adapted to maintain the following target trough levels (ng/ml) (Table 6) atment with the study medication, the table includes data obtained after withdrawal from the study. For the secondary ndpoint, the two sided 95% CI is based on the z-test. The p-value calculated by a one-sided z-test is based on non-inferiority with a significance level of 0.025. The exact Fisher test was used for the other efficacy variables. The p-value showed

## Target ciclosporin trough levels (ng/ml)

was a phase III, multicentre, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of two Certican/ ciclosporin regimens against a standard mycophenolate mofetil (MMF)/ciclosporin regimen over 24 months. Therapy was centre-specific, the options being no induction, or induction with either basiliximab or Certican group was 1.5 mg/day and was mounted from Dby Comment of the colosporin dosage was adapted to maintain appeals of 3.8 ng/ml. The MMF dose was 3 g/day. The ciclosporin dosage was adapted to maintain same target blood trough level windows as in Study A2411.
study arm with the higher (3 mg) Certican dose had to be terminated early because of an increased rate of deaths from infections and cardiovascular disorders in the first 3 months after randomization.

(C<sub>n</sub> ng/ml)

(C<sub>n</sub> ng/ml)

Efficacy endpoint

Secondary endpoint:

Blood concentrations of everolimus and ciclosporin are shown in Table 10. Table 10 Study A2310: Measured blood trough levels of ciclosporin (CsA) and everolimus

155 + 96: n=74 154 + 71: n=79 245 ± 99; n=76 308 ± 96: n=71 Visit (window) 199 ± 96: n=70 256 ± 73: n=70 157 ± 61: n=73 219 ± 83: n=67 133 ± 67; n=72 187 ± 58; n=64

tion of vascular smooth muscle cells, triggered by injury to endothelial cells and leading to neointima formation, plays a

### 2.5 (7) 1.1 (3) 2.2 (6) Changes in renal function: see Table 8. Month 1 5.2 (2.4) 247 (91) 3.2 (9) Efficacy outcome: see Table 9. Non-interiority in terms of renal function was not demonstrated after six months in natients treated with Certican/ciclosporin Month 3 5.7 (2.3) 209 (86) confidence interval, non-inferiority margin was 10%. Composite endpoint: compared with patients treated with MMF/ciclosporin. However, this can be considered, at least in part, to result from Month 6 5.5 (2.2) existing disparities between the groups upon randomization at the start of the study.

And Submit in Journal action of the discontinuous of the state of the

Mean (SD) 72.5 (27.88) 76.8 (32.08)

Mean (SD) 68.5 (31.53) 79.2 (35.76)

Mean (SD) 67.6 (25.13) 74.4 (26.52)

Mean (SD) 65.4 (24.69) 72.2 (26.23)

Mean (SD) 68.4 (27.29) 73.3 (27.79)

N 80 75

N 87

N 83

N 83

Biopsy-proven acute 21 (22.8) 25 (29.8) -6.9 (-19.9; 6.1) 0.0054 rejection, grade > 3A

N 82

promise (HDC), graft loss/re-transplant, death, or loss to follow-up. Efficacy outcome at 12 months is aduction of Certican approximately 4 weeks after liver transplantation, and standard exposure tacrolimus. Table 11 Study A2310: Incidence rates of efficacy endpoints by treatment group (ITT population - 12 first to between the Cortices a reduced toors in an and the treatment arm with toors in a contract of

arm was numerically non-inferior compared to the tacrolimus treatment arm, with no statistically significant difference. A statistically significantly lower rate of acute rejection was seen in the Certican + reduced tacrolimus arm (3.7%) than in the treatment arm with tacrolimus alone (10.7%) (Table 14). The results were similar in HCV+ and HCV- patients.

### Efficacy endpoints Primary: composite efficacy failure endpoint 99 (35.1) 91 (33.6) - AR associated with HDC 11 (3.9) 7 (2.6) BPAR of ISHLT grade ≥3A 63 (22.3) 67 (24.7) - Death 22 (7.8) 13 (4.8) Graft loss/re-transplant 4 (1.4) Loss to follow-up\* 9 (3.2) Secondary: ndomized patients after transplantation who received the study medication. For patients who discontinued treatment Graft loss/re-transplant, death or loss to follow-up\* 33 (11.7) Loss to follow-up\* 11 (3.9)

Events Everolimus MMF Everolimus

BPAR 24 (23.8%) 28 (28.9%) 17 (19.8%)

n (%) n (%) n (%)

N=101 N=97 N=86

1.5 mg

Composite efficacy 32 (31.7%) 31 (32.0%) 32 (37.2%)

AR associated with 1 (1.0%) 1 (1.0%) 1 (1.2%)

97.5% CI for difference (-8.7%, 2.6%) the study medication, the table includes data obtained after withdrawal from the study. P-value of Z-test for (reduced TAC - control = 0) (No Difference 0.230 is shown by statistical tests, the achieved efficacy was similar in the two groups. Acute rejection treated with antibodies Study A2411: Efficacy event rates by treatment group (12-month analysis) omposite efficacy failure endpoint: biopsy-proven acute rejection (BPAR) episodes of ISHLT grade ≥3A, acute r IR) associated with haemodynamic compromise (HDC), graft loss/re-transplant, death or loss to follow-up. Number of composite efficacy failures (tBPAR, graft loss or

RPAR - treated bionsylorowen acute rejection. Local laboratory bionsy results are used to determine tRPAR follow-up for relevant (primary or secondary) endpoint. Table 12 Incidence rates of efficacy endpoints with induction therapy (ITT population – 12-month analy-

269 (99)

245 (90)

3. In Kaplan-Meier estimates, the censoring day for patients without an event is the last contact day. Anti-T-lymphocyte

### Table 14 Study H2304: Comparison between treatment groups of incidence rates of secondary efficacy endpoints (ITT population – 12-month analysis) No induction

V+ and HCV- patients with the initial Certican dose taken 30 days post-transplant. This dosage regimen

as compared with tacrolimus alone with target trough levels of 6-10 ng/ml. Certican was dose-adjusted to maintain

adverse effects was observed. For this reason, treatment with Certican and tacrolimus elimination cannot be recom-

ieu cacrominas arm.

'd study arm to investigate tacrolimus elimination was terminated early as an increased rate of rejection and

MMF	Everolimus 1.5 mg	MMF	Efficacy endpoints	EVR / reduced TAC	TAC control	
n (%)	n (%)	n (%)	Efficacy eliupolitis	N=245	N=243	
N=83	N=92	N=89		n (%)	n (%)	
26	32 (34.8%)	32 (36.0%)	Graft loss*	6 (2.4)	3 (1.2)	
(31.3%)	32 (34.6%)	32 (30.0%)	Death*	13 (5.3)	7 (2.9)	
3 (3.6%)	9 (9.8%)	3 (3.4%)	AR	9 (3.7)	26 (10.7)	
			tAR	6 (2.4)	17 (7.0)	
15 20 (21.7%) (18.1%)	24 (27.0%)	BPAR	10 (4.1)	26 (10.7)		
		tBPAR	7 (2.9)	17 (7.0)		
6 (7.2%)	5 (5.4%)	6 (6.7%)	Subclinical AR*	1 (0.4)	5 (2.1)	

Difference in KM estimates (vs. control)

Death 5 (5.0%) 1 (1.0%) 12 (14.0%) RPAR = biopsy-proven acute rejection; tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection. Locally are used to determine RPAR and #RPAD Graft loss 2 (2.0%) 0 2 (2.3%) 3 (3.6%) er fatality rate in the Certican arm relative to the MME arm was mainly the result of an increased rate of ss to follow-up for 'graft loss, death or loss to follow-up' is defined as a patient who does not die, does not have

infection in the first three months among Certican patients in the study subgroup of patients who had rece lymphocyte immunoglobulin induction therapy. A notably higher 3-month incidence of severe infections in Cert act confidence interval and two-sided Fisher exact test used for this variable. For other variables, asymptotic in subgroup appears to reflect greater immunosuppress fidence intervals and Pearson's chi-squared test are used ee 'Contraindications' and 'Warnings and precautions' his subgroup, mortality was particularly increased in patients requiring a left ventricular assist device (Certican p-values are for the two-sided test and were compared to the 0.05 significance levinparison between the treatment groups of change in eGFR (MDRD4) [ml/min/1.73 n

12 for the ITT population resulted in an adjusted mean difference in eGFR between the Certical ess of renal function, mortality was significantly increased under everolimus compared with mycophenolate ne anti-T-lymphocyte immunoglobulin subgroup. However, in patients with impaired renal function (GFR < 40 ml/ I, the proportion of deaths was especially high at almost 30% (EVR deaths 6/21 (28.6%) compared with MMF

unction over the course of study A2310, assessed by MDRD-calculated glomerular filtration rate (GFR), indicates tically significant difference of 5.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (97.5% CI -10.9, -0.2) at Month 12 to the detriment of the and with 1.3 fig everonings.

In may only be used with a reduced ciclosporin dose and under close laboratory monitoring to ensure that the rin level is maintained (see table under 'Dosage / Administration').

DOUGLETINGS.

The Command AUC of everolimus are reduced by 60% and 16%, respectively, when the tablet is taken with a high-fat meal.

The Preclinical safety profile of everolimus was assessed in mice, rats, minipies, monkeys and rabbits. The maior tare.

The Preclinical safety profile of everonimus was assessed in mice, rats, minipies, monkeys and rabbits. The maior tare. To minimize variability. Certican should either be consistently taken with food, or consistently taken without it.

nuria, expressed as the protein-creatinine ratio in spot urine samples, tended to be more elevated in Certican-Inatients. Sub-nephrofic values were measured in 22% of natients receiving Certican compared to 8.6% of MMF patients. Nephrotic levels were also reported (0.8%), affecting 2 patients in each treatment group

3 g MMF/standarddose CsA

The adverse effects in the everolimus 1.5 mg group in Study A2310 are consistent with those presented in the "Adverse effects" section. A lower rate of year infections was reported in Certificational numbers of the control of the con effects' section. A lower rate of viral infections was reported in Certicantreated patients, resulting principally from a tower rate of viral infections was reported in Certicantreated patients, resulting principally from a tower rate of reported DMI infections compared to MMI (7.28 v. 19.48). The distribution volume in the terminal phase (Vz/F) in maintenance renal transplant patients is 342  $\pm$  107 litres.

Metabolism
Everolimus is a substrate of CYP3A4 and Pgp. The main metabolic pathways in humans are monohydroxylation an O-dealkylation. Two main metabolites are formed by hydrolysis of the cyclic lactone. Everolimus was the main circulating commonent in the blood. Neither of the main metabolites is likely to contribute significantly to the immunosuppression

for microemulsion. Steady state is reached on Day 4, with blood levels 2 to 3 times higher than after

cours 1 to 2 hours post-dose. At 0.75 mg twice daily,  $C_{max}$  averages  $11.1 \pm 4.6$  ng/ml, and AUC avera (97.5% Cl: -8.7% to 2.6%). Regarding the occurrence of graft loss and death, the Certican + reduced tacrolimu posure remains stable in the first post-transplant year. C<sub>min</sub> is significantly correlated with AUC, yielding a correlation coefficient between 0.86 and 0.94. Based on analysis of population pharmacokinetics, oral clearance (CL/F) is 8.8 Intres/four (27% internation and the central distribution volume (V/c7) is 110 litres (36% interpatient variation of everolimus to mice and rats for up to 2 years did not indicate any oncogenic potential.

\*\*Tollow: Residual variability in blood concentrations is 31%. The elimination half-life is 28 or 7 hours.\*\*

Administration of everolimus to mice and rats for up to 2 years did not indicate any oncogenic potential.

\*\*Tollow: Tollow: Tollo

### Table 13 Study H2304: Comparison between treatment groups of Kaplan-Meier (KM) incidence rates of primary efficacy endpoints (ITT population – 12-month analysis) ic impairment: In 6 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), the average AUC of everolimus was 1.6

higher than in patients with normal hepatic function. In two independently studied groups of 8 and 9 patients The two medicinal products should not be mixed. hepatic impairment (Child-Pugh C), the average AUC was 3.6-fold higher. For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) the dose should be reduced to approximately two-thirds of the normal dose. For patients with moderate Number of composite efficacy failures (tBPAR, graft loss or death) from randomization until Month 12 severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the dose should be reduced to approximately one half of the normal dose. Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring. KM estimate of incidence rate of composite efficacy failure 6.7% enal impairment: Post-transplant renal impairment (CL\_range:11-107 ml/min) did not affect the pharmacokinetics Certican tablets should be swallowed whole and not crushed before use. For patients unable to swallow whole tablet

everolimus was 87 ± 27 ng×hours/ml, which is similar to that in adults receiving 0.75 mg twice daily. Steady-state syrup should be drunk. Fiderly natients: A limited reduction in everolimus oral clearance of 0.33% per year was estimated in adults (16-70 year

\*Z-test p-value for non-inferiority test (non-inferiority margin = 12%) is for the one-sided test and was compared to of age). No dose adjustment is necessary.

Freedom from rejection 68% 81% 86% 81%

transplant was related to the incidence of biopsy-proven acute rejection and thrombocytopenia in renal and cardiac transplant patients (see table below). In hepatic transplant patients, no relationship is apparent between everolimus trough concentrations and clinical events.

However, higher exposure did not clearly correlate with an increase in adverse events.

## See folding box.

llow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the

Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

## gher dose of 1.5 mg/kg, the median rose to 59 days and the range was 28.85 days. With the comparator substan pamycin, the median was 43 days (range 5.103 days) at the 0.75 mg/kg dose and 56 days (range 8.103 days)

Panal transplantation

Cardiac transplantation

Hepatic transplantation

mg/kg dose. It should be noted that prevention of rejection over the whole 103-day observation period was only nsplant patients are dose-proportional over the dose range of 0.25 to 15 mg. The relative bioavailabil rsible tablet compared with the conventional tablet is 0.90 (90%, Cl 0.76-1.07) based on the AUC ratio. nimal studies, everolimus showed low acute toxic potential. Following single oral doses of 2,000 mg/kg (limit test)

organs were male and female reproductive systems (testicular tubular degeneration, reduced epididymal sperm co

Blood trough level (ng/ml) ≤ 3 3 · 8 ≥ 8

Thrombocytopenia (≤75 x 10<sup>9</sup>/l) 35% 13% 18%

Neutropenia (<1.75 x 10<sup>9</sup>/I) 70% 31% 44%

Freedom from rejection 88% 98% 92%

n of plasma and heart in monkeys, coccidian infestation of the gastrointestinal tract in minipigs, skin lesi

ombination of everolimus with ciclosporin caused higher systemic exposure to everolimus and increased t (including findings in the kidney). There were no new target organs in rats or monkeys, with the exception morrhage and arteritis, which occurred in various organs in monkeys. Histopathological findings in the kid

and utaring atrophy) in monkeys and rate, and in rate only the lungs (increased number of alyeolar macrophage

and eyes (lenticular anterior suture line opacities). Minor kidney changes were seen in rats (increase in age-related pofuscin deposits in the tubular epithelium) and mice (exacerbation of background lesions). Exposure in rats was

In a fertility study in male rats, testicular morphology was affected at doses of 0.5 mg/kg and above. Sperm moti erm count and plasma testosterone levels were diminished at doses of 5 mg/kg, and caused a decrease in m rtility. At doses of 5 mg/kg, exposure is within the targeted therapeutic range. There was evidence of reversib

Fertility in female rats was not affected, but everolimus crossed the placenta and was toxic to the fetus. In rolimus caused embryotoxicity/fetotoxicity at systemic exposure levels below the therapeutic exposure ra g/kg (sternal cleft) was increased. In rabbits, embryotoxicity was observed as an increased frequen

enotoxicity studies covering relevant genotoxicity endpoints showed no evidence of clastogenic or mutagenic activ

### When ciclosporin for microemulsion is administered via a nasogastric tube, it should be administered before Certica

an dispersible tablets are available. These may be administered as follow Oral administration with a 10 ml syringe: Place the dispersible tablets into a 10 ml syringe, and shake the syringe gently for 90 seconds to disperse the tablets. The maximum amou surs. A total of 19 pacifiant: A more improvement transplant patients (1 to 16 years) received Control and expersible ballet, a does of 0,5 m movement control and transplant patients (1 to 16 years) received Control and expersible ballet.

be dispersed in a 10 ml syringe is 1,25 mg. After dispersion, administer directly dispersion, administer direc

> Oral administration with a plastic cup: Place the dispersible tablets into approximately 25 ml water in a plastic cup. maximum amount of Certican that can be dispersed in 25 ml water is 1.5 mg. The cup should be left for approximat have minutes to allow the tablets to disperse, and is swirled gently before drinking. Following administration, the

> should immediately be rinsed with an additional 25 ml water and all of this fluid drank. and swirl gently for 90 seconds to disperse the tablets. Fill the dispersion into a syringe and inject slowly (within seconds) into a nasogastric tube. Rinse the beaker (and the syringe) three times with 5 ml water and inject this flu nto the tube. Flush the tube with another 10 ml water. The nasogastric tube should be clamped for a minimum of 3

### Blood trough level (ng/ml) ≤ 3.4 3.5 - 4.5 4.6 - 5.7 5.8 - 7.7 7.8 - 15.0

### Thrombocytopenia (<100 x 10<sup>9</sup>/l) 10% 9% 7% 14% Information last revised Blood trough level (ng/ml) ≤ 3.5 3.6 - 5.3 5.4 - 7.3 7.4 - 10.2 10.3 - 21.8

### Freedom from rejection 65% 69% 80% 85% Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland Thrombocytopenia (<75 x 10°/l) 5% 5% 6% 8%

medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for

The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks o not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.

Keen medicaments out of reach of children

دواعى الاستعمال/ الاستخدامات المكنة

# رك مسير وبوريس من صويل الجل مع جرعات كاملة من سيكلوسيورين. إن تقليل التعرُّض لسيكلوسيورين في مرضى الزرع

حِم/ كجم/ يوم. وقد تم تعديل الجرعة فيما بعد طبقاً للمستويات المستهدفة الموصى بها من سيكلوسبورين في الدم (انظر الجدول خفض التدريخي إلى جرعة بعتوسط ١٠٤٩ ± ١٨٠ . ، مجم/ كجم/ يوم ومستوى القاع لسيكلوسيورين في الدم بعتوسط ٥٠ ± ٢٨ نانوجرام/

	(بخصوص المستويات المُقاسة في الدم، انظر "الفاعلية الإكلينيكية")
العلاج بسيرتيكان.	إذا أدى خفض التعرُّض لسيكلوسبورين إلى علامات رفض الزرع، يجب أن يُعاد النظر في استمرار

من العلاج طويل الأخل (أي الكثّر من ١٢ شير أ)، هناك تبيانات مُحدّوبة بشان حرعات سير تبكان مع مستوينات القاع لسبكاوسيو رين (C).

رستهر 1–۵	1-F	السهرا	السهرا		ر العضو المزروع في المرضى البالغين ذوى المخاطرة المناعبة المنخفضة إلى المتوسطة الذين تلقوا زرع
0V0	۲۱	Yo\o.	YoY	سیکلوسبورین (C <sub>o</sub> ) (نانوجرام/ مللیلتر)	

م تُجِرُ مَراسات كاللهة على السنعبال سيرتيكان هي المرهى الفين لديهم مخاطرة مناهية عالية. المرهى المتلقون المؤرع الكابي تم مستعمال سيرتيكان بالتزامن مع أهد مشيطات كالسينيورين (CNI) لديلهم مخاطرة مناهية عالية . المرهى المتلقون المؤرع الكابي تم مستعمال سيرتيكان المتلقة على السنعيورين (CNI) المتلقة مخاطرة مناهية عالية المتلقة المتابعة عن المتلقة المتابعة المتلقة المتلقة المتابعة المتلقة المتابعة المتلقة المتلق

كان بالأشتراك مع جرعات كاملة من سيكلوسبورين. في الدراسة A2309، كان متوسط الجرعة الابتدائية من سيكلوسبورين ١

معايرة الجرعة بجب أن تكون مبنية على قياسات مستويات القاع (C) التي يتم العصول عليها بعد ٤-٥ أيام من تغيير الجرعة العدوى الغطيرة والعدوى الابتهازية

بيدروكسي تولوين بيوتيلي ((821)، ستيارات ماغنسيوم. لاكتوز مونوهيدرات، هيبروميلوز، كروسيوفيدون، لاكتوز لامائي، سيليكا ألتي طل عن. قاتوجرام/ ملليكتر، أو مستويك ، التي طل عن . ٣٠ تانوجرام/ ملليكتر.

على قدى ١٢ شهراً. غير أنّه لا توجد في الوقت الحالي سوي بيانات محدودة في مرهني زرع القلب الذين استعروا على هذا النظام العلاجي الشيع الكليرة

ظُرةً زائدة بُحدوث سُمية كلّوية. في هذه العّالات، يجبُّ أن يُعلَّد الْنظر في الاستمرار في استعمال سيرتيكان في ضوأ

ن قاتلاً. هذه الحالات من العوى، والتي تكون مرتبطة في كثير من الأحيان بالعي، الإجمالي الخامد للمناعة، يجب أن توضع في ويونيون من المربوب بعث موسوع المربوب ويونيونيوس ويونيوني ويونيونيون ويونيونيون ويونيونيون ويونيونيون ويونيونيو يُعدِّ أنوار المربونيون على المربون ويونيونيون ويونيونيون ويونيونيون ويونيونيون ويونيون ويونيون ويونيون ويونيون ويدني الأمار أن المربونيون ويونيون ويونيون

النسبة بين مخاطر وقوائد الاستمرار في استعمال سيرتبكان في المرضى الذين لديهم حالات شديدة ومستعمية من ارتفاع دهون الدم.

لرجوع إلى استعمال CNI. لم يتم تأكيد أمان وفاعلية التحويل من CNI إلى سيرتيكان في هؤلاء المرضى.

المُتَلَّقِينَ لَزَرَ عَ كُلُوي، وهي تميل لأن تكونَ أكثر شيوعاً في الرهي الذين لديهم مؤشِّر كتلة الجسم أعلى.

الاعتلال التحلطي في الأرعبة البرانيقة/ فرفرية قلة الصفيحات التحلطية/ المتلازمة البورييية الصحوبة باتحلال الدم

الاعتلال التجلُّطي في الأوعية الدقيقة/ فرفرية قلة الصَّفيَّحات التجلُّطية/ التَّلازُمة اليورينية المسحوبة بانحلال الدم.

شأته شأن سائر مثبطات mTon. فإن سيرتيكان قد يُضعف التثام الجروح، معا يؤدي إلى زيارة معدل حدوث مضاعفات عقب الزرع مثل تفو

لجروح، وتراكم السوائل، وتلوث الجروع، منا قد يتطلِّب المزيد من التدخَّل الجراحي. "القيلة الليمفاوية هي المساعفة الأكثر شيوعاً في المرضم

يزيد معدَّل حدوث الارتشاح التأموري والبلوري في المرضى المتلقين لزرع قلبي وهو يحدث أساساً خلال ٣٠ يوماً (أكثر من ٧٥٪ من الحالات).

اهيهم المسلخة السوري، والسوري، والسورية المرابع المسلخة المسل

المرضى الذين يستعملون سيرتيكان يجب مراقبتهم من جهة البيلة البروتينية.

(" حدث تأثير مرتبط بالجرعة أو معدل حدوث أعلى بدرجة يُعتد بها في المرضى الذين تلقوا ٢٠٠ مجم/ يوم).

شَائع جِداً: زيادة الدهون في الدم (الكولسترول والجلسريدات الثلاثية) (٢٣.٧/)، حدوث جديد لمرض السكر (١٠.٤٠/).

غير شَانَعَ: النَّهَابِ كُبدَى، اضطرابات كبدية، يرقان، خلل في اختبارات الوظيفة الكبدية (ارتفاع جاما GT، و ALT).

عزَّ بيلة بروَّتَينَيةً، قُصور كلوى أساساً عند الجمع بينه وبين الجرعة الكاملة من مثبط الكالسينيورين سيكلوسيورين.

بِ هَمِعِكَ النَّتَأُمِ الجِرَوعِ، وَيْمَةً وَعَلَيْتِهَ ` غالبًا هي اللسان والعنجرة وأساساً عند استعمال مثبطات ACE (انظر 'التحفيرات

الْذِكُورة في التقارير عن تجاوز الجرعة في البشر محدودة جداً؛ يوجد تقرير واحد عن تناول ١٠٥٠ مجم إيفروليماس على سبيل الخطأ

مَنا كانَ تُشاهَد في الدراسات الْمكرة، التي كان تُعظَيُّ قيها سيرتَمكان بالاشتراك مع حرعة كاملة من سيكلوسيور من فيما عدا ذلك

هإن نمط الاثار المناونة المذكور عاليه كأن معاثلاً تقريباً، بغض النظر عما إذا تم استعمال نظام الجرعة مم جرعة كاملة أو جرعة منخفضة

ي الرضي الذين يتلقون سيرتيكان. في معظم الحالات، زالت الحالة بعد وقف استعمال سيرتيكان و/أو إعطاء مركبات القلوكوكورتيكويد."

ي طفل ببلغ من العمر سنتين، غير أنه لم تُشأَقد أي آثار مناوئة. تم إعطاء جرعات تصل إلى ٢٥ مجم في مرهني زرع الأعضاء مع قدرة

بي المسران ( السياب المرار). للروليماس هو مثيط الانتشار الإشارة، وهو بزاول تأثيره الخامد للمناعة من خلال صد تكاثر الخلية T المنظّمة بواسطة الانتيجين، وبالتالم

اً النسيلي الموجَّه بواسطة الإنترلوكين الدّاس بالخلية T، مثل إنترلوكين-Y وإنترلوكين-١٥. يثبط إيفروليماس مسار الإشارة دا

فلايا والتي غوري عادةً إلى تكاثر الخلايا عند إثارتها من خلال ارتباط عوامل نفو الغلبة ٣ بمستقبلاتها. يوري منذ إيفر وليماس لهذه الإشارة

لتَّالى طإن أيطروُلينَاسَ لَهُ آلية مُطعولُ مُختَلَفةٌ عَنْ سيكلوسيورين. هي التماذج قبل الإكلينيكية من الزرع المثلي، كان الجمم بج

أصر تأثير إيطروليماس على الخلاياً T. فإن إيطروليماني يثُبط بصفة عامة التكاثر العتبد على عامل النمو للخلايا للنتجة للدم التعدد الدورية اللغار الله على المعادد المستعدد المستعدد المستعدد على عامل النمو للخلايا المنتجة للدم

فير المنتجة لُلامٌ مثلُ الخلايا الوعائية العضلية الملباء. التكاثر المعتمد على عامل النبو للخلاياً الوعائية العضلية الملباء، والذي يُحفّز

بـ FRAP وبالتالي يعوق وظيفته. FRAP هو بروتين تنظيمي أساسي يتحكم في أيض الخلية ونموها وتكاثرها؛ وبالتالي فإن تعطيل

رسات من المستومين المستوم

غير شَائع: قصّور الغدد التناسطية الذكرية (نقص التستوستيرون، زيادة FSH و LH).

شَائِعَ: قَيِلة لَيمقاوية (في حالات زرع الكلي)، انصمام تجلطي وريدي، جلطة في العضو الزروع.

أنتقص أرقاط فاستنكك بجرعك ثابتة فالامحم ببعب الاشتباك معجرعات قباس قامت سكاس ببينا فاشكار مستجرأت يق

ي تنكست وبدات هـ . واستخر من الحملة ٢ عن أن 9 كلية حديدة (B201) أو B251) ثر استعمال والكند تذكرت بند ال VAINET

فَأَدُ الْعَقْبِ الذِي وَعَرَاهِ النَّفِاقِ، أَوْ فَقِدَادَ الْتَابِعَةُ) عِند أَ شِينَ ، وقَلَدَادَ الْعَقِي الذِّي وَرَأُو الوقاقُ أَوْ فَقَدَادَ الْتَابِعَةُ عِنْد أَذْ شَينَ ، وقَلْدَادَ الْعَقِي الذِّي وَعَرَاهُ الْفِقَادِ أَلْقَادِدَ الْتَابِعَةُ عِنْد أَذْ سُولُ مِنْ وَقَلْدَادِ الْعَقِي الذَّانِ وَهِي الْمُ

Transfer of the MMF calls and and a second calls all cales and a 244 of the calls are the calls at 244 of the calls are the call are the calls are the calls are the call are the call are the call are the call are the calls are the call are the c

لجدول 1: الدراسة A2309: مستوى القاع المستهدّف لسيكلوسبورين C (نانوجرام/ ملليلتر)

لجدول f: الدراسة A2309: مستويات القاع المُقاسة لسيكلوسبورين وإيفروليماس (نانوجرام/ ملليلثر)

سيت كان عدم الدين في HMF هذه التحليب في الدياسة BDD كان معرا تحريث البغض الحار الذكر بياسطة الخزمة عن كشمير

°. 77٪ في المحموعات التي تلفت سيرتيكان °، ١ مجم/ يوم والتي تلفت MMF، على الترتيب. في الدراسة B251، كان معدل الحدوث

أمجم/ يوم لمدة ١٢ شَهراً. وقد تم إعطاء سيرتيكان إما بالأشتراكِ مع سيكِلوسبورين بُجرعة منخفضة أو مع نظام فياسي

بايكوفينولات (MPA) + سيكلوسبورينُ. وقد تلقيّ جميعَ المرضى علاجاً تحريضياً باستَخدامَ باسيليكسيماب قبل الّزرع وفي اليّر

الشهرا الشهرات 1–۴ الشهران 2–6 الشهور 1–7

جموعة سيرتبكان ١٠.-٠، ١٥.-١٠ م٠-.١ ٢٠-.٥

رد.-۱.. ۲۰.-۱.. ۲۰.-۱.. MPA مجموعة

7 7 + 0 7

تُ بَقَعَة الانتهاء الابتدائية للفَاعَلَيَّة هي المتغير المركبّ لفشل العَلاّج (الرّفض الحادُ المؤكد بواسطة الفرّعة، أو فظداّن العضو المزروع. أو

(-7, 7, 7, 8, 7) (-1, 7, 7, A)

لهم هي المتوسط ± الانحراف المعياري للقيم المقاسة حيث C = مستوى القاع، C = القيمة بعد ساعتين من إعطاء الجرعة.

لجدول ٣: الدراسة A2309: نقاط الانتهاء الركبة والفردية الخاصة بالفاعلية عند ٦ شهور و ١٢ شهراً (معدل الحدوث في الفئة TTT)

0P/ ± F. / Y3A ± 7/3 P77 ± .7/ 37P ± A73

(\tau) f1,F (\tau) A,A (\tau) f2,F (\tau)

۱۱٫۶ (۲.) ۱۲٫۷ (۲۸) ۱۲٫۷ (۱۲۸) البوم ٤ البوم ٤

وك بنيناً كائنات المعاتبة في مناتبها المحتملة المحتملة الكرية الكرية الكرية في العاملة الأنهاء الكري بالكرية الكرية الكري

غُير شائع: أنْحلال الدم، نقص جميع خلايا الدم\*\*

نادراً: التهاب وعائى نأقض لخلابا الدم البيضاء "".

نادراً: داء بروتيني في الحويصلات الهوائية.

اضطرابات الحلد والأنسحة تحت الحلدية

غىر ش*ائح:* طفح.

اضطرابات فبكلبة عضلية

غير شائع: ألم في العضلات.

انع: خلل في وظيفة الانتصاب.

شائع جداً: ارتضاح تأموري (في حالات زرع الظلب) (٢٠٤٤٪\*).

شائع جداً: ارتشاح بلوري (في حالات زرع القلب) (٢٨/٠٠).

شائع: حب الشباب، مضاعفات في جرح العملية الجراحية.

رقية (انقل المخماص/ الأثان)

معبوب على التحص الحاد للواء. يجب اتخاذ الإجراءات الداعمة العامة في جميع حالات تجاوز الجرعة.

ليماس وسيكلوسبورين أكثر فعالية من استعمال أي منهما على حدة.

شائعٌ: إسهال، غَنْيانٌ، لقيء، الْتهاب البنكرياس، التهاب الغم/ تقرح الغم.

غير شَّانُع: نَخْرَ فَي النبيبات الكُلُّوية (في حالات الزَّرْعَ الكُلُويُّ)، التَّهاب حوض الكَلية.

اضطرابات في الغدد الصماء

الهبط ابات الأبض والتغذية

قد توبيُّ خَامِداتِ اللناعة الى اعاقة الإستجابة للقاحات، وبالتالي فإن التطعيم قد يكون أقل فاعلية أثناء استعمال سيرتبكان. يحب تجنب

And the state of the

التخلص منها بواسطة هذه الإنزيمات. لذلك يجب توخي العذر عند إعطاء إيغروليماس بالتزامن مع ركائز CYPTAE و CYPYD التي لها ناقد

هُنْبِطُ جَرْعة آينلروليماس إذاً تم تغيير `جُرْعة سيكُلُوسيَّوْرين (انظر `**مُراقبة الأنوية الفلاجية**'). إذا تم استعمال سيكلوسيورين

مستحلِّ دقيق بالاشتراك مع سيرتيكان، قد يلزم خفض الجرعة قليلاً (٩-٣٠/) لتحقيق مستويات القاع الموضى بها من سيكلوسبورين (٢

أنو والمستاتين (أحد وكائز CYPTAE) و برافاستاتين (أحد وكائز Ppp) في الأشخاص الأصحاء، لم بوائر اعطاء حرعة مطروة من سيوتد

HMG-CoA ريداكتيز في البلازما بدرجة يُعتد بها إكلينيكياً. غَيرُ أن هَذَه النتائج لا يَكن استكمالها بالاستفراء لتشمل المُثبطات الاذ لانند HMG-CoA دراكت دراكت :

التطعمات: قد تؤدى خامدات المناعة إلى إعاقة الاستجابة للقاحات، وبالتالي فإن التطعيم قد يكون أقل فاعلية أثناء استعمال سيرتيكان

الحوامل ما لم تكن الغائدة المتوقعة تفوق المخاطرة الكامنة على الجنبي. بجب التنبيه على النساء القادرات على الإنجاب بأن يستخدمن وسيا

عرف ما إذا كان إيفروليماس يُفرز في لين الثدي. غير أنه في الدراسات على الحيوانات وُجد أن إيفروليماس و/أو متيضاته ينفذ بسهولة

عنَّ استعمال سيرتيكان في النساء الحوامل. أظهرت الدراسات في الحيوانات حدوث أثار سُعية تناسلية، تشمل السُعي

المناوئة المذكورة أدناه مشتقة من تحليل معدلات الحدوث على مدى ١٢ شهراً للأحداث الواردة في التقارير في التجا

ِ القياسي البنتي على CNI غير سيرتيكان. - أسات تماهد إذها في إجمالي ٢٤٩٧ مثلق لزرع كلوي جديد وثلاث دراسات تم إجراؤها في إجمالي ١٥٣١ مثا

، تعت دراسة سيّرتيكان بّالاشْتراْك مع تأكروليماس في دراسة تضعنت ٧١٩ مثلق لزرع كبدي جديد (فئات ITT، اذ

والمنافزة والأوالا والمنافزة والمنافزة والمنافزة والمنافزة والمنافزة والمنافرة والمنافزة والمنافزة والمنافزة والمنطق

الأساكن التي يُذكر قُبِها غير ذلك، فإن تُمطُ الآثارُ النَّاوِيَّةُ مُتسقَ عبرٌ جُميع دواعي الاستعمال الخاصة بزرع الأعضاء. وقد تم تجميع الآثار

، المتعددة المراكز، العضوائية التوزيع، التي تم فيها بحث آعطاً، سيرتيكان بالاشتراك مع مَّشِطات كالسَّينيورين رويدات في المرشى المتلقين لزرع أعضاء. وقد تضمنت جميع الدراسات باستثناء دراستين (في المرشى المتلقين لزرع

علاجية شيقة. جُميع دراسات التّأثر في الجسم الحيّ تمّ إجرازها بدون إعطاء متزامن لسيكلوسيورين.

بجب تجنب استعمالُ اللقاحات الحية (أنظر "التحفيرات والاحتياطات").

مونة لمنع الحمل أثناء استعمال سيرتيكان ولدة ٨ أسابيع بعد انتهاء العلاج.

إلى لبن الجردان المرضعة. لذلك يجب على النساء اللاتي يستعملُن سيرتيكان أن يعتنعن عن الإرضاع.

ب حير مرحة سيكلوسيورين بقور الإمكان في مرضى الزرع القلبي الذين ليبهم خلل في الوظيفة الكلوبة، 

زرع القلب: مستويات القاع الموصّى بها من سيكلوسبورين في المرضى الذين يستعملون سيرتيكان

ة الأثارية /العلاجيّة: يجب أن تُجزي مراّلتِه أَ وتتينية للمستديات العلاجية من أيطروليمأس في الدَّم. اظهرت تحاليل التعرّض- اللاعلية 👚 يُكَظّر التَّمريضَ بالطِيليّيوكين النّاعُيّ الفساء اللّذلايا الليمطاوية 🕆 عندًا الاستعمال المتزامن للنظام العلاجي سيرتيكان/ سيكلوسيورين/ Apply Marker French (Control of the Control of the

ا التعدار المواقع الم

أيلة في الرقص الذين ليهم صفائية إلين يعانون عن مشكل ورثية عبين على فيلسي متثاليج أستويك اللغاع نقراً البري يتلقن علاجة بالعدي بالجوائيم المستويك اللغاع المتعان من مشكل ورثية عبين على فيلسي متثالي الماليكور أو المتعان المت

في مرَّهني زَرَع الْأعضاء، قد يؤدي استعمال سيرتيكان بالتزامن مع سيكلوسبورين في شكل مستحلِّب دقيق أو تاكروليماس إلى زيادة لِسَترولُ والجلسريدات الثَّارِثُيثُ في المملُ منا قُد يتطَّلُ علَاجاً. يجِّب مُراقِبة الرَّضِي الَّذِين يَتلقون سيرتيكان من جهة أرتفاع الدُهونُ في

(بخصوص المستويات اللَّقاسة في الدم، انظر "الفاعلية الإكلينيكية")

بناء على المستويات في الدم، والقدرة على التحمل، والعالة الإكلينيكية الفردية، والتغيرات في الأورية المرافقة. يتم تعربل في المنطقة بتم تعربل في المنطقة على التعرب المنطقة المنطقة على التعرب المنطقة المنطقة على المنطقة المنط

المرضى الذين يتلقون مشطات HMG-CoA ويواكتيز و/أو فيبوات يحي مراقبتهم من جهة حدوث انجلال العضل الخطط والإثار المناوثة

مراكيه. المنطقة المنط

. أُسَة لذرَّ والكند، لم يثنِّت أن استعمال سير تبكانَ بالإشتراك مرتَّعرضُ متَخْفُضُ لتاكُر ولنَّماس بَدِين البرتدهُ و` الوقيفة الكلوبة.

وَيْضَيْ بِعِوالَيْنَا الطَّيَاتِ الطَّيَّةِ الطَّيْنِةِ بَسِيَّةِ الطَّرِي عَنْدُ السَّتَحَسُّ التَّوْالَيِّ السَّتَحَسُّراتُ الوائيةَ الأفرى 🛒 لِثَّرِيْتِ فروت، وعميد العربية فروت، على نشاط سيتوكروم، ١٩٥٥ و 🎖 ويالتالي يجب تجنب. التريُّون أن لها تأثيراً هنارًا على الوظيفة الكلوبة.

في التجارب الإكلينيكية، تم إعطاء سيرتيكان بالتزامن مع سيكلوسبورين في شكل مستحلّب دقيق، أو مع تاكروليماس، وباسيليكسيم

برة . وإذا أن الأدر بتم عليهم المستورة المستورة

لدوائي الذائد للمناعة، لاسيما خلص جرعة سيكلوسيورين، في الرهي الذين لديهم ارتفاع في مستويات الكرياتينين في المسل.

نُتُ بالأرتباطُ باستعمال سيرتبكان مع سيكلوسبورين في المرضى المتلقين لزرع كلوي جديد زيادة في البيلة البروتينية. تزيد المخاطرة

ي*نسى السود*: كان معدل حدوث نوبات الرفض الحاد المؤكد بواسطة الغزعة أعلى في مرضى زرع الكلي من السود عنه في المرضى من غير

لأطفال والمراهقين: لا توجد بيانات كافية عن استعمال سيرتيكان في الأطفال والمراهقين بما يؤيد استعماله في المرضى في هذه الفئة العمرية

ي. والكورتيكوستيرويدات. لم تُجر بعد أيحاث كالله على استعمال سيرتيكان بالاشتراك مع أدوية خامدة للمناعة غير تلك الذكورة عاليه.

السنون (١٥٥ سنة): الغبرة الإكلينيكية محدودة في المرضى ١٥٥ سنة من العمر. غير أنه لا توجد فروق واضحة في الحرائك الدوائية

زرع الكلي: نطاق مستوى القاع الموصَى به من سيكلوسبورين في الدم في المرضى الذين يستعملون سيرتيكان

0.-40 \..-0. \0.-40 \..-\..

الشما الشماد الشمواد المدال المد

الأخرى المكنة، كما هو مذكور في نشرة المعلومات الخاصة بالسندخسرات المعنية (انظر "القافرات").

ير حالات الزّرع الكلوي والقلبي، يؤدي سيرتيكان بالإشتراك مع حرعة كاملة من سيكلوسيورين الى زياية مخاطرة خلل الوظيفة الكلوية. يلزم

هيّ مرهى الزرع الكُلُويّ الدُّين يَتغّرهونُ لبيلة بروتينية طغيفة أثناء العلاج الاستمراري الخامد للمناعة بعثبطات كالسينبورين (CNIs) وراد تقارير عن تصور البيلة البروتينية عندما تراستيدال XIV بسيرتيكان وقد كان لالك فابلاً للعكس عند وقف استعمال سيرتيكان ولد كان لالع المنطقة المستوعيكان ولد كان لالتعالم المستوعيكان ولد كان لالتعالم عند وقف استعمال سيرتيكان ولد كان لا التعالم المستوعيكان ولد كان لا التعالم الت

الإكلينيكية التشقة بالشرة مع الزرع الطاقي، في جميع واعلى المسعيدة النوصي إلا عطوا قد تقدير وبعد معتمدة . والريكية من الريكية للذول الكرافي بما يؤدي إلى طقوان الزرج أساسة غير شرفاقة (رزع أشساسة غير الريكية من المؤدي المنافئي إلى المؤدن الزرج أساسة غير أول الريكية منافظة المنافقة منافقة عدون خطفة في الشريان الكافئي أم الوريد الكافؤي بما يؤدي إلى طقوان الزرج أساسة غير أول ال. ٢٠ يوماً بعد

من حيث ABO. وقد تم أعتبار المخاطرة المناعية طفيفة إلى متوسطة في المرضى ألذين لم يتم استبعادهم طبقاً لهذه المعايير.

أورنظر "الهرائك الهوائية"). في الولت التألي، لا توجد أسرى بيانات محدودة عن الأصال والقاعلية"بنا لا يستى بإعطا، توصيات خاسة " خطة التحديض بالجانوبيولين النامي الطفال الليمغاوية " عند استعمال الأوراء في حالات الزرع القلب

قل دُم خَاصَ بِالنَبِرِعِ. في تَجارِب زُرعِ القلبِ، ثَم استبعاد المرضى الذِينَ لديهم الجسم المُساد التقاعلي الجماعي (RA)

ارتباطها باستخدام مستحضر دوائي يعيثه . يجي مراقبة الرضي بعطة دورية من بهة الأورام الجلاية، مع توميتهم بان يتجنبوا من مراقبة الرضي بعطة دورية من بهة الأورام الجلاية، مع توميتهم بان يتجنبوا من مراقبة الرضي بعد الاستخدام الاحتياطات).

مده في الدفايين ( VII) و در الفريد الدين المراقبة الرضي بعد المراقبة المراقب التعرض للضوء فوق البنفسجي (UV) وهنوء الشمس، وأن يحرصوا على الوقاية الجيدة من الشمس.

المنطقة المنطقة المنطقة الموضىية وتنظيل مفاطرة الشبة الكارية (انظر القحقورة على الداخلة والمنطقة الشبة الكارية (انظر القحقورة على منطقة منطقة منطقة الشبة الكارية (انظر القحقورة الكارية المنطقة منطقة منطقة المنطقة المنطقة

غبو في وقت سابق، أو إذا كانوا قد تلقوا زر ع أعضاء غير متوافقة من حيث ABO. وقد تم أعتبار المخاطرة المناعبة طفيفة إلى متوسطة في لى ثلثي الجرعة المعتادة في الرحمي الذين لديم مصلح كبري متيسط الرحمي و مسيد (nano-ruy) بهم مصل الجرعة إلى المرضى الذين لم ينتم استبحارهم طبقا الهذه العلم المساورة (hild-Poph). يتم خلص الجرعة المعتادة في الرحمي الذين لم ينتم السناسية المعتادة المعتادة في المساورة ا

ا زَرعاً كبدياً. لا ينبغي استعمال سيرتيكان قبل مرور ٣٠ يوماً على الزرع، ويجب أن يتم ذلك بالتزامن مع خلص جرعة تأكروليماس.

: الجرعة الابتدائية الموضى بها هي ١٠٠ مجم مرتبن يومياً ولا ينبغي إعطاؤها قبل مرور ٣٠ يوماً على الزرع، مع استهداف مستوى

نضعاب الكلوى: لا يلزم تعديل الجرعة (انظر "الحرائك الدوائية").

والاعتباطاني أم ترين مراجع في المراجع في ال

بِكَانَ فَي شَكَلُ اثْرَامِن قَابِلَةَ لَلْانتَشَارِ (انظر "تَعلَيْماتُ خاصَّةُ بِالاَستَعمالُ والتَداولُ").

میروپان مراس هیدروکسی تولوین بیوتیلی (E321)، ستیارات ماغنسیوم، لاکتوز مونوهیدرات، هیبرومیلوز، کروسیوفیدون، لاکتوز لامائی.

غير أنه توجد معلومات محدودة في مرضى زرع الكلي من الأطفال (أنظر الحرائك العوائية ).

كندت (انظر "الجرعة/طريقة الاستعمال). الشهرا الشهران (C.) (انتوجرام/ ملللة)

سية، ريترنظير) والموهات القرية الإنبي (CPA) أوشل ريفاييسيية وريفليييتيّ) ما يواكن اللارة تقريق القلاق المرافق المسلم المسلم والمسلم المسلم ال

- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرَضك للخطر.

- الطبيب والصيدلي هما الغبيران بالدواء وبنفعه وضرره

- لا تقطع من تلقاء تُفسك مدة العلاج المددة لك.

ى الدراسات على الحيوانات، أبدى إيفروليماس قدرة منخفضة على التسبب في السُّعية الحادة. عقب جرعات مفردة بالغم ٢٠٠٠ مجم/

ساسية المستورفة هي الأحورة التناسلية للزكر والأنش (هيور أناسي الغمنية، نقص العرب النوي في البريخ، وهيور الرحم) في

كوكساكي هَي البلازما والقلُّبُ هَي القرول، والعدرِّي الطَّعيلية بالأكريات هي القناة الهضمية للخنازير الصُّعروبة، والأفات البلدية هي

لم توجد أعضاً، جديدة مُستهذفة في الجرذان أو القرود، باستثناء النزف والتهاب الشرابين، الذي حدث في مُختلف الأعضاء في القرود. تم

لم تتأثر الفصوبة في إناث الجردان، غير أنه وُجد أن إيفروليماس ينقذ عبر المشيعة ويُحدث سُبية في الجنين. في الجرذان، أدى

إيطروليماس إلى سُمِيةَ المُضغة/ سُمِية الجنبن عند مستويات من التعرُّض الجهازي أقل من نطاق التعرُّض العلاَّجي. وقد ظهر ذلك في شكل

تَقْوِقَ الْأَجِنَةُ وَتَقَمَى أُورَانِها. وقد ارتقع معدل حدوث التغيرات والتشوهات الهيِّكلية عند ٣. ، و ٩. ، مجم/ كجِّم (القص المشقوقّ). في

ند إعطاء سيكلوسبوريز في شكل مستحلِّب دقيق بواسطة أنبوب أنفى معدي، يجب إعطاؤه قبل سيرتيكان. لا ينبغي مزج

بلِّع القرام سيرتيكان صحيحة مع كوب من الماء، ولا ينبغي سحقها قبل الاستعمال. للمرضى غير القادرين على بلع الاقراص صحيحة

يتم تدويره برفق قبل الشُّوب" عقب الإعطاء، يجبُّ شطف الكُوب فوراً بكمية إضافية ٥٠ ملَّلِيلتر من الماء ويتم تناول كل هذه الكميا

الإعظاء بواسطة أنبوب أنقى معيى: هم الأقراص القابلة للإنتشار في كأس بالاستبكية صغيرة تحتوي على ١٠ ملليلتر ماء ويتم تدويرها

برُفق لدة "٩٠ ثانية لتشتيت الاقرآس. يتم سحب السائل المتويّ على الدوّاء المشتّ في سُرّنجة ويتّم حقته ببطء (خلال "٤ ثأنية) في

أتبوب أنفى معدى. اشطف الكاس (والسرنجة) ثلاث مرات بـ ٥ مللَّيلتر ما، واحقن هذا السَّائل في الأنبوب. اشطف الأنبوب بـ ١٠ ملليلتر

تُحفظ الأبوعة بعبداً عن متناول أبدى الأطفال

الإعطاء بالقم بواسطة سرنجة ١٠ مالدلتر: هم الأقراص القابلة للإنتشار في سرنجة ١٠ مللبلتر . أهيف الماء حتى العلامة ٥ مللبلتر ور

دراسات السُّبِةَ الجِينَية الْخَطُيةِ لنظاه الانتَّقاء الهامة الخاصة بالسُّمية الجِينية، لم تُظهر أي دليل على وجود نشاط مكسَّو للصبخيات أو

مطفر. عند إعطاء إيفروليماس للفئران والجردان لمدة تصل إلى سنتين لم يكشف ذلك عن أيَّ قدرة مسببة للأورام.

- جرحت ، مجم مندر. وقد الميزات مع الجرعات ٥ مجم/ كجم، مما أدى إلى تقمن الخصوبة في الذكور. وقد وُجِد دليل على دها، ومستويات التستوستيرون في البلازما، مع الجرعات ٥ مجم/ كجم، مما أدى إلى تقمن الخصوبة في الذكور. وقد وُجِد دليل على لبلة للمكس عقب وقف إعطاء الله مة.

تم تَقْيِيم نمط الأمَّان قَبِل الإكلينيِّكي لِآيفروليماس في الفَنْران، والجردان، والخنازير المنفروية، والقرود، والأران. وقد وُجد أن الأعضاء

القرود والمحرذان وفي العرزان فقعل الرئتان (زيارة عدو الفلايا البلغيث في الموريسلات اليوائية والعيثان وعتايات في خطور زالعرسة

(تقاتم الألمات الوجودة مسبقاً). كان التعرض في الجردان أقل من التعرض مع الجرعات العلاجية. وقد بدأ أن إيغروليماس يؤدي إلى التفاقم التفاقل للأمراض الوجودة مسبقاً (الالتهاب المزمن لعضلة القلب في الجرذان، والعدوي بقيرو،

ناتوجرام/ سلليقترا في جميع النظام الونسية في فرع سيرتيكان + ينخفف ي و 100 الإبدروليداس بنسبية ١٠٪ و ٢١٪ على الترتيب، عندما يتم تناول اللرس مع وجبة غنية بالدهون. لتظليل التفاوت. كجم إحد الاختيال، لم تشافق أي حالات تفوق أو شمية شديدة في الملذران أو الميردان.

ية كون التن من النبطة، بالتناط الله العكون العلقي المؤركيلي هر العكون الوائدين الساب الساب المساب المساب العلم الإنجاع المساب المساب العلم الإنجاع المساب الساب العالمية المساب الساب العالمية المساب الساب العالمية المساب العالمية العالمية المساب العالمية العالمية

عُبُ إَعْلَا، جرعة ماردة من إيلزوليمياس الوسرم بالإشعاع في مرضى زرع الاعشاء الذين يتلفون سيكلوسيورين وُيد معظم النشاط

راجمه بعد الخاص بطريقة خطية مع من المريض ( الرابي ١٦ سنة)، ومسلمة سطح الجسم (١٤٠٠-١٠٠٠ م) ووزن السينية بريط لقدة ، النابية من تنتقدت الأقراص المسيكنية من سيرتيكال بيكن ان تتثمتن في سيزية ، السيليلز هي ١٠٠٥

طَلْيَلْتَرْ، وَهُو سَلَّلِلْ لَا يَحِدُثْ فَي ٱلْبِالْقِينَ الْلِينَ يِتِطْلُونَ ٥٠٠٤، مجاً مرتين يِوبياً، وكانت مُسْتَويْتُ اللَّاعِ (٤) عند حَالةُ الْتَبِاتِ ءَ.ءً الْعَمِين اللهِ عَلَيْتِ المَامِين وَمِيااً، وكانت مُسْتَوِيْتُ اللَّاعِ (٤) عند حَالةُ النَّامِ (٤) عند حَالةُ النَّبِاتِ عَلَيْتِ مِن الاستناف النَّمِ اللهِ اللهِ المُعَالِق المُعَالِق اللهِ عَلَيْتُ مِنْ اللهِ اللهِ عَلَيْتُ مِنْ اللهِ ال

منف من المنطق الكيدي الشيخ الكيدي الشدة كم على مقيدًا من متوسط (Child-Pugh). كان متوسط XLC أعلى بقدار 7.7 منطق في ميوته الأصلية، بعيدًا عن الضوء والرطوية. يُحقظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٢٠٥٠.

النقلاق بين التعرض والاستجابة، كان متوسط مستوى القاع المستهدف الإطروليداس (C) خلال أول ٦ شهور بعد الزرع مرتبطاً بعدل الخرى من ألّاء، يجبّ ربط الانبوبّ الأنطي المعني لمدة ،؟ مثيلة على الأقل بعد إعطاء سيرتبكان. "

مستوى القاع في الدم (نانوجرام/ ملليلتر) ≤ ٢.٤ ، ٢٠٥٠،٤ ، ١٥-٧.٥ ٨.٠-.١٥ نوفارتسْ فارسًا السويسْريَّ إنكوربوريتد، بيرن، سويسرا

رف أنت خريم بحرر لثال هر ستير أثياب حرقة الكارية

المستحضرين الدوائيين معاً.

أحجأم العبوات مختصة بالبلد.

نوفارتس فارماً. شُركة مساهمة. بازل سويسرا

، المتعاط*ات خاصة بالتخزين* 

الأرانب، شوهدت سُمية في الأجنة في شكل زيادة معدل حدوث الارتشافات المتأخرة.

يتوآفر سيرتبكان في شكل أقراص قابلة للانتشار، ويتم استَعمالها كما يلي:

القم. يجب شُوب كُمية إضافية ١٠ إلى ١٠٠ ملليلتر من الماء أو العصير المخفف.

ي مي مرح سبوب . ل ١٤). وكانت النتائج الإشعامي (٨٨٠) في البراز، وتم إخراج كمية مَعْيَرة فلط (٥٪) في البول. آم يتم اكتشاف الدواء الأصلي في البول أو في البراز.

مستحلِّب بقيق. يتم بلوغ حالة الثبات في ليوم ٤، وَتَكُونَ السَنويات في الدم أعلَى ٢ ألي ٢ أَضَعَافُ عَنَها بعر العِرْعة الأرأيّ... تحديث \_ تعر ساعة واحدة الرساعتين من تناول الصرعة، عند ٧٥ . تحر مرتين برساً، ببلغ \_ 6 هر التوسط ١/١ ±٢. و ١

للبلة "رويطغ AUC قي التأسط ٢٠ ± ٧٧ تَانوجراً × «سأعات) مللبلة . عند ٧٥ أ. مُحمّ ما تُونْ تُقمِياً تُتلغ السريات السابلة للحرعا

سرب الربية على مرضى بمانون من الفضف الكبدى الطفيف (الفئة A على مقياس Child-Pugh)، كان متوسط AUC لإيفر وليماس

ة مرهبي بعانون من الضعف الكندي التوسيط (الفتة B على مقياس Child-Pugh)، كان متوسيط AUC أعلى بمقيار ٢٠١ هيعف و ٣٠

سُعف الكبدى المتوسط إلى الشديد (الفئة B أو C على مقياس Child-Pugh)، يجب خفض الجرعة إلى حوالي نصف الجرعة المعتادة. تت

يم (٧٧-١٧) وكان CL/F عند حالة الثنات ٢٠٠٤ . . ٢ لت / ساعة/ م' وكان العب النصف للامل أح ٢٠ ± ١٨ ساعة. تلف إحبال

ي*سى السنون:* من المقدر حدوث انخفاض محدود في تصفية إيفروليماس المُعطَى بالقم بنسبة ٢٣. ،/ في السنة في البالغين (١٦-،/

الأصل العراني: بناء على التحليل الفثوي للحرائك الدوائية، تبلغ تصفية الدواء المُعطَّى بالقم (CL/F) في المتوسط ٢٠٪ في المرضى السود

مستوى القاع في الدم (نانوجرام/ طليلتر) ≤٣٠٥ ٣٠٥، ٢٠٣٠، ٢٠٠٤ ٢٠.٢-٢١، ٢١.٠٠٠

, تعوذج لزرع الكُلى قَيَّ القرود من نوع السينومولجاس، حدث الرفض خلال ٤-٨ أيام في الحيوانِات التي لم تتلق العلاج. مع إعطا

نروليماس، أصبح من ألمكن تأجيل الرفض حتى اليوم ٢٧ (وسيط المدة)؛ وكان النطاق ٨-٩١ يوما. مع الجرعة الأعلى ١٠٥ مجم/ كِجم،

نقص المطيحات (۱۰۰۰×۱۰۰/ لتر) ۱۰٪ ۱۰٪ ۴٪ ۱۰٪

نقص خلابا الدم المتعادلة (< ١,٧٥ × ٧١. ٧٠) عع/:

أعلى بمقدار ٢٠,١ هنعف عنه في الرهبي الذين لديهم الوظيفة الكبدية طبيعية. في مجموعتين تبت براستهما بصفة مستقلة تتكونان مر

هي مرهني الضعف الكبدي الطليف (الفنة A على مقياًس Ghild-Pugh)، يجب خلاص الجرعة إلى حوالي ذُلتي الجرعة المعتارة. في مره

//نسعف /الكلوين لم يؤثر الضعف الكلوي عقب زرع الأعضاء (نطاق على ١٠٠-١٠) ملليلتر/ بقيقة) على الحرائك الدوائية لإيفروليماس.

۱۱ طَفَلاُ مريضاً لديهم زرّع كلبي جديد (١ الى ١٦ سنة) الراس سيرتيكان القابلة الزنتشار بجرعة ٨٠. مُجم/م (بحد انصى ٪ ٢ مجمّ) مرتبي بومياً مع سيكلوسيورين في شكل مستحل بقيق. مع هذه العرعات، كان ALC الخاص بإيلووليناس ٧٧ ± ٢٧ انارجرام × ساعات/

- في الدم (Cm) في المتوسّط ٢٠١ : 1. ثانوجرام/ طليلتر. يظل التعرض لإيفروليماس ثابتاً في السنة الأرقى بعد الزرع. هناك ارتباً ما أمس بعد . كذب AIC منذارج معلم الادت أما بعد ٨٠ . م. ٩٤ . م. ذاء على القدر الهذبي الحيانات الدائرة قد أنه التصادرة ع

رييس و مسيعي من روز حيده و مروزي المواقع المرودي و الوطاق الخيام و المواقع ال

± ۱٫۷ نانوحرام/ مللبلتر .

الخلو من الرفض

الخلو من الرفض

نقص الصفيحات (< ٢٥×، ١٠/ لتر )

لم يوجد فارق يُعتد به إحصائياً بين النوعين من العلاج.

سنة من العمر). لا يلزم تعديل الجرعة.

لمراسقة 1922/18 للقارنة بين المجموعات العلاجية لمعلات حدوث نقاطا الانتهام الابتدائية الخاصة بالقاعلية طبقاً لكابلان الأوائبة متضافه 1923/18 للقارنة بين المجموعات العلاجية لمعدلات حدوث نقاط الانتهام الابتدائية الخاصة بالقاعلية طبقاً لكابلان

مستويات إيطروليماس المستهذفة في الدم ٣-٨ نانوجرام/ طليلتر في فرع سيرتبكان + جرعة منخفضة من تاكروليماس. كان متوسط تأثير الطعام

القيمة P لاختبار X لاختبار عدم الدونية (هامش عدم الدونية = ٢١٪) خامن بالاختبار أحادي الجانب وتعت مقارنته بمستوى

عدد = ۲٤٥ عدد = ۲٤٥

التتابعة منَّ جهة "قلقُون العَشُو الزروع"، أو الوفاة، أو فقدان التتابعة" بنت المريض الذي لا ينتوفى، ولا يحدث لديه زرع الكبد أ و مر الذي كان أنف بعد التناصل معه سابقًا للحد الأنث النافذة زبارة الشد ١٧٠.

٣ (١.٢) غير محددة

غير محددة

أَصَلَّ النَّقَةُ النَّقِيقُ وَأَعْتَيْارُ قَيِشُرُ النِقَيِقُ أَيْهِ الجَانِينُ لُهُوْا التَّعَيِّرُ لَلْمَتعِيْرُ اللَّهِ عَنْ المَاعِيْرُ الوَّافِيةِ وَأَعْتَيَارُ فَيَشُرُ النِقَةِ لَيْفِي الْجَانِينُ لَهُوْا التَّعَيِّرُ لَلْمَتعِيْرُ اللَّهِ عَلَيْهِ اللَّهِ اللَّهُ اللَّهِ الْعَلِيلُ اللَّهِ الللَّهِ اللَّهِ اللَّهِ اللَّهِ اللَّهِ اللَّهِ الللَّهِي الْمِنْ الْمِلْمِلْمِلْمِ اللَّهِ الْمِلْمِ الللِّهِ الللِّ

المقارنة بين الجموعات العلاجية من حيث التعريض ( CGFR (MIRRA) منذ التوزيم العشوائي (البوم نقص الصفيحات (≤ ٧٠×.١/ لتر) ٢٥٪ ٢١٪ ١٨٪ ١٨٪

الجدول 11: الدراسة 11234؛ للقارنة بين المجموعات العلاجية العدلات حدوث نقاط الانتهاء الثانوية الخاصة بالفاعلية طبقاً لكابلان

· AR = الرفض العاد؛ BPAR = الرفض العاد المؤكد بواسطة الفزعة: tBPAR = الرفض العاد المؤكد بواسطة الفزعة الذي يتلقى علاجاً. يتم

. ٢) حتى الشهر ٢٠ للفتة TTT، ونتج عنها فارق محلًا في GFR بيلغ في متوسطه ٨٠٠، ملليلتر/ ١٠٧ م بين فرع سيرتيكان (EVR) + تاكروليباس (TAC) بحرجة متخلفة وقرع العلام بتاكروليباس بطريد (p ١٠٠... ١٠٠ /٧٠ : ٢٠ ١/ عيد ١٠ شيرا.

من الإمطة 7 للزرع الكبيني في البالغين (1920) ترابطة تعولى منخفض من تلكووليماس وسيوتيكان . . وهم مرتبي يوبينا ينتم ينج بيت تأخطة والمنطة المنطقة على المنطقة على وهي وزرع البودية المنطقة على والمنطقة على المنطقة على المنطقة المنطقة على المنطقة على

شوهد GFR؛ أعلى طوال الدراسة وعند ١٢ شهراً مع TAC + EVR بجرعة متخفضة (٩. ٨٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١.٧٣ م) بالمقارنة مع AC

-HCV مع إعطاء الجرمة الاجتدائية من سيرتيكان بعد ٣٠ يوما من الزرع. تت المقارنة بين هذا النظام من الجرمة وبين الاغضاء متناسبة مع الجرمة ومن . . إلى ١٥ مجم، التوافر الحبيري النسبي للقرص القابل للانتشار بالقائرة مع القرص مدى ١٣. يوما كان ممكنا فقط في ٢ من بين الـ ٨ قرود التي تلك العلاج في مجموعة وإباسايسين ١٥ , مجم/ كجم.

٣- في تقديرات كابلان ماير، يوم المراقبة للمرضى الذين ليست لديهم أحداث هو أخر يوم للتواصل.

ماير (KM) (الفئة TTT - خُليل على مدى ١١ شهرا)

P/7 ± 7A: n =VF

7.6= n : 0.A ± 1.AV

3.0(..7) \\

الجُدول ١١: الدراسة, A2310: معدلات حدوث نقاط الانتهاء الخاصة بالفاعلية طبقاً للمجموعة العلاجية (الفئة TTT - خليل على مدى

الجدول ١١: معدلات حدوث نقاط الانتهاء الخاصة بالفاعلية مع العلاج التحريضي (الفئة TTT - خَليل على مدى ١١ شهراً)

الرفض الحاد مع التأثير ١ (٠.١٪) ١ (١٠.١٪) ٢ (٢.١٪) ٩ (٨.٩٪) ٢ (٢.٤٪)

يوبي، منافي بمستد يستبدي استعدوب 1. «ولعام بمنوس في هنان عدون المدوري السديدة على عدي ، سهور في طرسمي كان عنه في مرضى MMF في المجموعة الملاعية التي تلقت الجؤبيولين المناعي المضاد للخلايا الليمفاوية T ببدو أنه يدل على الأكل الذابدة للناعة (القل أمه**اته الاستعمال: ، "التحذيات والاحتماطات**).

رعية التي تلفت الجلوبيولين المناعي المضاد الخلايا الليسفارية T. غير أنه في الرحمي ذري الوظيفة الكلوبة المضعية (5. ) وليل المنطقة المحاودة المضعية المنطقة الم

في المرهبي الذين تلقوا سيرتبكإن. ثم فياس فيم تحت كلائية في ٢٢٪ من المرهبي الذين تلقوا سيرتبكان بالقارنة مع ٦٠٪ من

ار المناوئة في مجموعة أيلووليماس ٩٠٠ مجم في الدراسة ٨٣٢٠ متسلة مع تلك المذكورة في بند "ا**لأثار المناوئة**". تم الإبلاغ عن

توبات ادنى مَّن العدوى القيروسية في المرهى اللَّيْن تلقوا سيرتبكان، وكانت ثَّاتِية أساساً مَن الْإِبلاغ بعدلات أقل عن عدوى CMV ارتة مع MMF (۲.۷٪ مقابل ۲.۴٪).

بي الذِّين تلقواً MMF. تم الإبلاغ أيضاً عن مستويات كلائية (٨, ٠٪)، أصابت مريضين آثنين في كل مجموعةٍ ع

تظر عن أالوظيفة ألكلوبة، كانت معدلات الوفاة أعلى بدرجة ملموسة مع انفر وليماس بالقارنة مع مانكوفيتولات في اللم

أه المُجموعة الفرعية، كأن معدل الوقّاة أعلى بصّفةٌ خاصة فيّ الرّضى الذين احتاجوا إلى جهاز مساعدة للبطين الأيسر (سيرتيكان قلمة مع AVE / WMF

لدة الزرع، الوفاة، أو فقدان المتابعة. مصير الفاعلية عند ١٢ شهر مبين في الجدول ١١

نقاط الانتهاء الخاصة بالفاعلية

- BPAR من الدرجة BPAR من

- فقدان المتابعة\*

الخاصة بغشل الغاعلية

فقدان العضو المزروع/ إعادة الزرع

الابتدائية: نقطة الانتهاء المركبة الخاصة بفشل الفاعلية

الرفض الحادمع التأثير على الديناميكا الدموية

فقدان العضو المزروع/ إعادة الزرع، الوفاة أو فقدان المتابعة"

كلوسبورين (انظر الجدول تحت الجرعة/ طريقة الاستعمال).

الرفض الحاد، الذي يتلقى علاجاً بالأجسام المضادة

روست ما منطورت معينري نطبع مصفحة عين - محسون المراقع. له الانتهاء الابتدائية هي التغير المركب لفشل العلاج، ويشعل حدوث أي من الأحداث التالية: نوبة رفض حاء مؤكد بواسطة SPA من الدرية SYA ISHLT، دوبة رفض حاد (AR) مصحوبة بتأثير على الديناميكا الدموية (HDC)، فقدان العضو المزروع/

(4.07)

77 (7,77)

 $a_{i,t} = 1.1$   $a_{i,t} = \sqrt{1}$   $a_{i,t} = 7\Lambda$   $a_{i,t} = 7\Lambda$   $a_{i,t} = 7\Lambda$ 

37 (A, 77), A7 (P, A7), V/ (A, P/) 0/ (/, A/), T. (/, Y7), 37 (., Y7),

(1,A) 17

عدد الحالات المركَّنة لفشل الفاعلية (tBPAR)، فقدان

The Little Land Control of Miles Co.

(tBPAR، فقدان العضو المزروع أو الوفاة) عند

الفرق في تقديرات KM (مقابل دواء الضبط)

الضبط = ،) (أَحْتَبارُ أَنْعدام القرق)

بمقرده (۲. ۷۰ مالیکتر/ دقیقة/ ۱٬۷۳ م۲).

القيمة P الختبار Z (جرعة منخفضة من TAC - دواء

عدد الحالات الدكّنة لقشا، القاعلية (tBPAR) فقدا:

لعضو المزروع أو الوفاة) منذ التوزيع العشوائي

۰ . ۹۷٪ CI للفرق

VY= n : \\ + \ o V

Y7/ ± V/: n =YV

خط البداية

نقطة الانتهاء الخاصة بالفاعلية

المتغيرات الأخرى الخاصة بالغاعلية:

نقطة الانتهاء الثانوية:

فشل الفاعلية المركب

م يهم بهاي على الروب من هين . حسب حسيد بعد المساور على المال المؤلية عن وجود تفاوتات بين المجموعتين عند التوزيع

(F0,V1) V4,F (F1,0F) 1A,0 (SD)

متوسط (SD) ۱۸٫۵ (۲۷,۲۹) ۲۳٫۳ (SD)

الرفض الحاد المؤكد بواسطة الغزعة، الدرجة ك ٢٨ ٢١ (٢٠,٨) ٥٢ (٨.٢٠) -٩.٦ (-٩.١٠:١.٦) ٤٥....

الرفض الحاد مع التأثير على الديناميكا الدموية ٢ (٢٠) ١ (١٠) ١ (١٠) . ١ (٣٠) ١٠٠٠٠

فوا العلاج بدواء الدراسَّة، فإن الجدول يشملُ البيانات التي توالعصول عليها بعد الانسحاب من الدراسة. بخصوص نقطة الانتهاء الثانوية،

سيرتيكان/ جرعة مَنخفضة من سيكلوسبورين بالقابلة مع نظام مايكوفينولات موفيتيل (MMF)/ سيكلوسبورين على مدى ٢٤ شهراً.

كانت الجرعة الابتدائية في مجموعة سيرتيكان ١٠٥ مُجم/ يوم وتم تعديلها ابتداء من اليوم ؟ فصاعداً بعا يحافظ على مستويات القاع

المستهدفة لإيفروليماس في الدم ٣-٨ نانوجرام/ ملليلتر. وكانت جرعة MMF ؟ جرام/ يوم. وتم تعديل جرعة سيكلوسيورين بعا يحافظ على

وقد ترفي وقت منكر انهاء فرع الدراسة الذي يستغيل العرعة الأعلى (٢ محم) من سيرتبكان يسبب زيارة معدل الوفيات الناتجة عن العدوي

144 = 244

وكان استخدام العلاج التحريضي خاص بالركز، حيث كانت الافتيارات هي عدم التحريض، أو التحريض إما بواسطة باسيليكسيماس أ

جلوبيولين المُناعى المُضاد للخلاياً الليمقاوية T . وقد تم إعطاء كورتيكوستيرٌ ويدات لجميع المرهبي.

الجدول ١٠: A2310: مستويات القاع لسيكلوسبورين (CsA) وإيفروليماس المُقاسة في الدم.

(<sub>c</sub>) نانوجرام/ ملليلتر)

V, o (F, 3)

نس توافذ مستوى القاع الستعدف في الدم كما في الدراسة A2411.

نركيزات إيفروليماس وسيكلوسبورين مبينة في الجدول ١٠.

وعن الاصطرابات الطّلبية الوعائية خلال الـ ٣ شهور الأولى بعد التوزيع العشوائي.

و الجانبين على الاختيار ٪ القيمة و التي تمحّسانها باستخدام اختيار ٪ في الجانب الواحد مبنية على عدم الدونية مع مستوى استخدام اختيار فيشر الدقيق لسائر متغيرات الغاعلية. لم تظهر القيمة و أي فروق ذات دلالة.

۵. ا محم سه تیکان/ جاعة متخفضة من CrA کا محم سه تیکان/ جاعة قباسية

. ATTI هي دراسة من المرحلة ٢. مفتوحة العنوان، عشوائية التوزيع، متعددة المراكز، لمقارنة فاعلية وأمان اثنين من أنظمة

ين في التوزيع العشوائي بعد الزرع الذين تلقوا دواء الدراسة. بخصوص المرضى الذين أوقفوا العلاج بدواء الدراسة، فإن

. TYTY 07 (7,77; 7,0) -1, P (-7,77; 7,0) YTY7,.

الدراسة Afall متوسط الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياثينين الحسوبة بأسلوب كوكروفت- جولت باللليلتر/ دقيقة). طبقاً

نشيان التابعة ۲٫۳ (۱.) ۲٫۱ (۱.) ۸.۱ (۱.) ۱٫۳ (۱.) الشيه و الم

فئة البيلة البروتينية (مجم/ مللي مول)

طفيفة غتكلائية

سیرتیکان ۵ . ۱ مجم غ. • (۱) ۱غ.۱ (۱۷) ۴۴.۵ (۸۸) ۴۴.۵ (۸۸)

۱,1 (۵) ۱,۲ (۵) ۲۰٫۷ (۱۹۸) ۲۰٫۷ (۱۹۸) ۱,2 (۱۱) ۱,4 (۱۱)

(۲,۲۹) (۲,۲۹- ۲۲,۹) (۲,۲۹- ۲۲۹) الشهر ۱۱

VE= n :47 ± 100

CI = فاصل الثلثة، كان هامش عدم الدونية ، ١/ز. نقطة الانتهاء المركبة: الرفض الحاد المؤكد بواسطة الخزعة (BPAR) الذي يتلقى علاجاً، أو فقدان

الوظيفة الكلوبة التي ترتفيسها من خلال معيل الترشيح الكبيس (GFR) المسوب بواسطة MDRD مبينة في الميول ٤.

العضو المزروع، أو الوفاة، أو فقدان المتابعة (FU).

متوسط GFR على مدى ١٢ شهراً (ملليلتر/

القارق في المتوسط (انفروليماس-MPA)

الجدول ٥: الدراسة ٨٢٣٠٩: نسبة البروتين إلى الكرياتينين في البول

الجدول 1: مستويات القاع المستهدَّفة لسيكلوسبورين (نانوجرام/ ملليلتر)

مستويات القاع المُقاسة: انظر الجدول ٧.

مجموعة سيرتبكان ٢٠.-١٠، ٢٥.-١٥، ٢٠٠-١٠٠ ٧٥

الجدول ٧: A2411: ملخص إحصائيات مستويات سيكلوسبورين (CsA) في الدم» (المتوسط ± الانحراف المعياري)

V9= n :V1 ± 10£

منظ المقتل والترك والترك والمنظ بكان الكر كورا من الوفر الكرا عنوا سرمكان بالعدرات مرجة البناء البركية الأثر والترك منظ القريط الأولية في تقتل المراجع المنطقة المنظ المتعرف منظ المتعرف المنطقة المتعرف المت

يكوسورين و العلق هل القاملة على مستويات القار الستونة بهدوليسان في الوج فق التقويم أم بالفلت. الإخواج من هزين الطون البقر أحد أراز هي أو الوقر أليان تقوا أمريتيكان وهذا نتج مساماً من الإبلاغ بمدالات أقل من هزي من تعلق من الاسترات الإسلام في راضية ( وملانة مي الخطاب 10 و مع ميضاً من الترتيب) من المناز التي المناز الترتيب المناز الترتيب أم المناز الترتيب أم المناز الترتيب أم الترتيب المناز الترتيب أم الترتيب المناز الترتيب أم الترتيب المناز الترتيب أم الترتيب أم الترتيب أما الترتيب أم الترتيب أما الترتيب الترتب الترتيب الترتيب الترتيب الترتيب الترتيب الترتيب الترتيب الترتي

مجموعة سيرتيكان (جرعة منخفضة من MPA (جرعة قياسية من سيكلوسيورين) ١ مجم/ مللي مول = ٨٠٨٤ مجم/ جرام . نقطة انتهاء العلاج: الشهر ١٢ أو آخر مشاهدة تم إجرازها.

تراك مع تعرض منخفض لسيكلوسيورين. في كلتاً الدراستين، تحسنت الوظيفة الكلوية دون الساس بالفاعلية. غير أن هذه الدراسات الجدول 1: الدراسة A2309؛ الوظيفة الكلوية (GFR) بلحسوب بواسطة MDRD) عند 1 الشهراً (الفقة TTT)

نة التر درايليا سكايسوردن قبورت تعالىل تركيز ألوراء البرناسكا البرائية أنه نبكر تصين الوقيلة الكابة تكليل التعرض الإوران الذرية الذي يعدن الأكل التابية .