2232121

2232121

NOVARTIS

卓定康 Certican

錠	0.25 毫克	衛署藥物字第 024770 號
	0.5 毫克	衛署藥物字第 024772 號
	0.75 毫克	衛署藥物字第 024771 號

Certican Tablets 0.25 mg 0.5 mg 0.75 mg

本藥須由醫師處方使用

選擇性免疫抑制劑

組成與劑型

錠劑所顯為白色至淺黃色，具大理石紋，圓形含凹平斜面邊緣。

主成分

卓定康錠每錠含有 0.25mg、0.5mg 或 0.75mg everolimus。

賦形劑

Butylated hydroxytoluene (E321)、magnesium stearate、lactose monohydrate、hypromellose、crospovidone、lactose anhydrous。

適應症：

腎臟及心臟移植

併用減量 ciclosporin 微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病人之免疫原抑制作用。

肝臟移植

用於預防肝臟移植病人之器官排斥。Certicn 應於接受移植手術至少 30 天後開誠服的 tacrolimus 及類固醇併用。

用法用量：

開始及維持以 Certicn 治療只可由具有器官移植後免疫抑制治療經驗的醫師執行，且可降到 everolimus 的全血藥開濃。

劑量

一般目標族群

成人：

腎臟及心臟移植

建議對腎臟或心臟移植的病人初始劑量為 0.75 毫克一天二次，於移植後盡快服用。

肝臟移植

於移植至少 30 天後開始服用 Certicn，建議肝臟移植的病人初始劑量為口服 1.0 毫克一天二次（每天 2.0 毫克），併用減量的 tacrolimus（參看「治療藥物監測」之「於肝臟移植病人 tacrolimus 的建議劑量」章節）。建議監測病人的 everolimus 及 tacrolimus 血中濃度

類固醇的劑量可依個別病人的臨床狀況及移植器官的功能來減量。

調整 Certicn 劑量以維持最低血中濃度 (Ct) 在 3-8 ng/ml。

特殊族群

重人病人：

活動纖維化證實罹患人病人的腎臟移植後生命性排斥的事件，其發生率明顯較非患者人族群高。有限的資料顯示罹人病人可能顯較高 Certicn 劑量，以達到治療人族群的成人建議劑量下相似的療效（參看「藥效學」藥物動力學」一節）。目前療效與安全性數據僅十分有限而無法針對 everolimus 使用於罹人病人提出建議。

（間隙服用 everolimus 後）的濃度範圍在 8.6 至 9.5 ng/ml. 之間。在移植後第 5 週第 6 週的 tacrolimus 最低血中濃度中位數在 7 至 8 ng/ml. 之間。在移植後第二至第三個月的濃度範圍在 3.2 至 5.6 ng/ml. 之間。在移植後第四及第十二個月的濃度範圍在 4.3 至 4.9 ng/ml. 之間（參看「臨床藥理學」之「肝臟移植之 Tacrolimus 濃度」章節及「臨床研究」之「預防肝臟移植的習慣藥物」章節）。

口服給與 tacrolimus 膠囊一天兩次，除非無法產生足用顯著注射 tacrolimus；在肝臟移植的病人，tacrolimus 的劑量應調整為 tacrolimus 的血中濃度（參看「臨床藥理學」之「肝臟移植之 Tacrolimus 濃度」章節）。

在肝臟移植方面，Certicn 併用減量 tacrolimus 至起始血中濃度 3 至 5 ng/ml. 12 個月之後的研究顯示，與降低 tacrolimus 劑量的，雖先產至 everolimus 達穩定狀態之起始血中濃度至少為 3 ng/ml. 不會 ciclosporin 及 everolimus 之間的交互作用。Tacrolimus 不會影響 everolimus 的藥低血中濃度，因此，若減少 tacrolimus 的劑量是時，everolimus 的濃度不會降低。

禁忌症：

Certicn 禁忌於已知對 everolimus、sirolimus 或其賦形劑過敏之病人。

警語與注意事項：

免疫抑制劑治療

Certicn 併用其他 calcineurin 抑制劑 (CNI) (ciclosporin 或 tacrolimus) 的資料有限，相較於沒接使用 CNI 治療的病人，併用 CNI 治療的病人會增加毒性排斥的風險。

Certicn 警 於 臨 床 試 驗 與 ciclosporin 微 乳 劑 型 或 tacrolimus、basiliximab 及類固醇併用。Certicn 與非前述之其他的免疫抑制劑併用此未被建議的研究。

尚未有證實的研究 Certicn 與於其高度排斥危險的病人。

與 thymoglobulin 誘導治療併用

與 thymoglobulin（兔抗胸腺細胞球蛋白）誘導治療與 Certicn/ciclosporin/ 類固醇療法併用時觀察到一項針對心臟移植病人所進行的臨床研究（研究 A2310 – 參見臨效學）顯現，在以兔抗胸腺細胞球蛋白進行誘導治療並合併使用心臟移植建議劑量中濃度（較腎臟移植病人）的 Certicn、類固醇與 ciclosporin 的子群病人中，移植後前三個月內的嚴重感染發生率與死亡率有升高的現象，與此同時，在進行移植手術前先住院並須使用心室輔助器之病人中的死亡率也較高，這表示條件可能特別容易因免疫抑制劑作用增強而發生感染。

嚴重感染與伺機性感染

正在服用免疫抑制劑無性 (包括 Certicn) 的病人都有增加感染的風險，特別是受到伺機性病原 (細菌、真菌、病毒、原蟲) 的感染。在接受 Certicn 治療的病人，當它與其他性抑制劑合併使用時，會增加「不良反應」一節）。免疫功能受到抑制之病人可能較容易發生的伺機性疾病為多瘤病毒感染，包括由 BK 病毒所引起的會導致腎臟移植器官失功的腎臟病變，以及由 JC 病毒所引起並可能致命的進行性多發性腦白質病變 (PML)。對腎臟移植器官功能最佳化或出現神經症狀的免疫功能抑制病人進行鑑別診斷時，應將這些常和整體免疫抑制負荷有關的感染納入考量。

在 Certicn 的臨床試驗中，於移植後服用抗葡萄胺類預防新囊泡肺炎 (Pneumocystis jiroveci (carinii)) 及巨細胞病毒 (CMV) 特別是對伺機性感染風險有增高的病人。

肝功能不良

建議於肝功能不良的病人應嚴密監測 everolimus 最低血中濃度 (Cₘᵢₙ) 及調整 everolimus 的劑量（參看「用法用量」）。

與強力 CYP3A4 抑制劑或誘導劑間的交互作用

除非有益評估大於危險性，並不建議與強力的 CYP3A4 - 抑制劑 (如：ketoconazole、itraconazole、voriconazole、clarithromycin、telithromycin、ritonavir) 及誘導劑 (如：rifampicin、rifabutin) 併服。不管同時服用或停止 CYP3A4 抑制劑或誘導劑之使用後（參看「交互作用」一節），建議監測 everolimus 最低血中濃度 (C_{min})。

淋巴瘤及其它惡性腫瘤

病人接受免疫抑制劑包括 Certicn 的療法，特別在皮膚方面，會增加發生淋巴瘤或其他惡性腫瘤的危險（參看「不良反應」一節）。其細胞的危險性似乎與免疫抑制的作用時間與強度較相關，而非使用特定的藥物。病人須定期的監測皮膚腫瘤且建議減少曝露於紫外線、陽光、或應注採取適當的防曬措施。

高血脂症

於移植病人的非臨床試驗中，Certicn 與 ciclosporin 微乳劑型或 tacrolimus、聲伸隨有血清膽固醇與三酸甘油酯升高者可能需要治療。以 Certicn 治療無監測血脂症，且於需要時以降血脂藥物治療血脂異常是明數女 (參看「交互作用」一節）。於臨床為血脂症之病人於關鍵免疫抑制劑包括 Certicn 的療程前，應評估其血脂性「利益」相同地，於都有腎臟移植的高血脂症病人，須與評估持續以 Certicn 治療之血脂性「利益」。

如同這個藥物監別的處方資訊所述，病人服用 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (如 Simvastatin 3 至 5 mg/ml. 並與鄰近相關的模擬肌溶解症與其他不良反應（參看「交互作用」一節）。

血管水腫

Certicn 曾伴隨發生血管水腫反應。在大部份的通報病例中，病人曾實同時接受 ACE 抑制劑之治療。

Everolimus 和 calcineurin 抑制劑 (CNI) 引起的腎功能障礙

於腎臟及心臟移植時，Certicn 與完整劑量的 ciclosporin 併用會升高發生腎功能障礙的風險，與 Certicn 併用時必須降低 ciclosporin 的劑量，以避免發生腎功能障礙。這種的調整免疫抑制療程，特別是對血清肌酸酐濃度上升的病人應考慮降低 ciclosporin 劑量。

未於肝臟移植病人進行 Certicn 併用標準劑量 tacrolimus 的研究。併用 Certicn 時，應降低 tacrolimus 的劑量以減低可能發生腎臟性的風險（參看「藥應症」之「肝臟移植」及「臨床藥理學」章節）。

在一項肝臟移植試驗中，相較於標準劑量 tacrolimus 暴露，未顯示 Certicn 併用減量 tacrolimus 發生腎功能惡化。

建議於所有病人定期的監測腎功能。與其他已知腎功能有害作用的藥物共服時須特別小心。

蛋白尿

在接受腎臟移植的病人中，合併使用 Certicn 與 calcineurin 抑制劑 (CNI) 治療曾伴隨出現蛋白尿現象。Everolimus 的血中濃度越高，此風險也會隨之升高。

Certicn 與 CNI 合併使用 calcineurin 抑制劑 (CNI) 在內之藥物進行提持免疫抑制治療期間，有輕度蛋白尿現象的腎臟移植病人中，曾有在使用 Certicn 取代 CNI 後出現蛋白尿顯化現象的報告。在停用 Certicn 並重新使用 CNI 發現，這種現象具有可逆性。就此類人而言，從 CNI 轉換成使用 Certicn 治療的安全性與療效尚未確立。

對接受 Certicn 治療的病人應監視是否出現蛋白尿現象。

腎臟移植物血栓

腎臟移植器官腎臟排斥出現血管之風險升高出導致移植器官失效的報告，大部份都是發生於移植手術後的最初 30 天內。

傷口癒合伴發症

有其它的 mTOR 抑制劑一樣，Certicn 可能也會影響傷口癒合，從而升高移植後併發症的發生率，如傷口裂開。浸體潰留及傷口感染，並可能需要進一步的外科處置。在接受腎臟移植的病人中，非常長期使用高劑量免疫抑制劑的此類事件，並且在較高劑量的情況下，其發生率顯著高於較低的此類事件。在接受腎臟移植的病人中，切口疤痕的發生率有升高的現象，在接受肝臟移植的病人中，切口疤痕的發生率幾乎有升高的現象。

血栓性血管病變

將 Certicn 與一種 calcineurin 抑制劑 (CNI) 合併投與，可能會升高發生 CNI 該發性溶血性尿毒症候群 / 血栓性血小板減少性紫斑症 / 血栓性血管病變的風險。

間質性肺病 / 非感染性肺炎

病人接受 rapamycins 及其衍生物，包括 Certicn 治療時，曾有間質性肺炎，包含實質性肺炎 (pneumonitis) 及 / 或非感染性肺纖維化的案例發生，亦有在致死案例。若病人呈現無感染性肺炎相同症狀且對抗生素治療沒有反應，同時經選當診斷程序後排除感染性，發生性和其他非藥物性因素，則應考慮病人罹患間質性肺炎 (ILD) 的可能性，大多數案例在停用 Certicn 及 / 或加上類化皮質類固醇 (glucocorticoids) 的治療，症狀會顯改，但亦曾發生致死案例（請見「不良反應」一節）。

新發生糖尿病

Certicn 已證實會升高移植後新發生糖尿病的風險，對使用 Certicn 治療的病人應嚴密監測血糖濃度。

男性不孕症

在使用 mTOR 抑制劑治療的病人中曾有發生可逆性之無精症及精蟲數目的文獻報告。臨床前的毒理學研究顯示，everolimus 會降低生育能力，因此必須讓男性不孕症被為長期使用 Certicn 治療的潛在風險之一。

對服用無法耐受的風險

有半乳糖不耐症、嚴重乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的病人不可使用此藥物。

不良反應

安全性資料摘要

Certicn 與 ciclosporin 併用，在 5 項針對接受腎臟移植之病人 (共 2497 位) 的臨床試驗 (包括接受不含 Certicn 臨品治療組的兩項研究) ，以及 3 項針對接受心臟移植之病人 (共 1531 位) 的臨床試驗 (ITT 族群，參見臨效學) 進行研究。

Certicn 與 tacrolimus 併用，在 1 項包含 719 名肝臟移植之病人 (ITT 族群，參見臨效學) 的臨床試驗進行研究，雙盲安全性資料與先前的 Certicn 使用經驗，以及有關肝臟移植族群最長 36 個月的追蹤資料並無不同。

不良事件的發生率可能依免疫抑制療法的強度與治療期間而異。於臨床研究顯示併用 Certicn 及完整劑量的 Ciclosporin 微乳劑型的病人比對照組病人較常有血清肌酸酐提上升的情形。於研究中，Certicn 併用降低 Ciclosporin 微乳劑型劑量的病人，其血清肌酸酐值上升的頻率較低，且血清肌酸酐值的平均值及中位數較低。除了血清肌酸酐值上升以外，在併用降低劑量 ciclosporin 試驗中的 Certicn 安全性資料，與併用完整劑量 ciclosporin 的三項臨組性試驗相似，雖然併用降低劑量 ciclosporin 的雙體不良反應發生率較低 (參看「臨床研究」)。

在總計 3256 位病人的新開臨床試驗中，持續追蹤至少一年，服用 Certicn 併用其他免疫抑制劑，總共有 3.1% 的病人發生腦性腫瘤，包括 1.0% 的病人發生皮膚惡性腫瘤與 0.6% 的病人發生淋巴瘤或淋巴細胞增生疾病。

臨床試驗中病人發生不良反應的摘要

下列表格所列之不良反應發生頻率，為分析 Certicn 併用 calcineurin 抑制劑 (CNI) 和皮質類固醇，於移植病人進行的多中心，隨機，對照試驗的 12 個月追蹤事件發生率，所有試驗包括接受不含 Certicn 藥品治療 (CNI 標準治療組。

表一 包括於臨床試驗第三期 (phase III) 所見可能或大概與 Certicn 有相關之不良藥物反應，除非另有說明，這些不良反應都是在計對接受 Certicn 治療之病人與接受不含 Certicn 之標準治療組的病人進行比較的第三期研究中，使用 Certicn 者之發生率有升高現象的不良反應，或與對照治療無品 (腎臟和心臟移植 (參看 MPA) 已知的藥品不良反應發生率相同 (參見「臨床藥理學與臨效學」一節）。除非另有說明，所有報告特殊的不良反應資料相當一致。

依據 MedDRA 系統器官分類列出臨床試驗中的藥物不良反應。在每個系統器官分類中，依據頻率從高至低排列藥物不良反應。此外，依據下列方式列出藥物不良反應的對應頻率類別 (CIOMS III)：極常見 ≥1/10；常見 ≥1/100 至 <1/10；不常見 ≥1/1000 至 <1/100；罕見 ≥1/10000 至 <1/1000；極罕見 <1/10000。

表一　臨床試驗中病人發生不良反應的百分比

		第三期臨床試驗進度之分組									
		腎臟移植 (Study A2309)			心臟移植 (Study A2310)			肝臟移植 (Study H2304)			
		EVR* 1.5mg	MPA* 組		EVR 1.5mg	MPA 組		EVR* 既往無發生 TAC*	TAC* 對照組		
重品不良反應	頻率分組	N=274 (100%)	N=273 (100%)		N=279 (100%)	N=268 (100%)		N=245 (100%)	N=241 (100%)		
感染和寄生蟲感染											
感染 (細菌、病毒、真菌)	極常見	173 (63.1)	190 (69.6)		174 (62.4)	161 (60.1)		124 (50.6)	104 (43.2)		
下呼吸道感染	極常見	20 (7.3)	15 (5.5)		36 (12.9)	32 (11.9)		14 (5.7)	14 (5.8)		
泌尿道 (包括腎盂腎炎)	極常見	68 (24.8)	76 (27.8)		51 (18.3)	63 (23.5)		38 (15.5)	32 (13.3)		
皮膚感染*	極常見	68 (24.8)	66 (24.2)		22 (7.9)	22 (8.2)		21 (8.6)	11 (4.6)		
胞炎症	常見	19 (3.6)	9 (3.3)		17 (6.1)	7 (2.6)		11 (4.5)	8(3.3)		
傷口感染	常見	5 (1.8)	6 (2.2)		4 (1.5)	1 (0.4)		0 (0.3)	0		
良性、惡性及未特定腫瘤 (包含囊腫與息肉)											
皮膚癌和軟組織癌	常見	3 (1.1)	6 (2.2)		5 (1.8)	2 (0.7)		0	3 (1.2)		
皮膚癌	常見	0	0		0	1 (0.4)		2 (0.8)	0		
淋巴瘤 / 移植後淋巴增生疾病 (PTLD)	不常見	0	0		0	1 (0.4)		2 (0.8)	0		
血液和淋巴組織異常											
貧血 / 紅血球	極常見	72 (26.3)	71 (26.0)		117 (41.9)	88 (32.8)		23 (9.4)	22 (9.1)		
白血球減少	極常見	15 (5.5)	44 (16.1)		44 (15.8)	94 (35.1)		35 (14.3)	17 (7.1)		
血小板減少	極常見	8 (2.9)	6 (2.2)		31 (11.1)	29 (10.8)		14 (5.7)	5 (2.1)		
全血細胞減少	常見	2 (0.7)	4 (1.5)		0	0		9 (3.7)	2 (0.8)		
血栓性微血管病變	常見	4 (1.5)	0		3 (1.1)	0		0	0		
骨髓發 / 低增生	常見										
內分泌異常											
新發糖尿病*	不常見	0	2 (1.1)		0	0		1 (0.6)	0		
代謝和營養異常											
高血脂症 (膽固醇)	極常見	143 (52.2)	165 (58.5)		83 (29.7)	69 (22.4)		58 (23.7)	23 (9.5)		
高血脂症 (三酸甘油酯)	極常見	143 (52.2)	165 (58.5)		83 (29.7)	69 (22.4)		58 (23.7)	23 (9.5)		
高血脂症 (膽固醇)	極常見	143 (52.2)	165 (58.5)		83 (29.7)	69 (22.4)		58 (23.7)	23 (9.5)		
高血脂症 (三酸甘油酯)	極常見	143 (52.2)	165 (58.5)		83 (29.7)	69 (22.4)		58 (23.7)	23 (9.5)		
糖尿病	極常見	58 (21.2)	68 (24.9)		53 (19.0)	52 (19.4)		28 (11.4)	29 (12.0)		
低血鉀症	極常見	33 (12.0)	32 (11.7)		36 (12.9)	32 (11.9)		7 (2.9)	5 (2.1)		
精神異常											
失眠	極常見	47 (17.2)	43 (15.8)		75 (26.9)	54 (20.1)		14 (5.7)	19 (7.9)		
焦慮	極常見	28 (10.5)	19 (7.0)		42 (15.1)	32 (11.9)		11 (4.5)	4 (1.7)		
神經系統異常											
頭痛	極常見	49 (17.9)	40 (14.7)		78 (28.0)	63 (23.5)		47 (19.2)	46 (19.1)		
心臟異常											
心包積液	極常見*	1 (0.4)	1 (0.4)		111 (39.8)	74 (27.6)		1 (0.4)	2 (0.8)		
心跳過快	常見	14 (5.1)	8 (2.9)		18 (6.5)	19 (7.1)		5 (2.0)	8 (3.3)		
血管異常											
高血壓	極常見	89 (32.5)	89 (32.6)		129 (46.2)	127 (47.4)		44 (18.0)	38 (15.8)		
動脈血栓性栓塞	常見	15 (5.5)	6 (2.2)		34 (12.2)	22 (8.2)		9 (3.7)	3 (1.2)		
流產	常見	6 (2.2)	3 (1.1)		15 (5.4)	7 (2.6)		5 (2.0)	1 (0.4)		
淋巴囊腫	常見*	21 (7.7)	16 (5.9)		12 (4.3)	6 (2.2)		0	1 (0.4)		
腎動脈硬化症	常見	6 (2.2)	3 (1.1)		-	-		-	-		
栓塞											
呼吸、胸部及縱膈異常											
肺臟間質疾	極常見*	8 (2.9)	5 (1.8)		71 (25.4)	58 (21.6)		11 (4.5)	11 (4.6)		
咳嗽	極常見*	20 (7.3)	30 (11.0)		57 (20.4)	42 (15.7)		15 (6.1)	15 (6.2)		
呼吸困難	極常見*	20 (7.3)	24 (8.8)		47 (16.8)	43 (16.0)		15 (6.1)	12 (5.0)		
肺間質肺炎	不常見*	2 (7.0)	2 (7.0)		7 (2.5)	2 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)		
胃腸道異常											
腹瀉	極常見	51 (18.6)	54 (19.8)		51 (18.3)	63 (23.5)		47 (19.2)	50 (20.7)		
噁心	極常見	81 (29.6)	86 (31.5)		59 (20.8)	71 (26.5)		33 (13.5)	28 (11.6)		
嘔吐	極常見	40 (14.6)	60 (22.0)		39 (10.4)	42 (15.7)		14 (5.7)	19 (7.5)		
腹痛	極常見	59 (19.2)	67 (24.5)		32 (11.5)	38 (14.2)		45 (16.4)	35 (14.5)		
口腔潰	常見	14 (5.1)	19 (7.7)		17 (6.1)	10 (3.7)		13 (5.3)	5 (2.1)		
胰臟炎	常見	1 (0.4)	1 (0.4)		4 (1.4)	0		2 (0.8)	2 (0.8)		
口腔炎 / 口腔潰瘍	常見	24 (8.8)	7 (2.6)		23 (8.2)	13 (4.9)		23 (9.4)	3 (1.2)		
肝臟異常											
肝炎、非感染	不常見	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		5 (2.0)	5 (2.1)		
黃疸	不常見	0	0		1 (0.4)	2 (0.7)		2 (0.8)	5 (2.1)		
皮膚及皮下組織異常											
痤瘡	常見	26 (9.5)	23 (8.4)		21 (7.5)	28 (10.4)		4 (1.6)	0		
血管水腫	常見*	11 (4.0)	10 (3.7)		14 (5.0)	7 (2.6)		3 (1.2)	3 (1.2)		
皮疹	常見	13 (4.7)	17 (6.2)		15 (5.4)	17 (6.3)		9 (3.7)	9 (3.7)		
肌肉骨骼和結締組織異常											
肌肉痛	常見	15 (5.5)	10 (3.7)		20 (7.2)	18 (6.7)		7 (2.9)	7 (1.4)		
關節痛	常見	25 (9.1)	26 (9.5)		17 (6.1)	23 (8.6)		17 (6.9)	19 (7.9)		
腎臟及尿道異常											
蛋白尿	常見*	25 (9.1)	20 (7.3)		9 (3.2)	4 (1.5)		7 (2.9)	2 (0.8)		
腎小管壞死	常見*	15 (5.5)	13 (4.8)		2 (0.7)	1 (0.4)		0	0		
生殖系統及胸部異常											
勃起功能障礙	常見	19 (5.7)	5 (2.7)		15 (8.7)	7 (3.2)		3 (1.7)	5 (2.8)		
一般異常及給藥部位異常											
疼痛	極常見	27 (9.9)	27 (9.9)		43 (15.4)	33 (12.3)		8 (3.3)	10 (4.1)		
發熱	極常見	51 (18.6)	41 (15.0)		46 (16.5)	40 (14.9)		32 (13.1)	25 (10.4)		
周邊水腫	極常見	131 (44.9)	158 (58.8)		124 (44.4)	103 (38.4)		43 (17.6)	36 (15.0)		
高血壓全不良	極常見	89 (32.5)	77 (28.2)		55 (19.7)	52 (19.4)		21 (11.6)	19 (7.9)		
切口疤痕	常見	5 (1.8)	3 (1.1)		9 (3.2)	4 (1.5)		17 (6.9)	13 (5.4)		
檢查異常											
肝臟酵素異常	不常見	0	2 (1.1)		0	0		1 (0.6)	0		

* 腎臟移植 A2309 臨床試驗中，腎過報有「血尿」之不良反應，部分數據顯示的「尿道感染」中。

1. 於腎臟和肝臟移植的標準劑量。
2. 於心臟和肝臟移植的標準劑量。
3. 發生於心臟移植
4. 發生於腎臟和心臟移植
5. 以標準醫學名詞 (Standardized MedDRA Query, SMQ) 搜尋臨床試驗中開實性腫瘤 (ILD) 的資料，其發生頻率列於表一。重複實的資料顯示在包括相關事件 (例如感染) 所引起的案例，表中的發生頻率為前醫學評估已知其與藥的資料。
6. 主要發生在使用 ACE 抑制劑的病人
7. 發生於腎臟移植
8. AST, ALT, GGT 上升，表中的發生頻率取自 PT 和功能檢測異常，評估整個研究的計算結果值。
9. EVR: Everolimus, MPA: sodium mycophenolate, TCA: Tacrolimus

肝臟移植

下列數這資料來自一項於肝臟移植病人進行的開放性標示、隨機分配計 2 個臨床試驗，病人在移植後 30 天開始服用 Certicn，共有 719 名符合試驗納入 / 排除條件的病人隨機分配至三個治療組中的任一組，病人在進入隨機分組前的 30 天服用 tacrolimus 和類固醇，併用或未併用 mycophenolate mofetil (約 70% 至 80% 服用 MMF) 。未使用抗體誘導治療，隨機分組時，病人停用 MMF，然後分配至 Certicn 治療組或對照組。Certicn 組病人以 1.0 mg 一天二次 (每天 2.0 mg) 的劑量開始治療，並調整劑量至計畫書所訂的目標最低血中濃度 3 至 8 ng/ml。併用減量 tacrolimus (計畫書訂定的目標最低血中濃度 3 至 5 ng/ml。) N=245) 對照組病人以標準劑量 tacrolimus 治療 (計畫書設定的目標最低血中濃度，至移植後第 4 個月為 8 至 12 ng/ml、移植後第 4 至第 12 個月為 6 至 10 ng/ml。) (N=241) 。隨機分組之第三組接受終止，未於本章節敘述 (參閱「臨床研究」) 。

病人年齡 18 至 70 歲，50% 以上的病人為 50 歲 (Certicn 組平均年齡不常見的不良反應包括：

血液和淋巴系統異常 白血球增多、淋巴腺病變、嗜中性白血球減少症、全血血球減少症、血小板增多症、血小板減少症。

心臟和血管異常 心絞痛、心房顫動、間血性心衰竭、心悸、心搏過速、高血壓包括高血壓危象、低血壓、深部靜脈栓塞。

內分泌異常 類風湿性關節炎 (Cushingoid)、副甲狀腺機能亢進。

腸胃異常 白內障、結腸炎、線行橫斷。

胃腸道異常 腹脹、消化不良、吞嚥困難、上腹部不適、胃脹氣、食道潰瘍、牙齦腫大、牙齒、痔瘡、腸阻塞、口腔潰瘍、腹瀉、胃炎、胃炎。

一般異常和給藥部位異常 胸部不適，胸痛、腫塞、疲倦、切口疤痕、步態不穩、水腫包括全身性水腫、疼痛。

肝臟異常 肝臟酵素升高、膽紅素升高。

感染和寄生蟲感染 BK 病毒感染 (參閱「臨該與注意事項」) 。

重血症、支氣管炎、血球菌感染、條狀性組織炎、毛囊炎、膿胸、膿瘡、帶狀疱疹、流行性感冒、下呼吸道感染、鼻咽炎、甲癬、口腔念珠菌感染、口腔疱疹、骨髓炎、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、鼻窩炎、香港腳、尿道炎、傷口感染 (參閱「臨該與注意事項」) 。

腫瘤、惡性及非特定症 切口併發症包括感染、腎臟圓構炎、血清腫、傷口裂開、切口疤痕、腎周圍血腫、局部腹腔內積水、產合不良、淋巴囊腫、淋巴漏瘻。

檢查值 血中鹼性磷酸酶上升，血血球數減少、轉胺酶升高。

代謝和營養異常 血中尿素升高、酸中毒、鹽食、酸水、糖尿病 (參閱「臨該與注意事項」) 、食欲降低、體液滯留、痛風、高血鈣症、高三酸甘油酯血症、高尿酸血症、低血鈣症、低血糖症、低血鎂症、低血磷症、低血鈉症、鐵質缺乏、維生素 B12 缺乏症。

肌肉骨骼和結締組織異常 關節痛、關節腫、肌肉痙攣、肌肉無力、肌肉骨骼疼痛、肌肉痛、骨增厚、骨質減少症 (osteopenia) 、骨質疏鬆症、脊椎炎。

神經系統異常 抓覺、輕鬆癒 (hemiparesis) 、感覺減退、昏睡 (lethargy) 、偏頭痛、神經痛、感覺異常、嗜睡、昏厥、震顫。

精神異常 激躁、焦慮、憂鬱、幻覺。

胃腸和泌尿道異常 腹脹症狀、腎盂積水、排尿急迫、間質性腎炎、腎損傷、多尿、蛋白尿 (參閱「臨該與注意事項」) 、尿尿、腎盂腎炎、腎功能不全、腎小管壞死、急性腎衰竭、腎功能不全 (參閱「臨該與注意事項」) 、尿流滯緩。

生殖系統及胸部異常 勃起功能障礙、卵巢囊腫、陰囊水腫。

呼吸、胸部及縱膈異常 肺部積不全、呼吸困難、流鼻血、鼻塞、口咽痛、肺臟積水、肺積水、流鼻水、鼻窒充血、嘔吐。

皮膚及皮下組織異常 痤瘡、禿髮、皮膚狀皮膚炎、多毛症、多汗、毛髮增多症 (hypertrichosis) 、夜間盜汗、搔癢、發疹。

血管異常 靜脈血栓性栓塞 (包括深層靜脈栓塞) 、靜脈塞。

不常見的藥事不良反應包括：

- 間質性肺炎病例 / 非感染性肺炎 (參閱「臨該與注意事項」和「不良反應」) 。
- 血栓性微血管病變，血栓性血小板減少性紫斑症，溶血性尿毒症候群 (參閱「臨該與注意事項」) 。

上市後自發性通報之藥品不良反應

下列藥品不良反應是自 Certicn 上市後之自發生通報案例和文獻登載案例。由於這些不良反應是自願性通報，無法確定該群大小，所以不可能確實預估其發生頻率，故未知其頻率分組。藥品不良反應依 MedDRA 器官系統分類列出，每一個器官系統分類的藥品不良反應，依嚴重度遞減的程度列出。

表三　自發性通報及文獻登載之藥品不良反應 (頻率未知)

血管異常	
白血球破裂性血管炎	
呼吸、胸腔及縱膈異常	
肺泡蛋白沒積症	
皮膚和皮下組織異常	
剝脫性皮炎	
生殖系統及乳房異常	
卵巢囊腫	

交互作用：

everolimus 主 要 在 肝 臟 和 部 分 在 小 腸 壁 由 CYP3A4 代 謝 。Everolimus 也是多重藥物排出輸送蛋白 P-glycoprotein (P-gp) 的受質，因此，全身性 everolimus 之吸收與相關的排除可能會被可影響 CYP3A4 與 / 或 PgP 的藥物所影響。

已知因交互作用而不建議併用

Rifampicin (CYP3A4 誘導劑)：

先 重 視 投 與 rifampicin 於 健 康 人 體，避 之 投 與 單 一 劑 量 的 Certicn。 如 此 將 增 加 everolimus 的 清 除 率 近 三 倍，且 降 低 everolimus 最大血中濃度 C_{max} 58% 與藥物濃度曲線下面積 (AUC) 63%。Everolimus 因此不建議與 rifampicin 併用 (參看「藥語與注意事項」一節）。

Ketoconazole (CYP3A4 抑制劑)

先 重 視 投 與 ketoconazole 於 健 康 人 體，避 之 投 與 單 一 劑 量 的 Certicn。 如此將增加 everolimus 最大血中濃度 C_{max} 的 3.9 倍，與藥物濃度曲線下面積 (AUC) 的 15 倍 (參看「藥語與注意事項」一節）。

預期因交互作用而不建議併用

強力的 CYP3A4 抑制劑 / 誘導劑

不建議與強力的 CYP3A4 抑制劑及 / 或誘導劑同時治療 (例如 Itraconazole、voriconazole、clarithromycin、telithromycin、ritonavir、及 / 或 rifampicin、rifabutin) (參看「藥語與注意事項」一節）。

併用時需考慮已知的交互作用

交互作用會影響 Certicn 的使用

Ciclosporin (CYP3A4/PgP 抑制劑)：

併 服 ciclosporin 會 導 致 everolimus 的 生 體 可 用 率 顯 著 的 增 加。在健康人體單一劑量的研究中，相較於單獨投與 everolimus，併用 ciclosporin 微乳劑型會增加 everolimus 的藥物濃度曲線下面積 (AUC) 168% (範圍由 46% 至 365%) 及最大血中濃度 (C_{max}) 82% (範圍由 25% 至 158%)。若 ciclosporin 的劑量改變，everolimus 的劑量可能需要調整 (參看「用法用量」)。

Erythromycin (CYP3A4 抑制劑)

先 重 視 投 與 erythromycin 於 健 康 人 體，避 之 投 與 單 一 劑 量 Certicn。 如此將增加 everolimus 最大血中濃度 C_{max} 的 2.0 倍，與藥物濃度曲線下面積 (AUC) 的 4.4 倍。

Verapamil (CYP3A4 抑制劑)

先重視投與 verapamil 於健康人體，避之投與單一劑量 Certicn。如此將增加 everolimus 最大血中濃度 C_{max} 的 2.3 倍，與藥物濃度曲線下面積 (AUC) 的 3.5 倍。

交互作用對其他藥物的影響

Ciclosporin (CYP3A4/PgP 抑制劑)：

在接受 ciclosporin 微乳劑型的腎臟與心臟移植病人，Certicn 對 ciclosporin 的藥物動力學作用會造成臨床上些微的影響。

Octreotide

Everolimus 與長效緩釋 (depot) octreotide 併用時，會增加 octreotide 最低血中濃度 C_{min} 的幾何平均比率 (everolimus/ 安慰劑

CYP3A4 的該酶則能會增加 everolimus 的代謝且降低 everolimus 的血中濃度（如：St. John's 草本植物 (*Hypericum perforatum*)；**抗癲症藥**：carbamazepine、phenobarbital、phenytoin；**抗 HIV 藥物**：efavirenz、nevirapine）

中度 CYP3A4 抑制劑

中度 CYP3A4 與 P-gP 的抑制劑可能會增加 everolimus 血中濃度（如：**抗菌藥劑**：fluconazole；**胃腸子宮藥劑**：nicardipin、diltiazem；**蛋白體抑制劑**：nelfinavir、indinavir、amprenavir）。

P-gp 抑制劑

P-gp 的抑制劑可能會減少 everolimus 由腸細胞流出而增加 everolimus 血中濃度。

預防接種

免疫抑制劑可能會影響預防接種的反應，於 Certican 治療期間預防接種該反應可能會降低。且應避免使用活的疫苗。

藥物與食物／飲料的交互作用

葡萄柚與葡萄柚果汁會影響 cytochrome P450 與 P-gp 的活性，故應避免。

Tacrolimus

Tacrolimus 對 everolimus 少有或沒有臨物動力學的交互作用，因此，Certican 與 tacrolimus 併用時無需調整劑量。

育齡婦女、懷孕、授乳與生育力

懷孕

風險摘要

無充分之證實 Certican 使用於孕婦的數據。於動物的研究顯示有生殖毒性的作用，包括胚胎毒性／胎兒毒性／對人體的潛在毒性未知。應只有在預在效益超過對胎兒的潛在危險性的情況下，才可給予孕婦使用 Certican。

動物試驗結果

在大鼠試驗中，everolimus 會導入胎盤且對於胚體造成毒性。Everolimus 在低於人體在標治療劑量的全身曝露量時，會引起胚胎／胎兒毒性（其表現為死亡）、胎發育異常、以及骨骼變化和畸型發生率升高。在兔子試驗中，本藥在低於人體的全身性曝露量時，會因延續再吸收（late resorptions）的增加，而產生明顯的胚胎毒性。

授乳

尚不知 everolimus 是否會進入乳汁中，但於動物的研究，everolimus 則／或其代謝物會轉移至授乳大鼠的乳汁中，因此接受 Certican 治療的婦女不應餵哺母乳。

具生育能力的女性及男性

避孕

應建議具生育能力女性在 Certican 治療期間及結束治療後最長 8 週內使用高度有效的避孕方式。

不孕

在使用 mTOR 抑制劑治療的病人中曾有發生可逆性之原轉成及產轉成的報告。**曾有**產後又重複生（參看 "**臨床與安全性資料**"）。

在大鼠試驗中，未影響雌性大鼠生殖力。

過量

於動物試驗中，everolimus 顯示低毒在急性毒性。不管於小鼠或大鼠，單一劑量投與每公斤 2000 毫克（限度試驗）後，無致命性或顯著毒性。

報告指出人體過量的經驗十分有限，有單一的病例重券服用 15 毫克 everolimus 於一 2 歲的接受自腎臟移植的年輕男孩。曾有移植病人服用第一劑量 25 毫克其可接受的急性劑量。

於所有過量的病人應採用一般的支持性療法治療。

臨床藥理學

藥效學

作用機轉

Everolimus 為一種抵抗原抑制劑，預防於嗜血動物及非人類靈長目同種移植的排斥作用，其免疫抑制作用起由與細胞質蛋白的 T 細胞特性，促原抑制劑 (T 細胞特異性的白血球干擾素所調動之細胞特異性 (clonal expansion)）相互作用干擾產生。T 細胞生成因子被第 -15 作動動者，Everolimus 抑制劑細胞內訊息傳導路徑，T 細胞生長因子結合至各自的接受器而觸發之細胞特生所需之細胞內訊息傳導途徑，經由 Everolimus 阻斷此訊息傳送於細胞週期之 G1 期進生細胞休止狀態。

在分子方面，Everolimus 與細胞質蛋白 FKBP-12 形成一種合物，有 everolimus 的雙現下，由生長因子所刺激之 p70 S6 的磷酸化作用受到抑制，因 p70 S6 的磷酸化作用是於 FRAP（亦稱為 m-TOR）的控制下進行，此發現提示 everolimus- FKBP-12 複合物可能與 FRAP 結合且因此干擾 FRAP 的功能。FRAP 為一主要的調控性蛋白，其可於細胞內的代謝、生長及增生，受 FRAP 表次功能因子的調節。Everolimus 與細胞週期產生休止狀態之作用。

因此 everolimus 可別於 ciclosporin，雖而具有不同的作用機轉，於臨床前的異體移植模型試驗，everolimus 即同樣具有抑制作用。

Everolimus 的作用至不限於 T 細胞，其相關的細胞了一般的生長刺激因子對 haematopoietic 及非 haematopoietic 細胞的增生作用，但由質平滑肌細胞、內皮細胞胰島等等致病的關形成，並顯著生長刺激因子使由質平滑肌細胞增生，此一作用於慢性排斥發病原因的第一重要角色，大量上動脈的異體移植模型臨床試驗顯示 everolimus 抑制了血管新內膜形成。

藥物動力學 (PK)

吸收

投與口服劑量後，約 2 小時達到最高 everolimus 濃度，於移植病人其劑量約 0.25 至 15 毫克間，everolimus 血中濃度與劑量成比例，於濃度曲線下面積 (AUC) 的比例，可部份觀察相於能與其相對生體可用率為 0.90 (90% 信賴區間 (CI) 為 0.76-1.07)。

食物的作用：若給與配方與高脂肪餐食共服，everolimus C_{max} 與濃度曲線下面積降低 60% 與 16%，為從變異性減至最小，Certican 應一直維持與食物或不與食物共服。

分佈

everolimus 在血與血漿的比例在 5-5000 ng/ml 濃度下介於 7 至 73%，顯示具有濃度依賴性，於健康的人體次中既好或不良的病人其血漿濃度曲線約為 74%，最終的代謝物的相病人其於未相 (terminal phase) 分佈體積 (Vz/F) 為 342± 107 公升。

生化轉換／代謝

Everolimus 為 CYP3A4 與 P- glycoprotein 的受質，口服投與後，主要成分在人類血液中顯現。人類血液中已檢測到六個 everolimus 的主要代謝物，包括二醇 monohydroxylated 代謝物、開環水解開放環 (hydrolytic ring-open) 產物、及一種 everolimus 的 phosphatidylcholine 共軛產物。這些代謝物在血液中以顯著的劑物物種身上被檢認，且顯示的活性被 everolimus 本身低 100 倍，因此認為 everolimus 整體的藥理活性主要為原型藥的作用。

在輕、中及重度肝功能不良病人的半衰期為 52、59 和 78 小時，（參看 "用法用量"一節）。

兒童 (小於 18 歲)

Everolimus 的藥源率 (CL/F) 依病人的年齡（1 至 16 歲），體表面積 (0.49 至 1.92 平方公尺) 及體重 (11 至 77 公斤) 以線性的方式增加，穩定狀態藥源率 (CL/F) 為 10.2± 3.10 公升／小時／平方公尺，及其隨除率範圍為 30± 11 小時，19 位新接受腎臟移植兒童病人（1 至 16 歲）投與劑量 0.8 毫克／平方公尺（最大劑量 1.4 毫克）的 Certican 可因每日一次及 everolimus 的主要代謝物，包括二醇 monohydroxylated 代謝物的 everolimus 濃度曲線下面積 (AUC) 達 87± 27 ng ×hr/ 毫升，此結果與成人投與每日一次 0.75 毫克相似，穩定狀態最谷值中濃度為 4.4± 1.7 ng/ 毫升。

老人 (65 歲以上)

口服的藥源率估計於成人（研究年齡範圍為 16 至 70 歲）每年會有顯著的減少 0.35%，不需考慮調整劑量。

種族

以族群動學分析為基礎，於黑人移植病人口服的藥源率 (CL/F) 一般較高約 20%（參看 "用法用量"一節）。

排泄

單一劑量投與放射性同位素標示的 everolimus 於接受 ciclosporin 的移植病人後，發現主要的 (80%) 放射活性排於糞便中，且只有少數的量 (5%) 被排除於尿液中，於糞便反排取決於胆汁排泄與回吸作用。

穩定狀態藥動學

於腎臟與心臟移植病人服用 everolimus 一天二次同時併用 ciclosporin 微乳劑型之藥動學是相當的，相較於初期最終曝藥量，穩定狀態全量 4 天可達其 2-3 倍的血中濃度，T_{max} 發生於投藥後 1 至 2 小時，投與 0.75 及 1.5 毫克每日二次其各別的最高血中濃度 C_{ss} 平均為 11.1± 4.6 與 20.3± 8.0 ng/ml 且其濃度曲線下面積 (AUC) 平均為 75± 31 與 151± 39 ng.h/ml，投與 0.75 及 1.5 毫克每日二次，最次穩量最低血中濃度 (C_{ss}) 平均為 5.4 ± 2.1 與 7.1± 4.6 ng/ml，於移植後的最初一年內 everolimus 的曝藥量全程趨於穩定，最低血中濃度 (Cmin) 與濃度曲線下面積 (AUC) 相互關聯，其相關係數介在 0.86-0.94 之間，以族群藥動學分析為基礎，口服的藥源率 (CL/F) 為 8.8 公升／小時（病人間的差異約為 27%）及中電的分佈體積 (Vz/F) 為 110 公升（病人間的差異約為 36%），於血中濃度的剩餘變異數為 31%，其隨除率範圍為 28± 7 小時。

肝功能不全：

相較於正常組的穩定狀態的 everolimus 曲線下面積濃度 (AUC)，7 名輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 的 AUC 高出 1.6 倍；在兩個獨立的研究中，8 個重度中度肝功能不全的病人 (Child-Pugh B 級) 的平均 AUC 的高出 2.1 倍和 3.3 倍；6 名重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh C 級) 的平均 AUC 高出 3.6 倍。輕度肝功能不全的病人 (Child-Pugh A 級)，無藥應降低至正常劑量的三分之二，中度至重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh B 或 C 級)，應藥應降低至正常劑量的二分之一，進一步需要的調整，應根據藥物中濃度監測的結果來調整。（參看 "用法用量"一節）。

腎功能不全

移植後腎功能不全 (肌酸酐清率範圍為 11-107 毫升／分鐘) 不會影響 everolimus 的藥動學。

種族差－黑吸的關係：

於腎臟與心臟移植病人，移植後超前的 6 個月 everolimus 的平均藥低血中濃度與這段期間內消費食性排斥發生率及由小板減少的發生率其相關性 (參看表內)；於腎臟移植病人，everolimus 最低血中濃度和臨床反應較無明顯的相關性，而高劑量與不良事件的增加無關。

表四　於移植病人的 everolimus 曝藥量與藥效的關係

腎臟移植					
最低血中濃度 (C_0) (ng/ml)	≤ 3.4	3.5－4.4	4.6－5.7	5.8－7.7	7.8－15.0
施排況	68%	81%	86%	81%	91%
血小板減少 (<100 x10⁶/L)	10%	9%	7%	14%	17%
心臟移植					
最低血中濃度 (C_0) (ng/ml)	≤ 3.5	3.6－5.3	5.4－7.3	7.4－10.2	10.3－21.8
施排況	65%	69%	80%	85%	85%
血小板減少 (< 75 x10⁶/L)	5%	5%	6%	8%	9%

肝臟移植

在肝臟移植臨床試驗（參閱 "臨床研究"），移植後最初 30 天給與 Certican，在給與第一劑後 5 天調整出中最低 everolimus 濃度，接著 3 4 週，每週調整一次，之後每個月調整一次，在給與 Certican 治療後第 1, 2, 和 4 週，最低血中濃度低於 3 ng/ml, 的病人比例分別約為 49%、37%、和 18%，大多數病人 (約 70% 至 80%) 在第 3 個月至第 12 個月 everolimus 最低血中濃度落在目標濃度 3-8 ng/ml, 的範圍內。

肝臟移植之 Tacrolimus 濃度

在肝臟移植的試驗中，Certican 與 tacrolimus 一起給與，Tacrolimus 的目標最低血中濃度大於或等於 8 ng/mL。試驗計畫書中，病人在開始使用 Certican 治療後一週，tacrolimus 最低血中濃度至少需為 8 ng/mL。移植後 30 天開始給與 Certican 治療後，tacrolimus 的目標最低血中濃度逐步降至 3-5 ng/ml。表五摘要說明這試驗中所觀察到的 tacrolimus 最低血中濃度。

表五　肝臟移植試驗中 Tacrolimus 最低血中濃度，中位數 (ng/ml.) 及其第 10 和第 90 個百分位

治療組	回診	N	回診濃度	中位數	第 10 個百分位	第 90 個百分位
穩態前	第 4 週	234	3-5	9.5	5.8	14.6
Certican	第 5 週	219	3-5	8.1	4.5	13.8
1.0mg 每天二次	第 6 週	233	3-5	7.0	4.1	12.0
（第 1 個月開始）	第 2 月	219	3-5	5.6	3.4	10.3
	第 3 月	218	3-5	5.2	3.1	9.7
	第 4 月	196	3-5	4.9	2.9	7.7
	第 5 月	195	3-5	4.8	2.7	7.3
	第 6 月	200	3-5	4.6	3.0	7.5
	第 9 月	186	3-5	4.4	2.9	8.0
	第 12 月	175	3-5	4.3	2.6	7.3

臨床研究

腎臟移植

於兩個第三期新接受腎臟移植臨床試驗 (B201 與 B251) 中，研究以 Certican 固定劑量 1.5 毫克／日及 3 毫克／日併用標準劑量的 ciclosporin 微乳劑型加類固醇，以 Mycophenolate mofetil (MMF) 2 公克每日劑量，或同等的主要藥合的療效目標為的第八個月作用無效，經過體組織檢查證實急性排斥，移植物失敗，個案死亡或失去追蹤。及於第十二個月移植物失敗，個案死亡或失去追蹤。及於第十二個月移植物失敗，個案死亡或失去追蹤。

表六　A2309 研究：12 個月時的腎功能比較 (ITT 族群中的受試者)

	Certican 1.5 毫克 N=277	Certican 3.0 毫克 N=279	MPA 1.44 毫克 N=277
	6 個月	12 個月	6 個月	12 個月	6 個月	12 個月
最終評估量表 (主要標準)	19.1 (3)	25.3 (3)	16.8 (47)	21.5 (60)	18.8 (52)	24.2 (67)
差異 % (Certican - MPA)	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-4.2, 6.8)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
個別評估量表 (次要標準)						
最終評估肌酸酐	10.8 (36)	16.2 (45)	10.0 (28)	13.3 (37)	13.7 (38)	17.0 (47)
移植組織次失	4.0 (11)	4.3 (12)	3.9 (11)	4.7 (13)	2.9 (8)	3.2 (9)
死亡	2.2 (6)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)	1.1 (3)	2.2 (6)
失去追蹤	3.6 (10)	4.3 (12)	2.5 (7)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)
最終評估量表 (次要標準)						
移植組織次失後／死亡	5.8 (16)	6.5 (18)	5.7 (16)	7.5 (21)	4.0 (11)	5.4 (15)
移植組織次失後／死亡／失去追蹤	9.4 (26)	10.8 (30)	8.2 (23)	10.0 (28)	5.8 (16)	8.7 (24)

CI = 信賴區間；百分比的範圍為 (%)
最終評估肌酸酐的變化量被定義為從基線至 (BPAR)，移植組織失敗，個案死亡，或失去追蹤

腎功能的體化如表九所示，在此研以利用MDRD公式計算資得的腎絲球體濾率(GFR)來表示腎功能。

於接受的四組移植病用標準次疑中重百腎／肌酸酐分析的結果進行蛋白尿評估，並按照表十所示的臨床觀察程度予以分級，在各個治療組中都只有少數病人達到顯著等級的開端，但 Certican 治療組達到顯著等級的病人比例都高於 MPA 治療組，分析結果顯示具有劑量效應，亦即蛋白尿的程度與 everolimus 的最低血中濃度有關，特別是在 Cmin 低濃度 8 ng/ml. 的時候。

在 Certican 治療的不良事件已列於上文 (表一)，使用 Certican 治療之病人中的病毒感染通報頻率較低，這主要是因為 CMV 感染 (分別為 0.7% 與 5.95%) 與 BK 病毒感染 (分別為 1.5% 與 4.8%) 的通報率較低的緣故。

表九　A2309 研究：12 個月時的腎功能 利用 MDRD 公式計算而得的 GFR) (ITT 族群)

		Certican 1.5 毫克 N=277	Certican 3.0 毫克 N=279	MPA 1.44 毫克 N=277
12 個月平均 GFR (mL/min/1.73 m²)		54.6	51.3	52.2
平均值差異 (everolimus - MPA)		2.37	-0.89	-
95% CI		(-1.7, 6.4)	(-5.0, 3.2)	-
12 個月 GFR 數值其中的四分	移植當日至失去 ≥ 0	70.7	70.0	70.0
（最後數值的最終結果）	移植當日至失去 ≥ 30	54.0	51.0	52.0
MDRD：腎病飲食修正 (modification of diet in renal disease)				

表十　A2309 研究：尿中蛋白質／肌酸酐比值

治療類別	蛋白尿分級 (毫克／毫莫耳)			
	正常 % (n)	輕度 % (n)	顯著 % (n)	腎病 % (n)
	(<0.39)	(0.39—0.59)	(0.59—0.59)	(≥0.59)
第 12 個月 (TED) Certican 1.5 毫克	0.4 (1)	64.2 (174)	32.5 (88)	3.0 (8)
Certican 3 毫克	0.7 (2)	59.2 (164)	33.9 (94)	5.8 (16)
MPA 1.44 毫克	1.8 (5)	73.1 (198)	20.7 (56)	4.1 (11)

1 毫克／毫莫耳 = 8.84 毫克／克
TED：治療日期 = 第 12 個月的評估值或最後數學的最終數值的分析結果)

心臟移植

於第三期心臟移植臨床試驗 (B253)，Certican 每日 1.5 毫克組與每日 3 毫克組分別與標準劑量的 ciclosporin 微乳劑型及類固醇預期組作對 azathioprine (AZA) 每日每公斤 1-3 毫克進行比較，其主要的評估指標為組織治療失敗定義為 ≥ BSRL 1 級數 3A 的發生率，急性排斥評估由流式細胞術，移植物失敗，病人死亡或失去追蹤的第 6 -12 及 24 個月之發生率，於第 6 個月，經由體組織檢查證實急性排斥 ≥ BSRL1 級數 3A 的發生率，於 Certican 每日 1.5 毫克組為 27.8%，每日 3 毫克組為 19% ，AZA 組為 41.6% (1.5 毫克組相對於對照組 p = 0.003，3 毫克組相對於對照組 p < 0.001)。

根據由流式細胞術所得之組織數據做評估每組存活的數據，從於第四之編號體移植直到發現第 1 個 Certican 的 ciclosporin 微乳劑型的數據，以 basiliximab 或 thymoglobulin 進行誘導治療，所有病人最接受狀態到期的治療。

兩個 Certican 治療組的起始劑量分別為 1.5 毫克／日與 3 毫克／日，然後依第 6 天開始調整劑量，從 everolimus 的最低血中濃度分別調節在 3-8 ng/ml 與 6-12 ng/ml 的目標範圍內，後續在治療的第一個月內，每隔幾週 everolimus 的最低血中濃度，然後每個月檢測一次，在每次給與 everolimus 和 Neoral 後 4-5 天的間隔安排整劑的調整，以確保最終存在達到的最低血中濃度範圍內。MMF 的劑量為 3 克／日，調整 ciclosporin 的劑量，就其最低血中濃度達特在新研究 A2411 中相同的目標範圍內。Everolimus 與 ciclosporin 的血中濃度的定十一所示。

試驗中的較高劑量 Certican 治療組提早停止收入病人，因為在此治療組中，臨機分組後最初 90 天內因感染及心血管疾病而死亡的發生率有升高的現象，但此無關於心次比較顯明的預期與模式並看不出此組別與其他治療組的反應的差別或類型有關。

統計學的比較顯現於在完成試驗的治療組間進行比較，實際達到的藥物血中濃度如表十四所示。

表十四　研究 A2310：Ciclosporin (CsA) 與 everolimus 的最低血中濃度檢測值

回診時間	Certican 1.5 毫克／低劑量 CsA N=279		MMF 3 克／標準劑量 CsA N=268	
	everolimus (C_0 ng/mL)	ciclosporin (C_0 ng/mL)	ciclosporin (C_0 ng/mL)	
第 4 天	5.7 (4.6)	153 (103)	151 (101)	
第 1 個月	5.3 (2.6)	247 (91)	269 (99)	
第 3 個月	5.7 (2.3)	209 (86)	245 (90)	
第 6 個月	5.5 (2.2)	151 (76)	202 (72)	
第 9 個月	5.4 (2.0)	117 (77)	176 (64)	
第 12 個月	5.6 (2.5)	102 (48)	167 (66)	

表中數據為幾何平均數 ± SD；C_0 是最低血中濃度

在採用隨機 everolimus 劑量的標法之後，腎功能有改善 -6 個月時的平均血壓 (即 腎)測 (Cockcroft-Gault 公式)為：Certican 組 65.4 mL/min，MMF 組 72.2 mL/min，12 個月時為：Certican 組 68.7 mL/min，MMF 組 71.8 mL/min。在第 12 個月時，這個對治療組中的療效，以經切片檢查證實之急性排斥率 (BSRL1 級數 ≥ 3A) 的發生率來表示）顯著地於次高劑量的程度 (Certican 組：22.8%，MMF 組：29.8%)。

實際血液中測量之 ciclosporin 濃度顯示於表十一。

表十一　A2411：Ciclosporin 血中濃度統計總結表 * (平均值 ± SD)

	Certican 組 (N=91)	MMF 組 (N=83)
回診	C_0	C_0
第4天	154 ± 71 n=79	153 ± 96 n=74
第1個月	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
第3個月	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
第6個月	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
第9個月	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
第12個月	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* ：總血中最低濃度 (C_0)

腎功能的改變可以利用 Cockcroft-Gault 公式計算得知，其主要的評估指標為組織治療失敗定義為 ≥ BSRL1 級數 3A 的發生率，急性排斥評估由流式細胞術，移植物失敗，病人死亡或失去追蹤的第 6 -12 及 24 個月之發生率，於第 6 個月，經由體組織檢查證實急性排斥 ≥ BSRL1 級數 3A 的發生率，於 Certican 每日 1.5 毫克組為 27.8%，每日 3 毫克組為 19% ，AZA 組為 41.6% (1.5 毫克組相對於對照組 p = 0.003，3 毫克組相對於對照組 p < 0.001)。

根據由流式細胞術所得之組織數據做評估每組存活的數據，從於第四之編號體移植直到發現第 1 個 Certican 的 ciclosporin 微乳劑型的數據，以 basiliximab 或 thymoglobulin 進行誘導治療，所有病人最接受狀態到期的治療。

兩個 Certican 治療組的起始劑量分別為 1.5 毫克／日與 3 毫克／日，然後依第 6 天開始調整劑量，從 everolimus 的最低血中濃度分別調節在 3-8 ng/ml 與 6-12 ng/ml 的目標範圍內，後續在治療的第一個月內，每隔幾週 everolimus 的最低血中濃度，然後每個月檢測一次，在每次給與 everolimus 和 Neoral 後 4-5 天的間隔安排整劑的調整，以確保最終存在達到的最低血中濃度範圍內。MMF 的劑量為 3 克／日，調整 ciclosporin 的劑量，就其最低血中濃度達特在新研究 A2411 中相同的目標範圍內。Everolimus 與 ciclosporin 的血中濃度的定十一所示。

試驗中的較高劑量 Certican 治療組提早停止收入病人，因為在此治療組中，臨機分組後最初 90 天內因感染及心血管疾病而死亡的發生率有升高的現象，但此無關於心次比較顯明的預期模式並看不出此組別與其他治療組的反應的差別或類型有關。

統計學的比較顯現於在完成試驗的治療組間進行比較，實際達到的藥物血中濃度如表十四所示。

表十四　研究 A2310：Ciclosporin (CsA) 與 everolimus 的最低血中濃度檢測值

回診時間	Certican 1.5 毫克／低劑量 CsA N=279		MMF 3 克／標準劑量 CsA N=268	
	everolimus (C_0 ng/mL)	ciclosporin (C_0 ng/mL)	ciclosporin (C_0 ng/mL)	
第 4 天	5.7 (4.6)	153 (103)	151 (101)	
第 1 個月	5.3 (2.6)	247 (91)	269 (99)	
第 3 個月	5.7 (2.3)	209 (86)	245 (90)	
第 6 個月	5.5 (2.2)	151 (76)	202 (72)	
第 9 個月	5.4 (2.0)	117 (77)	176 (64)	
第 12 個月	5.6 (2.5)	102 (48)	167 (66)	

表中數據為幾何平均數 ± SD；C_0 是最低血中濃度

主要的療效評估指標是一個綜合的失敗變量 (經活體組織檢查證實急性排斥，移植物失敗，個案死亡或失去追蹤)，結果如表八所示。

表八　A2309 研究：6 個月與 12 個月時的綜合與個別療效評估指標 (ITT 族群中的受試者)

	Certican 1.5 毫克 N=277		Certican 3.0 毫克 N=279		MPA 1.44 毫克 N=277	
	6 個月	12 個月	6 個月	12 個月	6 個月	12 個月
綜合評估指標 (主要標準)	19.1 (53)	25.3 (70)	16.8 (47)	21.5 (60)	18.8 (52)	24.2 (67)
差異 % (Certican - MPA)	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-4.2, 6.8)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
個別評估指標 (次要標準)						
最終評估肌酸酐	10.8 (36)	16.2 (45)	10.0 (28)	13.3 (37)	13.7 (38)	17.0 (47)
移植組織次失	4.0 (11)	4.3 (12)	3.9 (11)	4.7 (13)	2.9 (8)	3.2 (9)
死亡	2.2 (6)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)	1.1 (3)	2.2 (6)
失去追蹤	3.6 (10)	4.3 (12)	2.5 (7)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)
最終評估量表 (次要標準)						
移植組織次失後／死亡	5.8 (16)	6.5 (18)	5.7 (16)	7.5 (21)	4.0 (11)	5.4 (15)
移植組織次失後／死亡／失去追蹤	9.4 (26)	10.8 (30)	8.2 (23)	10.0 (28)	5.8 (16)	8.7 (24)

CI = 信賴區間；百分比的範圍為 (%)
最終評估肌酸酐的變化量被定義為從基線至 (BPAR)，移植組織失敗，個案死亡，或失去追蹤

於接受的四組移植病用標準次疑中重百腎／肌酸酐分析的結果進行蛋白尿評估，並按照表十所示的臨床觀察程度予以分級，在各個治療組中都只有少數病人達到顯著等級的開端，但 Certican 治療組達到顯著等級的病人比例都高於 MPA 治療組，分析結果顯示具有劑量效應，亦即蛋白尿的程度與 everolimus 的最低血中濃度有關，特別是在 Cmin 低濃度 8 ng/ml. 的時候。

在 Certican 治療的不良事件已列於上文 (表一)，使用 Certican 治療之病人中的病毒感染通報頻率較低，這主要是因為 CMV 感染 (分別為 0.7% 與 5.95%) 與 BK 病毒感染 (分別為 1.5% 與 4.8%) 的通報率較低的緣故。

表九　A2309 研究：12 個月時的腎功能 利用 MDRD 公式計算而得的 GFR) (ITT 族群)

		Certican 1.5 毫克 N=277	Certican 3.0 毫克 N=279	MPA 1.44 毫克 N=277
12 個月平均 GFR (mL/min/1.73 m²)		54.6	51.3	52.2
平均值差異 (everolimus - MPA)		2.37	-0.89	-
95% CI		(-1.7, 6.4)	(-5.0, 3.2)	-
12 個月 GFR 數值其中的四分	移植當日至失去 ≥ 0	70.7	70.0	70.0
（最後數值的最終結果）	移植當日至失去 ≥ 30	54.0	51.0	52.0
MDRD：腎病飲食修正 (modification of diet in renal disease)				

表十　A2309 研究：尿中蛋白質／肌酸酐比值

治療類別	蛋白尿分級 (毫克／毫莫耳)			
	正常 % (n)	輕度 % (n)	顯著 % (n)	腎病 % (n)
	(<0.39)	(0.39—0.59)	(0.59—0.59)	(≥0.59)
第 12 個月 (TED) Certican 1.5 毫克	0.4 (1)	64.2 (174)	32.5 (88)	3.0 (8)
Certican 3 毫克	0.7 (2)	59.2 (164)	33.9 (94)	5.8 (16)
MPA 1.44 毫克	1.8 (5)	73.1 (198)	20.7 (56)	4.1 (11)

1 毫克／毫莫耳 = 8.84 毫克／克
TED：治療日期 = 第 12 個月的評估值或最後數學的最終數值的分析結果)

心臟移植

於第三期心臟移植臨床試驗 (B253)，Certican 每日 1.5 毫克組與每日 3 毫克組分別與標準劑量的 ciclosporin 微乳劑型及類固醇預期組作對 azathioprine (AZA) 每日每公斤 1-3 毫克進行比較，其主要的評估指標為組織治療失敗定義為 ≥ BSRL1 級數 3A 的發生率，急性排斥評估由流式細胞術，移植物失敗，病人死亡或失去追蹤的第 6 -12 及 24 個月之發生率，於第 6 個月，經由體組織檢查證實急性排斥 ≥ BSRL1 級數 3A 的發生率，於 Certican 每日 1.5 毫克組為 27.8%，每日 3 毫克組為 19% ，AZA 組為 41.6% (1.5 毫克組相對於對照組 p = 0.003，3 毫克組相對於對照組 p < 0.001)。

根據由流式細胞術所得之組織數據做評估每組存活的數據，從於第四之編號體移植直到發現第 1 個 Certican 的 ciclosporin 微乳劑型的數據，以 basiliximab 或 thymoglobulin 進行誘導治療，所有病人最接受狀態到期的治療。

兩個 Certican 治療組的起始劑量分別為 1.5 毫克／日與 3 毫克／日，然後依第 6 天開始調整劑量，從 everolimus 的最低血中濃度分別調節在 3-8 ng/ml 與 6-12 ng/ml 的目標範圍內，後續在治療的第一個月內，每隔幾週 everolimus 的最低血中濃度，然後每個月檢測一次，在每次給與 everolimus 和 Neoral 後 4-5 天的間隔安排整劑的調整，以確保最終存在達到的最低血中濃度範圍內。MMF 的劑量為 3 克／日，調整 ciclosporin 的劑量，就其最低血中濃度達特在新研究 A2411 中相同的目標範圍內。Everolimus 與 ciclosporin 的血中濃度的定十一所示。

試驗中的較高劑量 Certican 治療組提早停止收入病人，因為在此治療組中，臨機分組後最初 90 天內因感染及心血管疾病而死亡的發生率有升高的現象，但此無關於心次比較顯明的預期模式並看不出此組別與其他治療組的反應的差別或類型有關。

統計學的比較顯現於在完成試驗的治療組間進行比較，實際達到的藥物血中濃度如表十四所示。

表十四　研究 A2310：Ciclosporin (CsA) 與 everolimus 的最低血中濃度檢測值

回診時間	Certican 1.5 毫克／低劑量 CsA N=279		MMF 3 克／標準劑量 CsA N=268	
	everolimus (C_0 ng/mL)	ciclosporin (C_0 ng/mL)	ciclosporin (C_0 ng/mL)	
第 4 天	5.7 (4.6)	153 (103)	151 (101)	
第 1 個月	5.3 (2.6)	247 (91)	269 (99)	
第 3 個月	5.7 (2.3)	209 (86)	245 (90)	
第 6 個月	5.5 (2.2)	151 (76)	202 (72)	
第 9 個月	5.4 (2.0)	117 (77)	176 (64)	
第 12 個月	5.6 (2.5)	102 (48)	167 (66)	

表中數據為幾何平均數 ± SD；C_0 是最低血中濃度

主要的療效評估指標是一個綜合的失敗變量 (經活體組織檢查證實急性排斥，移植物失敗，個案死亡或失去追蹤)，結果如表八所示。

表八　A2309 研究：6 個月與 12 個月時的綜合與個別療效評估指標 (ITT 族群中的受試者)

	Certican 1.5 毫克 N=277		Certican 3.0 毫克 N=279		MPA 1.44 毫克 N=277	
	6 個月	12 個月	6 個月	12 個月	6 個月	12 個月
綜合評估指標 (主要標準)	19.1 (53)	25.3 (70)	16.8 (47)	21.5 (60)	18.8 (52)	24.2 (67)
差異 % (Certican - MPA)	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-4.2, 6.8)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
個別評估指標 (次要標準)						
最終評估肌酸酐	10.8 (36)	16.2 (45)	10.0 (28)	13.3 (37)	13.7 (38)	17.0 (47)
移植組織次失	4.0 (11)	4.3 (12)	3.9 (11)	4.7 (13)	2.9 (8)	3.2 (9)
死亡	2.2 (6)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)	1.1 (3)	2.2 (6)
失去追蹤	3.6 (10)	4.3 (12)	2.5 (7)	2.5 (7)	1.8 (5)	3.2 (9)
最終評估量表 (次要標準)						
移植組織次失後／死亡	5.8 (16)	6.5 (18)	5.7 (16)	7.5 (21)	4.0 (11)	5.4 (15)
移植組織次失後／死亡／失去追蹤	9.4 (26)	10.8 (30)	8.2 (23)	10.0 (28)	5.8 (16)	8.7 (24)

CI = 信賴區間；百分比的範圍為 (%)
最終評估肌酸酐的變化量被定義為從基線至 (BPAR)，移植組織次失，個案死亡，或失去追蹤

於接受的四組移植病用標準次疑中重百腎／肌酸酐分析的結果進行蛋白尿評估，並按照表十所示的臨床觀察程度予以分級，在各個治療組中都只有少數病人達到顯著等級的開端，但 Certican 治療組達到顯著等級的病人比例都高於 MPA 治療組，分析結果顯示具有劑量效應，亦即蛋白尿的程度與 everolimus 的最低血中濃度有關，特別是在 Cmin 低濃度