ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Certican 0,25 mg tabletes
Certican 0,5 mg tabletes
Certican 0,75 mg tabletes
Certican 1,0 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 0,25; 0,5; 0,75 vai 1,0 mg everolima (*everolimusum*).

Palīgviela (-s) ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 2/4/7/9 mg laktozes monohidrāta un 51/74/112/149 mg bezūdens laktozes.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas vai iedzeltenas lāsumainas, apaļas, plakanas tabletes ar slīpām malām.

0,25 mg (diametrs 6 mm): ar iegravētu "C" vienā pusē un "NVR"– otrā.
0,5 mg (diametrs 7 mm): ar iegravētu "CH" vienā pusē un "NVR"– otrā.
0,75 mg (diametrs 8,5 mm): ar iegravētu "CL" vienā pusē un "NVR"– otrā.
1,0 mg (diametrs 9 mm): ar iegravētu "CU" vienā pusē un "NVR"– otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nieru un sirds transplantācija
Certican indicēts orgānu atgrūšanas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar zemu vai mēreni izteiktu imunoloģisku risku, kuriem tiek veikta allogēna nieru vai sirds transplantācija. Nieru un sirds transplantācijas gadījumā Certican ieteicams lietot kombinācijā ar ciklosporīna mikroemulsiju un kortikosteroīdiem.

Aknu transplantācija
Certican indicēts orgānu atgrūšanas profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija. Aknu transplantācijas gadījumā Certican ieteicams lietot kombinācijā ar takrolimu un kortikosteroīdiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Certican drīkst uzsākt un veikt tikai ārsti ar imūnsupresīvās terapijas pieredzi pēc orgānu transplantācijas un, kuriem ir iespēja kontrolēt everolima koncentrāciju asinīs.

Devas
Pieaugušie

Sākotnējā dozēšanas shēma – pa 0,75 mg divas reizes dienā vienlaikus ar ciklosporīnu tiek rekomendēta vispārējai populācijai, kas saņem nieru vai sirds transplantātu, ordinējot pēc iespējas ātrāk pēc transplantācijas.

Deva 1,0 mg divas reizes dienā vienlaikus ar takrolimu tiek rekomendēta populācijai, kas saņem aknu transplantātu, sākuma devu ordinējot aptuveni 4 nedēļas pēc transplantācijas.

Pacientiem, kuri saņem Certican, var būt nepieciešama devas pielāgošana, pamatojoties uz zāļu sasniegto koncentrāciju asinīs, panesību, individuālās atbildes reakciju, vienlaicīgi lietoto zāļu izmaiņām un klīnisko stāvokli. Deva jāpielāgo ar 4–5 dienu gariem intervāliem (skatīt Terapeitiskās zāļu koncentrācijas kontrole).

Īpašas pacientu grupas
Pacienti ar melnu ādas krāsu
Biopsijā konstatētu akūtu atgrūšanas epizožu biežums melnādainiem nieru transplantācijas pacientiem, salīdzinot ar gaišādainiem pacientiem, bija ievērojami augstāks. Informācija, kas norāda, ka melnādainiem pacientiem varētu būt nepieciešama lielāka Certican deva (skatīt 5.2. apakšpunktu), lai sasniegtu zāļu efektivitāti, kādu novēro gaišādainiem pacientiem, ir nepietiekama. Pašreiz dati par zāļu efektivitāti un drošumu ir pārāk ierobežoti, lai būtu iespējams sniegt specifiskus ieteikumus par everolima lietošanu melnādainiem pacientiem.

Pediatriskā populācija
Certican nedrīkst lietot pediatriskiem pacientiem, kuriem veikta nieru un aknu transplantācija. Certican drošums un efektivitāte pediatriskiem sirds transplantācijas pacientiem nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥65 gadiem)
Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, klīniskā pieredze nav pietiekama. Lai arī dati ir ierobežoti, nav acīmredzamas atšķirības everolima farmakokinētikā pacientiem ≥65–70 gadu vecumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību ieteicams rūpīgi kontrolēt everolima atlikušo koncentrāciju asinīs. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child–Pugh*) deva jāsamazina līdz aptuveni divām trešdaļām no parastās devas. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child–Pugh*) deva jāsamazina līdz pusei no parastās devas. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child–Pugh*) deva jāsamazina līdz vienai trešdaļai no parastās devas. Tālākai devas palielināšanai jābūt saskaņotai ar preparāta terapeitiskās koncentrācijas kontroli (skatīt 5.2. apakšpunktu). Samazinātās devas jānoapļo līdz tuvākajam stiprumam, kā zemāk norādīts 1. tabulā:

1. tabula. Certican samazinātās devas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

	Normāla aknu funkcija	**Viegli aknu darbības traucējumi (A klase pēc *Child-Pugh*)**	**Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase pēc *Child-Pugh*)**	**Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh*)**
Nieru un sirds transplantācija	0,75 mg divas reizes dienā	0,5 mg divas reizes dienā	0,5 mg divas reizes dienā	0,25 mg divas reizes dienā
Aknu transplantācija	1 mg divas reizes dienā	0,75 mg divas reizes dienā	0,5 mg divas reizes dienā	0,5 mg divas reizes dienā

Terapeitiskās zāļu koncentrācijas kontrole
Gadījumos, kad rekomendētas zemas ciklosporīna un takrolima koncentrācijas, jāizmanto zāļu testa metodes ar atbilstošiem kritērijiem.
Certican ir šaurs terapeitiskais indekss, tāpēc var būt nepieciešama devas pielāgošana, lai saglabātu terapeitisko iedarbību. Tiek rekomendēta regulāra everolima terapeitiskās koncentrācijas asinīs kontrole. Izanalizējot zāļu iedarbības efektivitāti un iedarbības drošumu, pacientiem, kuriem everolima atlikusī koncentrācija asinīs ir ≥3,0 ng/ml nieru, sirds un aknu transplantāta recipientiem, salīdzinot ar tiem, kuriem zāļu atlikusī koncentrācija asinīs ir mazāka par 3,0 ng/ml, retāk konstatētas biopsijā pierādītas akūtas atgrūšanas epizodes. Terapeitiskās koncentrācijas diapazona augšējā ieteicamā robeža ir 8 ng/ml. Zāļu iedarbība koncentrācijā virs 12 ng/ml nav pētīta. Minētais everolima koncentrācijas ieteicamais diapazons pamatojas uz hromatogrāfiskajām metodēm.

Ir īpaši svarīgi kontrolēt everolima koncentrāciju asinīs pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, vienlaikus ordinējot spēcīgus CYP3A4 enzīma induktorus un inhibitorus, nomainot zāļu formu un/vai ievērojami samazinot ciklosporīna devu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot disperģējamās tabletes, iespējama nedaudz mazāka everolima koncentrācija asinīs.

Ideāli Certican devas pielāgošanai jāpamatojas uz tā atlikušo koncentrāciju asinīs, kas noteikta >4–5 dienu laikā pēc iepriekšējās devas maiņas. Starp ciklosporīnu un everolimu pastāv mijiedarbība, un ja ciklosporīna koncentrācija ievērojami samazinās (t.i., atlikusī koncentrācija <50 ng/ml), everolima koncentrācija var pazemināties.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem atlikušai koncentrācijai asinīs vajadzētu atrasties iedarbības diapazona 3-8 ng/ml augšdaļā.

Pēc ārstēšanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas kontrole jāveic ik pēc 4 - 5 dienām, līdz 2 secīgas atlikušās koncentrācijas analīzes apstiprina stabilu everolima koncentrāciju asinīs, jo pagarinātais eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu darbības traucējumiem aizkavē stabila stāvokļa iestāšanos (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devas korekcija jāveic, pamatojoties uz stabilu everolima atlikušo koncentrāciju asinīs.

Ieteikumi par ciklosporīna devu nieru transplantācijas gadījumā
Ilgstoša Certican lietošana vienlaicīgi ar pilnu ciklosporīna devu nav ieteicama. Ciklosporīna koncentrācijas samazināšana nieru transplantāta recipientiem, kuri ārstēti ar Certican, uzlabo nieru darbību. Atbilstoši pētījumā A2309 iegūtajai pieredzei ciklosporīna devas samazināšana jāuzsāk uzreiz pēc transplantācijas, izmantojot šādus ieteicamos ciklosporīna atlikušās koncentrācijas diapazonus.

2. tabula. Nieru transplantācija: ieteicamās ciklosporīna mērķa atlikušās koncentrācijas asinīs diapazoni

Ciklosporīna mērķa atlikusī koncentrācija C_0 (ng/ml)	1. mēnesis	2.-3. mēnesis	4.-5. mēnesis	6.-12. mēnesis
Certican grupas	100-200	75-150	50-100	25-50

(Noteiktās C_0 un C_2 koncentrācijas uzskaitītas 5.1. apakšpunktā).

Pirms ciklosporīna devas samazināšanas ieteicams pārliecināties, ka everolima līdzsvara atlikusī koncentrācija asinīs ir vienāda vai augstāka par 3 ng/ml.

Dati par Certican un ciklosporīna atlikušo koncentrāciju asinīs mazāku par 50 ng/ml vai C_2 koncentrāciju mazāku par 350 ng/ml uzturošajā fāzē, dozējot vienlaicīgi, ir ierobežoti. Ja pacientam konstatēta nepanesība pret ciklosporīna koncentrācijas samazināšanos, Certican tālāka lietošana atkārtoti jāizvērtē.

Ieteikumi par ciklosporīna devu sirds transplantācijas gadījumā
Sirds transplantāta recipientiem, lai uzlabotu nieru darbību, uzturošajā fāzē, vienu mēnesi pēc transplantācijas atbilstoši panesībai, ieteicama ciklosporīna devas samazināšana. Ja nieru darbības traucējumi progresē vai ja aprēķinātais kreatinīna klīrenss ir <60 ml/min, terapijas shēma jāpielāgo. Sirds transplantāta recipientiem ciklosporīna deva jāpielāgo, pamatojoties uz ciklosporīna atlikušo koncentrāciju asinīs. Pieredzi ar samazinātu ciklosporīna koncentrāciju asinīs skatīt 5.1. apakšpunktā.

Sirds transplantācijas gadījumā dati par Certican un ciklosporīna atlikušo koncentrāciju (C_0) 50–100 ng/ml pēc 12 mēnešiem, dozējot vienlaicīgi, ir ierobežoti.

Pirms ciklosporīna devas samazināšanas ieteicams pārliecināties, ka everolima līdzsvara atlikusī koncentrācija asinīs ir vienāda vai augstāka par 3 ng/ml.

Ieteikumi par takrolima devu aknu transplantācijas gadījumā
Aknu transplantācijas pacientiem jāsamazina takrolima iedarbība, lai samazinātu ar kalcineirīnu saistīto nieru toksicitāti. Takrolima deva jāsamazina 3 nedēļas pēc kombinācijas ar Certican lietošanas uzsākšanas, pamatojoties uz takrolima mērķa atlikušo koncentrāciju asinīs (C_0) 3-5 ng/ml. Kontrolētā klīniskajā pētījumā takrolima pilnīga atcelšana tika saistīta ar akūtas atgrūšanas riska paaugstināšanos.

Certican lietošana kopā ar pilnu takrolima devu kontrolētos klīniskos pētījumos nav pētīta.

Lietošanas veids
Certican paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai.

Certican dienas deva vienmēr jāordinē iekšķīgi divās dalītās devās, konsekventi vai nu kopā ar uzturu, vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tajā pašā laikā saskaņojot ar ciklosporīna mikroemulsijas vai takrolima lietošanu (skatīt „Terapeitiskās zāļu koncentrācijas kontrole").

Certican tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, pirms lietošanas tās nesakošļājot. Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, pieejamas Certican disperģējamās tabletes (skatīt Zāļu aprakstu – Certican disperģējamās tabletes).

4.3. Kontrindikācijas

Certican ir kontrindicēts pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret everolimu, sirolīmu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnsupresijas kontrole
Klīniskajos pētījumos Certican lietots vienlaikus ar ciklosporīna mikroemulsiju, baziliksimabu vai takrolimu, un kortikosteroīdiem. Certican lietošana kombinācijā ar imūnsupresīviem līdzekļiem, izņemot minētos, nav pietiekami pētīta.

Certican lietošana nav pietiekami pētīta pacientiem ar augstu imunoloģisku risku.

Lietošana kombinācijā ar timoglobulīna indukciju
Izmantojot indukciju ar timoglobulīnu (trušu antitimocītu globulīns) kopā ar Certican/ciklosporīnu/steroīdu ārstēšanas shēmu, jāievēro īpaša piesardzība. Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās sirds transplantācijas pacienti (Pētījums A2310, skatīt 5.1. apakšpunktu), pirmo trīs mēnešu laikā pēc transplantācijas pacientu apakšgrupā, kuri bija saņēmuši indukciju ar trušu antitimocītu globulīnu kopā ar Certican, steroīdiem un ciklosporīnu, biežāk novēroja smagu infekciju, tajā skaitā letālu infekciju, gadījumus.

Smagas un oportūnistiskas infekcijas
Pacientiem, kurus ārstē ar imūnsupresīvām zālēm, tajā skaitā Certican, ir paaugstināts oportūnistisku infekciju (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu, protozoju) risks. Pie šiem stāvokļiem pieder ar BK vīrusu saistīta nefropātija un ar JC vīrusu saistītā progresīvā multifokālā leikoencefalopātija (PML). Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu, kas var izraisīt smagas komplikācijas vai letālu iznākumu, un kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un nieru darbības traucējumiem vai neiroloģiskiem simptomiem. Ir saņemti ziņojumi par infekcijām ar letālu iznākumu un sepsi pacientiem, kuri lietojuši Certican (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ar Certican profilaktiska antibakteriāla terapija pret *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) izraisītu pneimoniju un citomegalovīrusu (CMV) ieteicama pēc transplantācijas, galvenokārt pacientiem ar paaugstinātu oportūnistisku infekcijas risku.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams rūpīgi kontrolēt everolima atlikušo koncentrāciju asinīs (C_0) un pielāgot everolima devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Everolima pagarinātā eliminācijas pusperioda dēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) pēc ārstēšanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas jākontrolē everolima terapeitiskā iedarbība līdz brīdim, kad sasniegta stabila zāļu koncentrācija asinīs.

Mijiedarbība ar perorāliem CYP3A4 substrātiem
Iespējamās zāļu mijiedarbības dēļ jāievēro piesardzība, lietojot Certican kopā ar perorāliem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu. Ja Certican lieto kopā ar perorāliem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, pimozīdu, terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, kvinidīnu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumiem), pacientiem jānovēro nevēlamās blakusparādības, kuras ir aprakstītas perorāli lietojamu CYP3A4 substrātu zāļu aprakstā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem vai induktoriem
Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai daudzu zāļu efluksa sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, ritonavīru) var paaugstināt everolima līmeni asinīs un nav ieteicama, ja vien ieguvums neatsver risku.

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu), ja vien ieguvums neatsver risku.

Ja nevar izvairīties no CYP3A4 un/vai P-gp induktoru vai inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, ieteicams kontrolēt everolima koncentrāciju asinīs un pacienta stāvokli, kamēr tos lieto vienlaicīgi, kā arī pēc to lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama everolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Limfomas un citi ļaundabīgie audzēji
Pacientiem, kuriem ordinēta imūnsupresīvu zāļu shēma, kas ietver Certican, iespējams paaugstināts limfomu vai citu ļaundabīgu, īpaši ādas, audzēju rašanās risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Absolūtais risks, iespējams, vairāk saistīts ar imūnsupresijas ilgumu un intensitāti, nekā ar specifisku zāļu lietošanu. Lai konstatētu ādas neoplazmas, pacienti regulāri jākontrolē un jāiesaka ierobežot uzturēšanos UV starojumā un saules gaismā, kā arī valkāt atbilstošu aizsargapģērbu pret saules gaismu.

Hiperlipidēmija
Vienlaicīga Certican un ciklosporīna mikroemulsijas vai takrolima lietošana transplantāta recipientiem saistīta ar paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu koncentrāciju serumā, kad varētu būt nepieciešama ārstēšana. Pacientiem, kuri saņem Certican, ieteicama hiperlipidēmijas kontrole, un, ja nepieciešams, jāordinē lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi un atbilstoši jākoriģē diēta (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem ar apstiprinātu hiperlipidēmiju pirms imūnsupresīvas terapijas, kas ietver Certican, uzsākšanas, jāizvērtē riska/ieguvuma attiecība. Tāpat arī pacientiem ar smagu rezistentu hiperlipidēmiju atkārtoti jāizvērtē riska/ieguvuma attiecība, turpinot Certican terapiju. Pacientus, kuriem ordinēti HMG–CoA reduktāzes inhibitori un/vai fibrāti, ieteicams kontrolēt sakarā ar iespējamu rabdomiolīzes un citu nevēlamu blakusparādību, kas šīm zālēm aprakstītas attiecīgajā Zāļu aprakstā, rašanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Angioedēma
Certican lietošana saistīta ar angioedēmas rašanos. Lielākajā daļā gadījumu pacientu papildus saņēma AKE inhibitorus.

Everolima un kalcineirīna inhibitoru inducēti nieru darbības traucējumi
Nieru un sirds transplantācijas gadījumā Certican lietošana kopā ar pilnu ciklosporīna devu paaugstina nieru darbības traucējumu risku. Lai izvairītos no nieru darbības traucējumiem, Certican jālieto kopā ar samazinātu ciklosporīna devu. Pacientiem ar paaugstinātu kreatinīna koncentrāciju serumā jāapsver atbilstoša imūnsupresīvās terapijas pielāgošana, galvenokārt ciklosporīna devas samazināšana.

Aknu transplantācijas pētījumā, lietojot Certican kopā ar samazinātām takrolima devām, nenovēroja nieru darbības pasliktināšanos, salīdzinot ar standarta takrolima devu iedarbību.

Visiem pacientiem ieteicama regulāra nieru darbības kontrole. Piesardzība nepieciešama, lietojot vienlaicīgi citas zāles, kas negatīvi ietekmē nieru darbību bez vienlaikus lietošanas ar Certican.

Proteīnūrija
Certican lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoriem transplantācijas pacientiem saistīta ar paaugstinātu proteīnūrijas risku. Paaugstinoties everolima koncentrācijai asinīs, paaugstinās proteīnūrijas risks.
Imūnsupresīvās ārstēšanas laikā, tajā skaitā ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI), nieru transplantācijas pacientiem ar vieglu proteīnūriju, aizvietojot KNI ar Certican, ziņots par proteīnūrijas pastiprināšanos. Pārtraucot Certican lietošanu un atsākot ārstēšanu ar KNI, novērots iedarbības atgriezeniskums. Šiem pacientiem ārstēšanas nomaiņas no KNI uz Certican drošums un efektivitāte nav noteikti.
Pacientiem, kuri lieto Certican, jākontrolē, vai neattīstās proteīnūrija.

Nieru transplantāta tromboze
Saņemti ziņojumi par paaugstinātu nieru arteriālās vai venozās trombozes risku, kas var izraisīt transplantāta zaudējumu, galvenokārt pirmo 30 dienu laikā pēc transplantācijas.

Brūču dzīšanas traucējumi
Certican, tāpat kā citi mTOR inhibitori, var izraisīt brūču dzīšanas traucējumus, paaugstinot pēc-transplantācijas komplikāciju, piemēram, brūču atvēršanās, šķidruma uzkrāšanās un brūču infekcijas, kam nepieciešama turpmāka ķirurģiska iejaukšanās, risku. Visbiežāk nieru transplantācijas pacientiem, it īpaši pacientiem ar paaugstinātu ķermeņa masas indeksu, ziņots par limfocēles gadījumiem. Sirds transplantācijas pacientiem ir paaugstināts izsvīduma perikardā un pleirā risks, bet aknu transplantācijas pacientiem ir paaugstināts incīzijas trūces risks.

Trombotiskā mikroangiopātija/trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms
Certican lietošana kopā ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI) var paaugstināt KNI inducētā hemolītiski urēmiskā sindroma/trombotiskas trombocitopēniskas purpuras/trombotiskās mikroangiopātijas risku.

Vakcinācija
Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju; terapijas laikā ar imūnsupresantiem, tajā skaitā everolimu, vakcinācija var būt mazāk efektīva. Ieteicams izvairīties no dzīvu vakcīnu lietošanas.

Intersticiāla plaušu slimība/neinfekciozs pneimonīts
Pacientiem ar nepārejošu infekciozu pneimoniju, kas nepakļaujas terapijai ar antibiotikām, un kuriem pēc rūpīgas izmeklēšanas izslēgti citi infekciozie, neoplastiskie un nemedikamentozie cēloņi, jāapsver intersticiālas plaušu slimības (*Interstitial lung disease* – ILD) diagnoze. Certican lietošanas laikā saņemti ziņojumi par ILD, kuras simptomi kopumā izzuda, pārtraucot Certican lietošanu ar vai bez papildus kortikosteroīdu ordinēšanas. Tomēr reģistrēti arī letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirmreizējs cukura diabēts
Certican lietošana pēc transplantācijas palielina pirmreizēja cukura diabēta risku. Pacientiem, kurus ārstē ar Certican, rūpīgi jākontrolē glikozes koncentrācija asinīs.

Vīriešu neauglība
Literatūrā aprakstīti gadījumi par atgriezeniskiem azospermijas un oligospermijas gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar mTOR inhibitoriem. Preklīniskajos toksikoloģijas pētījumos pierādīts, ka everolims var samazināt spermatoģenēzi, un vīriešu neauglība ir riska faktors ilgstošai ārstēšanai ar Certican.

Kādas no palīgvielām nepanesības risks
Certican tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Everolimu galvenokārt metabolizē CYP3A4 aknās un nelielā pakāpē zarnu sieniņā, un tas ir daudzu zāļu izvades sūkņa, P–glikoproteīna (P-gp), substrāts. Tādējādi sistēmiski absorbēta everolima absorbciju un sekojošu eliminmāciju ietekmē zāles, kas ietekmē CYP3A4 vai P–glikoproteīnu. Vienlaicīga terapija ar spēcīgiem 3A4 inhibitoriem un induktoriem nav ieteicama. P–glikoproteīna inhibitori var samazināt everolima izvadi no zarnu šūnām un paaugstināt everolima koncentrāciju asinīs. *In vitro* everolims uzrādīja CYP3A4 konkurentā un CYP2D6 jauktā inhibitora īpašības. Visi mijiedarbības pētījumi *in vivo* veikti bez vienlaicīgas ciklosporīna ievadīšanas.

3. tabula. Citu aktīvo vielu ietekme uz everolimu

Aktīvo vielu iedalījums pēc mijiedarbības pakāpes	**Mijiedarbība – everolima AUC/C_{max} izmaiņas ģeometriskais vidējais rādītājs (novērotais diapazons)**	**Ieteikumi saistībā ar zāļu vienlaicīgu lietošanu**
***Spēcīgi* CYP3A4/P-gp inhibitori**		

Ketokonazols	AUC ↑15,3-reizes (diapazons 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-reizes (diapazons 2,6-7,0)	Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4/P-gp inhibitoriem nav ieteicama, ja vien iespējamais ieguvums atsver potenciālo risku.
Itrakonazols, posakonazols, vorikonazols	Pētījumi nav veikti. Sagaidāms izteikts everolima koncentrācijas pieaugums.	
Telitromicīns, klaritromicīns		
Nefazodons		
Ritonavīrs, atazanavīrs, sahinavīrs, darunavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs		
***Vidēji spēcīgi* CYP3A4/P-gp inhibitori**		
Eritromicīns	AUC ↑4,4-reizes (diapazons 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-reizes (diapazons 0,9-3,5)	Everolima atlikusī koncentrācija asinīs jākontrolē, lietojot everolimu kopā ar CYP3A4/P-gp inhibitoriem, kā arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar tiem. Ja nav iespējams izvairīties no vidēji spēcīgu CYP3A4 vai P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, jāievēro piesardzība. Rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības, un pēc vajadzības jāpielāgo everolima deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Imatinibs	AUC ↑3,7-reizes C_{max} ↑2,2-reizes	
Verapamils	AUC ↑3,5-reizes (diapazons 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-reizes (diapazons 1,3-3,8)	
Ciklosporīns iekšķīgai lietošanai	AUC ↑2,7-reizes (diapazons 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-reizes (diapazons 1,3-2,6)	
Kanabidiols (P-gp inhibitors)	AUC ↑2,5-reizes C_{max} ↑2,5-reizes	
Flukonazols	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās.	
Diltiazēms, nikardipīns		
Dronedarons	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās.	

Amprenavīrs, fosamprenavīrs	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās.	
Greipfrūtu sula vai citi pārtikas produkti, kas ietekmē CYP3A4/P-gp	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma everolima iedarbības pastiprināšanās (iedarbības veidi var variēt).	Jāizvairās no šīs kombinācijas lietošanas.
Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori		
Rifampicīns	AUC ↓63% (diapazons 0-80%) C_{max} ↓58% (diapazons 10-70%)	Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4/P-gp induktoriem nav ieteicama, ja vien iespējamais ieguvums atsver potenciālo risku.
Rifabutīns	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās.	
Karbamazepīns	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās.	
Fenitoīns	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās.	
Fenobarbitāls	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās.	Everolima atlikusī koncentrācija asinīs jākontrolē, lietojot everolimu kopā ar CYP3A4 induktoriem, kā arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar tiem.
Efavirenzs, nevirapīns	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās.	
Asinszāles preparāti (*Hypericum Perforatum*)	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma izteikta iedarbības pavājināšanās.	Ārstēšanas laikā ar everolimu nedrīkst lietot asinszāles preparātus.

<u>Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt everolims</u>

<u>Oktreotīds</u>
Lietojot everolimu (10 mg dienā) vienlaicīgi ar depo formas oktreotīdu, oktreotīda C_{min} vidējais ģeometriskais rādītājs (everolims/placebo) palielinājās 1,47 reizes.

<u>Ciklosporīns</u>
Certican uzrāda klīniski nenozīmīgāku ietekmi uz ciklosporīna farmakokinētiku nieru un sirds transplantāta recipientiem, kuri saņem ciklosporīna mikroemulsiju.

Atorvastatīns (CYP3A4 substrāts) un pravastatīns (P-gp substrāts)
Vienreizējas Certican devas lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu vai pravastatīnu veseliem brīvprātīgajiem neietekmēja atorvastatīna, pravastatīna un everolima farmakokinētiku, kā arī kopējo HMG–CoA reduktāzes bioreaktivitāti plazmā klīniski nozīmīgā pakāpē. Tomēr šādus rezultātus nevar ekstrapolēt attiecībā uz citiem HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem.

Pacienti jākontrolē, kā aprakstīts HMG–CoA reduktāzes inhibitoru zāļu aprakstos, vai nerodas rabdomiolīze un citas nevēlamas blakusparādības.

Perorāli CYP3A4A substrāti
Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, maz ticams, ka sistēmiskā koncentrācija, kas sasniegta pēc 10 mg dienas devas iekšķīgas lietošanas, izraisīs P-gp, CYP3A4 un CYP2D6 inhibīciju. Tomēr nevar izslēgt CYP3A4 un P-gp inhibīcijas iespējamību zarnu traktā. Mijiedarbības pētījuma rezultāti ar veseliem indivīdiem liecināja, ka, vienlaicīgi lietojot perorālas midazolāma (jūtīgs CYP3A substrāts) devas un everolimu, midazolāma C_{max} palielinājās par 25% un midazolāma AUC par 30%. Šī iedarbība varētu būt saistīta ar everolima izraisītu zarnu CYP3A4 inhibīciju. Tādēļ everolima lietošana kopā ar perorāli lietojamiem CYP3A4 substrātiem var ietekmēt to biopieejamību. Tomēr klīniski nozīmīga ietekme uz sistēmiski lietotu CYP3A4 substrātu iedarbību nav sagaidāma. Ja Certican lieto kopā ar perorāliem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, pimozīdu, terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, kvinidīnu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumiem), pacientiem jānovēro nevēlamās blakusparādības, kuras ir aprakstītas perorāli lietojamo CYP3A4 substrātu zāļu aprakstā.

Vakcinācija
Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju, un terapijas laikā ar Certican vakcinācija var būt mazāk efektīva. Ieteicams izvairīties no dzīvu vakcīnu lietošanas.

Pediatriskā populācija
Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Atbilstošas informācijas par Certican lietošanu grūtniecēm nav. Eksperimentos ar dzīvniekiem konstatēta toksiska ietekme uz reprodukciju, tajā skaitā embrio-/fetotoksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Certican nedrīkst ordinēt grūtniecēm, ja vien iespējamais ieguvums neatsver potenciālo risku auglim. Sievietēm fertilajā vecumā Certican lietošanas laikā un līdz 8 nedēļām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka lietot efektīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai everolims izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Eksperimentos ar dzīvniekiem everolims un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku pienā. Tādēļ sievietēm, kuras lieto Certican, jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte
Literatūrā reģistrēti ziņojumi par azospermijas un oligospermijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar mTOR inhibitoriem (skatīt 4.4., 4.8. un 5.3. apakšpunktu). Everolima izraisītas neauglības iespēja vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem nav zināma, tomēr vīriešiem novērota neauglība, bet sievietēm — sekundārā amenoreja.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Certican neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a) Drošuma profila kopsavilkums
Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums atvasināts no 12 mēnešu laikā saņemto ziņojumu analīzes datiem no daudzcentru, randomizētiem un kontrolētiem pētījumiem, kuros transplantācijas pieaugušos pacientus ārstēja ar Certican kombinācijā ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI) un kortikosteroīdiem. Visos pētījumos, izņemot divus (nieru transplantācijas), tika iekļautas grupas, kas ietvēra Certican nesaturošu, uz KNI pamatotu standarta terapiju. Certican kombinācija ar ciklosporīnu pētīta piecos nieru transplantācijas pētījumos, kuros kopumā piedalījās 2 497 pacienti (tajā skaitā divi pētījumi bez Certican nesaturošas kontroles grupas), un trīs sirds transplantācijas pētījumos, kuros kopumā piedalījās 1531 pacienti (ITT pacientu grupa, skatīt 5.1. apakšpunktu).

Certican kombinācija ar takrolimu pētīta vienā pētījumā, kurā piedalījās 719 aknu transplantācijas pacienti (ITT pacientu grupa, skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas, anēmija, hiperlipidēmija, pirmreizējs cukura diabēts, bezmiegs, galvassāpes, hipertensija, klepus, aizcietējums, slikta dūša, perifēra tūska, brūču dzīšanas traucējumi (tajā skaitā izsvīdums pleirā un perikardā).

Blakusparādību rašanās bija atkarīga no imūnsupresīvās terapijas shēmas (t.i., pakāpes un ilguma). Klīniskajos pētījumos, lietojot Certican kombinācijā ar ciklosporīnu, kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma Certican kombinācijā ar pilnu ciklosporīna mikroemulsijas devu, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Kopumā blakusparādību sastopamība bija retāka, ordinējot mazāku ciklosporīna mikroemulsijas devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Certican drošuma profils, lietojot to kopā ar samazinātām ciklosporīna devām, bija salīdzināms ar 3 pilotpētījumos aprakstīto, kuros tika lietotas pilnas ciklosporīna devas, izņemot kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos, kas novērota retāk, un mediānie un vidējie kreatinīna līmeņa serumā rādītāji bija zemāki, nekā III fāzes pētījumos.

b) Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts
4. tabulā norādītas nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības, kas iespējami saistītas ar Certican lietošanu un kas novērotas III fāzes klīniskos pētījumos. Ja vien nav norādīts savādāk, šīs nevēlamās blakusparādības biežāk novērotas III fāzes pētījumos pacientiem, kuri saņēma Certican, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma Certican nesaturošu standarta terapiju, vai attīstības biežums ir tāds pats kā gadījumā, ja tā ir zināma salīdzināmo zāļu MPA nevēlama blakusparādība nieru un sirds transplantācijas pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vien nav norādīts savādāk, nevēlamo blakusparādību profils visās transplantācijas grupās kopumā bija līdzīgs. Nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši standarta *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai.

Blakusparādības ir sarindotas pēc biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas iespējams saistītas ar Certican lietošanu

Orgānu sistēma	**Biežums**	**Blakusparādības**

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Infekcijas (vīrusu, bakteriālas, sēnīšu), augšējo elpošanas ceļu infekcijas, apakšējo elpošanas ceļu infekcija (tajā skaitā pneimonija)[1], urīnceļu infekcijas[2]
	Bieži	Sepse, brūču infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Ļaundabīgi vai nespecifiski audzēji, ļaundabīgas un nespecifiskas ādas neoplazmas
	Retāk	Limfomas/pēctransplantācijas limfoproliferatīvie traucējumi (PTLD)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, anēmija/eritropēnija, trombocitopēnija[1]
	Bieži	Pancitopēnija, trombotiskas mikroangiopātijas (tajā skaitā trombotiskā trombocitopēniskā purpura, hemolītiski urēmiskais sindroms)
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipogonādisms vīriešiem (pazemināts testosterona, paaugstināts FSH un LH līmenis)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiperlipidēmija (holesterīna un triglicerīdu), pirmreizējs cukura diabēts, hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Izsvīdums perikardā[3]
	Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija, vēnu trombembolija
	Bieži	Limfocēle[4], deguna asiņošana, tromboze transplantātā
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Izsvīdums pleirā[1], klepus[1], aizdusa[1]
	Retāk	Intersticiāla plaušu slimība[5]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana

	Bieži	Pankreatīts, stomatīts/čūlas mutē, mutes dobuma un rīkles sāpes
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Neinfekciozs hepatīts, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Angioedēma[6], akne, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Proteīnūrija[2], renāla tubulāra nekroze[7]
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Erektilā disfunkcija, menstruālie traucējumi (ieskaitot amenoreju un menorāģiju)
	Retāk	Olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Perifēra tūska, sāpes, brūču dzīšanas traucējumi, drudzis
	Bieži	Incīzijas trūce
Izmeklējumi	Bieži	Patoloģiski aknu enzīmu testu rādītāji[8]

[1] Bieži nieru un aknu transplantācijas gadījumā.

[2] Bieži sirds un aknu transplantācijas gadījumā.

[3] Sirds transplantācijas gadījumā.

[4] Nieru un sirds transplantācijas gadījumā.

[5] Ar SMQ pamatota ILD analīze parādīja ILD biežumu klīniskajos pētījumos. Šī plašā analīze sevī ietvēra arī gadījumus, kas bija saistīti ar blakusslimībām, piemēram, ar infekcijām. Šeit norādītais biežums atvasināts no zināmo gadījumu medicīniskajiem pārskatiem.

[6] Pārsvarā pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja AKE inhibitorus.

[7] Nieru transplantācijas gadījumā.

[8] Paaugstināts γ-GT, ASAT, ALAT, līmenis.

c) Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts
Preklīniskajos toksikoloģijas pētījumos pierādīts, ka everolims var samazināt spermatoģenēzi, tāpēc, ilgstoši lietojot Certican, kā potenciāls riska faktors jāņem vērā vīriešu neauglība. Literatūrā reģistrēti ziņojumi par azospermijas un oligospermijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar mTOR inhibitoriem.

Kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros kopumā piedalījās 3 256 pacienti, kuri saņēma Certican kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem un kurus novēroja vismaz 1 gadu, 3,1% pacientu attīstījās ļaundabīgie audzēji, 1,0% pacientu attīstījās ļaundabīgie ādas audzēji un 0,60% pacientu attīstījās limfoma vai limfoproliferatīvi traucējumi.

Lietojot rapamicīnu un tā atvasinājumus, tajā skaitā Certican, pacientiem attīstījās intersticiāla plaušu slimība, izraisot arī plaušu parenhīmas audu iekaisumu (pneimonītu) un/vai neinfekciozas etioloģijas fibrozi; dažos gadījumos iznākums bija letāls. Vairumā gadījumu slimības simptomi izzuda, pārtraucot Certican lietošanu un/vai papildus ordinējot kortikosteroīdus. Tomēr reģistrēti arī letāli gadījumi.

d) Nevēlamās blakusparādības no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem
Tālāk minētās blakusparādības minētas Certican pēcreģistrācijas periodā saņemtajos spontānajos ziņojumos un literatūras datos. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots brīvprātīgi un no nenoteikta skaita pacientu grupas, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu, tāpēc tas klasificēts kā „nav zināmi". Blakusparādības ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu grupā blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības no spontānajiem ziņojumiem un literatūras datiem (biežums nav zināms)

Orgānu sistēma	**Biežums**	**Blakusparādības**
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms	Dzelzs deficīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināms	Leikocitoklastisks vaskulīts, limfedēma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nav zināms	Pulmonāla alveolu proteinoze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināms	Eritrodermija

Pediatriskā populācija
Drošuma informācija bērniem un pusaudžiem pamatojas uz 36 mēnešu nieru transplantācijas un 24 mēnešu aknu transplantācijas datiem pediatriskiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Eksperimentos ar dzīvniekiem everolimam konstatēts neliels akūtās toksicitātes potenciāls. Pēc vienreizējas iekšķīgas devas 2 000 mg/kg (devas limits testā) ievadīšanas pelēm vai žurkām netika konstatēta letalitāte vai izteikta toksicitāte.

Ziņotā pieredze par pārdozēšanu cilvēkiem nav pietiekama; saņemts ziņojums par vienu gadījumu, kad 2 gadus vecam bērnam pēc nejaušas 1,5 mg everolima norīšanas netika novērotas blakusparādības. Transplantāta recipientiem tikušas ievadītas līdz 25 mg lielas vienreizējas devas, ar pieļaujamo akūto panesību.

Visos pārdozēšanas gadījumos jāuzsāk vispārēja uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvs imūnsupresīvs līdzeklis, ATĶ kods: L04AA18

Darbības mehānisms
Everolims, proliferācijas signālu inhibitors, allotransplantācijā grauzējiem un ne–humāniem primātu modeļiem nomāc allotransplantāta atgrūšanu. Inhibējot proliferāciju un, tā rezultātā, antigēna aktivētu T šūnu klonu izplešanos, kas uzrāda afinitāti pret specifiskiem interleikīniem, kas atrodas uz T šūnu virmas, t.i., interleikīnu–2 un interleikīnu–15, tas uzrāda imūnsupresīvu iedarbību. Everolims inhibē intracelulāro signālu pārvadi, ko ierosina šo T šūnu augšanas faktoru piesaiste attiecīgiem receptoriem, kas parasti izraisa šūnu proliferāciju. Everolimam bloķējot šo signālu, šūnas cikla G1 stadijā tiek izraisīta šūnu blokāde.

Molekulārā līmenī everolims veido kompleksu ar citoplazmatisko proteīnu FKBP–12. Everolima klātienē tiek inhibēta augšanas faktora stimulētās p70 S6 kināzes fosforilēšanās. Tā kā p70 S6 kināzes fosforilēšanos kontrolē FRAP (ko arī sauc par m–TOR), šī atrade liecina, ka everolima–FKBP–12 komplekss saistās pie tā, tādējādi ietekmējot FRAP funkciju. FRAP ir vadošais regulējošais olbaltums, kas nosaka šūnu metabolismu, augšanu un proliferāciju; tas paralizē FRAP funkciju, tādējādi izskaidrojot everolima izraisīto šūnu cikla blokādi.

Tādējādi everolima darbības mehānisms, salīdzinot ar ciklosporīnu, ir atšķirīgs. Preklīniskos allotransplantācijas modeļos, ievadot everolima un ciklosporīna kombināciju, tā bija efektīvāka, nekā katrs komponents atsevišķi.

Everolima darbība neaprobežojas tikai ar ietekmi uz T šūnām. Tas parasti drīzāk ietekmē augšanas faktora stimulēto hematopoētisko, kā arī nehematopoētisko šūnu, piemēram, asinsvadu gludās muskulatūras šūnu, proliferāciju kopumā. Augšanas faktora stimulēto asinsvadu gludās muskulatūras šūnu proliferācijai, ko ierosina endotēlija šūnu bojājums, izraisot neointīmas veidošanos, ir noteicošā loma hroniskas atgrūšanas patoģenēzē. Preklīniskie pētījumi ar everolimu uzrādījuši neointīmas veidošanās inhibīciju žurku aortas allotransplantācijas modeļos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nieru transplantācija

Certican fiksētās devās 1,5 mg/dienā un 3 mg/dienā, lietojot kombinācijā ar ciklosporīna mikroemulsiju un kortikosteroīdiem, tika pētīts divos III fāzes *de novo* nieru transplantācijas pētījumos (B201 un B251) pieaugušajiem. Kā salīdzinājuma preparāts tika lietots mikofenolāta mofetils (MMF) 1 g divas reizes dienā. Kompleksie primārie mērķa kritēriji bija efektivitātes trūkums (biopsijā pierādīta akūta atgrūšana, transplantāta zaudējums, nāve vai kontroles zudums) 6 mēnesī un transplantāta zaudējums, nāve vai kontroles zudums 12 mēnesī. Kopumā Certican iedarbība šajos pētījumos nebija vājāka par MMF. Biopsijā pierādītas akūtas transplantāta atgrūšanas sastopamība 6 mēnesī B201 pētījumā Certican grupā, ordinējot 1,5 mg/dienā un 3 mg/dienā, kā arī MMF grupā bija attiecīgi 21,6%; 18,2% un 23,5%. B251 pētījumā Certican grupā, ordinējot 1,5 mg/dienā un 3 mg/dienā, kā arī MMF grupā, sastopamība bija attiecīgi 17,1%; 20,1% un 23,5%.

Allotransplantāta pavājināta funkcija un paaugstināts kreatinīna līmenis serumā biežāk tika novēroti pacientiem, kuri lietoja Certican kombinācijā ar pilnu ciklosporīna mikroemulsijas devu, nekā pacientiem, kuri saņēma MMF. Šī iedarbība liecina, ka Certican paaugstina ciklosporīna nefrotoksicitāti. Zāļu koncentrācijas -farmakodinamikas analīze liecināja, ka, samazinot ciklosporīna iedarbību, iespējams uzlabot nieru darbību, vienlaicīgi saglabājot ārstēšanas efektivitāti, ja vien everolima atlikusī koncentrācija asinīs pārsniedz 3 ng/ml. Šī koncepcija vēlāk pierādīta divos IIIb fāzes pētījumos (A2306 un A2307, kuros piedalījās attiecīgi 237 un 256 pacienti), un kuros tika izvērtēta Certican efektivitāte un drošums, lietojot 1,5 mg un 3 mg dienas devās (sākuma deva, sekojošā deva, kas pamatojas uz mērķa atlikušo koncentrāciju asinīs ≥3 ng/ml) kombinācijā ar samazinātu ciklosporīna devu. Abos pētījumos nieru darbība uzlabojās, neietekmējot ārstēšanas efektivitāti. Tomēr šajos pētījumos nebija salīdzinājuma grupas, kurā pacienti nelietotu Certican.

III fāzes, daudzcentru, randomizētā, atklātā, kontrolētā pētījumā A2309, kurā piedalījās 833 *de novo* nieru transplantācijas pacienti, kurus randomizēja vai nu vienā no Certican ārstēšanas grupām, kas savā starpā atšķīrās ar izmantoto devu un lietošanu kopā ar samazinātu ciklosporīna devu, vai standarta ārstēšanas grupā, kurā ārstēšanā izmantoja nātrija mikofenolātu (MFS) + ciklosporīnu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši. Pirms transplantācijas un 4. dienā pēc transplantācijas visi pacienti saņēma indukcijas terapiju ar baziliksimabu. Pēc transplantācijas nepieciešamības gadījumā varēja lietot arī steroīdus.

Abās Certican grupās sākuma devas bija 1,5 mg/dienā un 3 mg/dienā, lietojot divās dalītās devās, ko 5. dienā modificēja, lai nodrošinātu everolima mērķa atlikušo koncentrāciju asinīs attiecīgi 3-8 ng/ml un 6-12 ng/ml. Nātrija mikofenolāta deva bija 1,44 g/dienā. Ciklosporīna devu pielāgoja, lai sasniegtu ieteicamo ciklosporīna mērķa atlikušās koncentrācijas asinīs diapazonu, kas norādīts 6. tabulā. Faktiskās everolima un ciklosporīna koncentrācijas asinīs (C_0 un C_2) norādītas 7. tabulā.

Lai gan efektivitāte, lietojot augstākas Certican devas, bija līdzīga efektivitātei, lietojot zemākas devas, tomēr kopumā zāļu lietošanas drošums pasliktinājās, tādēļ zāļu augstāko devu lietošana nav ieteicama. Ieteicams lietot samazinātas Certican devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. tabula. Pētījums A2309: ciklosporīna mērķa atlikušās koncentrācijas asinīs diapazoni

Ciklosporīna mērķa atlikusī koncentrācija C_0 (ng/ml)	**1. mēnesis**	**2.-3. mēnesis**	**4.-5. mēnesis**	**6.-12. mēnesis**
Certican grupas	100-200	75-150	50-100	25-50
MFS grupa	200-300	100-250	100-250	100-250

7. tabula. Pētījums A2309: noteiktā ciklosporīna un everolima atlikusī koncentrācija asinīs

Atlikusī koncentrācija (ng/ml)	**Certican grupas** (ciklosporīna samazināta deva)				**MFS** (ciklosporīna standarta deva)	
	Certican 1,5 mg		**Certican 3,0 mg**		**Myfortic 1,44 g**	
Ciklosporīns	*C_0*	*C_2*	*C_0*	*C_2*	*C_0*	*C_2*
7. diena	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
1. mēnesis	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
3. mēnesis	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
6. mēnesis	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
9. mēnesis	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
12. mēnesis	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolims	(Mērķa atlikusī koncentrācija C_0 3-8)		(Mērķa atlikusī koncentrācija C_0 6-12)			
7. diena	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
1. mēnesis	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
3. mēnesis	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
6. mēnesis	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	

9. mēnesis	5,3 ± 1,9	7,7 ± 2,6	-
12. mēnesis	5,3 ± 2,3	7,9 ± 3,5	-

Skaitli veido vidējā vērtība ± SN no noteiktās koncentrācijas C_0 = atlikusī koncentrācija, C_2 = koncentrācija 2 stundas pēc devas ievadīšanas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija komplekss neefektivitātes mainīgais lielums (biopsijā pierādīta akūta atgrūšana, transplantāta zaudējums, nāve vai kontroles zudums). Rezultāti apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Pētījums A2309: kompleksie un individuālie efektivitātes mērķa kritēriji pēc 6 un 12 mēnešiem (sastopamība ITT grupā)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		**Certican 3,0 mg N=279 % (n)**		**MFS 1,44 g N=277 % (n)**	
	6 mēn.	**12 mēn.**	**6 mēn.**	**12 mēn.**	**6 mēn.**	**12 mēn.**
Kompleksais mērķa kritērijs (1^0 kritērijs)	**19,1** (53)	**25,3** (70)	**16,8** (47)	**21,5** (60)	**18,8** (52)	**24,2** (67)
Starpība % *(Certican - MFS)*	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% TI	(-6,2, 6,9)	(-6,1, 8,3)	(-8,3, 4,4)	(-9,7, 4,3)	-	-
Individuālie mērķa kritēriji (2^0 kritēriji)						
Ārstēts BPAA	**10,8** (30)	**16,2** (45)	**10,0** (28)	**13,3** (37)	**13,7** (38)	**17,0** (47)
Transplantāta zaudējums	**4,0** (11)	**4,3** (12)	**3,9** (11)	**4,7** (13)	**2,9** (8)	**3,2** (9)
Nāve	**2,2** (6)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)	**1,1** (3)	**2,2** (6)
Kontroles zudums	**3,6** (10)	**4,3** (12)	**2,5** (7)	**2,5** (7)	**1,8** (5)	**3,2** (9)
Kombinētie mērķa kritēriji (2^0 kritēriji)						
Transplantāta zaudējums/nāve	**5,8** (16)	**6,5** (18)	**5,7** (16)	**7,5** (21)	**4,0** (11)	**5,4** (15)
Transplantāta zaudējums/nāve	**9,4** (26)	**10,8** (30)	**8,2** (23)	**10,0** (28)	**5,8** (16)	**8,7** (24)

mēn. = mēneši, 1^0 = primārais, 2^0 = sekundārais, TI = ticamības intervāls, līdzvērtības robeža bija 10%.
Kompleksais mērķa kritērijs: biopsijā pierādīta akūta atgrūšana (BPAA), transplantāta zaudējums, nāve vai kontroles zudums (KZ).

Izmaiņas nieru darbībā, ko raksturo glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ), kas aprēķināts pēc MDRD formulas, apkopotas 9. tabulā.

Plānoto vizīšu laikā veica proteīnūrijas kontroli, lai noteiktu proteīna/kreatinīna daudzumu urīnā un kategorizētu pēc klīniskā nozīmes. Rezultāti apkopoti 10. tabulā. Katrā ārstēšanas grupā daži pacienti sasniedza nefrotisko sākumpunktu, bet lielākā daļa Certican grupas pacientu atbilda subnefrotiskās kategorijas kritērijiem, salīdzinot ar MFS grupas pacientiem. Pierādīta koncentrācijas ietekme uz proteīnūrijas līmeni saistībā ar everolima atlikušo koncentrāciju, it sevišķi gadījumos, kad C_{min} koncentrācija pārsniedza 8 ng/ml.

Certican ieteicamo (zemāku) devu grupā biežāk nekā MFS kontroles grupā ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš attēlotajā 4. tabulā. Certican pacientu grupā reģistrēts mazāks vīrusu infekciju, tajā skaitā samazināts CMV infekciju (0,7%, salīdzinot ar 5,95%) un BK vīrusa infekciju (1,5%, salīdzinot ar 4,8%), skaits.

9. tabula. Pētījums A2309: nieru darbība (pēc MDRD formulas aprēķināts GFĀ) pēc 12 mēnešiem (ITT grupā)

	Certican 1,5 mg N=277	**Certican 3,0 mg N=279**	**MFS 1,44 g N=277**
12 mēnešu vidējā GFĀ vērtība (ml/min/1,73 m^2)	54,6	51,3	52,2
Vidējā starpība (everolims - MFS)	2,37	-0,89	-
95% TI	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MFS 1,44 g N=277

12 mēnešu GFĀ trūkstošās vērtības piešķiršana: transplantāta zaudējums = 0; nāve vai nieru darbības kontroles zudums = LOCF1 (iepriekš veikta pēdējā novērošana 1: ārstēšanas beigas (līdz 12. mēnesim)).
MDRD: diētas izmaiņas nieru darbības traucējumu gadījumā (*MDRD - modification of diet in renal disease*).

10. tabula. Pētījums A2309: proteīnu/kreatinīna attiecība urīnā

		Proteīnūrijas kategorija (mg/mmol)			
	Ārstēšana	**normāla %**(n) (<3,39)	**viegla %**(n) (3,39-<33,9)	**subnefrotiska %**(n) (33,9-<339)	**nefrotiska %**(n) (>339)
12. mēnesis (TED)	Certican 1,5 mg	**0,4** (1)	**64,2** (174)	**32,5** (88)	**3,0** (8)
	Certican 3 mg	**0,7** (2)	**59,2** (164)	**33,9** (94)	**5,8** (16)
	MPA 1,44 g	**1,8** (5)	**73,1** (198)	**20,7** (56)	**4,1** (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g.
TED: Ārstēšanas mērķa kritērijs (*Treatment endpoint*) (Vērtība 12. mēnesī vai iepriekš veikta pēdējā novērošana).

24 mēnešu, randomizētā, daudzcentru, atklātā, 2 grupu pētījumā (A2433) 2 037 pieaugušie transplantācijas pacienti ar zemu imunoloģisko risku tika randomizēti 24 stundu laikā pēc nieru transplantācijas, lai saņemtu vai nu everolimu un samazinātas KNI devas (EVR + samazinātas KNI devas), vai mikofenolskābi (MPA) un standarta KNI devas (MPA + standarta KNI devas). Everolima un samazinātas KNI devas grupā everolima sākuma deva bija 3 mg/dienā, lietojot 1,5 mg divas reizes dienā (lietojot kopā ar takrolimu), vai 1,5 mg dienā, lietojot 0,75 mg divas reizes dienā (lietojot kopā ar ciklosporīnu). Visu efektivitātes mērķa kritēriju sastopamības rādītāji 12. un 24. mēnesī ir apkopoti 11. tabulā. Drošuma atrades atbilst zināmajiem everolima, MPA, ciklosporīna un takrolima drošuma profiliem. Vīrusa infekciju, piemēram, CMV un BK infekciju, sastopamība bija attiecīgi 28 (2,8%) un 59 (5,8%) everolima un samazinātas KNI devas grupā un attiecīgi 137 (13,5%) un 104 (10,3%) mikofenolskābes un standarta KNI devas grupā.

11. tabula. Pētījums A2433: Ārstēšanas veidu komplekso mērķa kritēriju sastopamības rādītāju salīdzinājums (pilna analīzes kopa)

Efektivitātes mērķa kritēriji	**EVR + samazinātas KNI devas N=1 022**	**MPA + standarta KNI devas N=1 015**	**Atšķirība (95% TI)**	***p-vērtība***	**EVR + samazinātas KNI devas N=1 022**	**MPA + standarta KNI devas N=1 015**	**Atšķirība (95% TI)**	***p-vērtība***
	12 mēneši				**24 mēneši**			
aGFĀ < 50 ml/min/ 1,73 m^2 vai tBPAR#	489 (47,9)	456 (44,9)	3,0 (-1,4, 7,3)	0,187	489 (47,9)	443 (43,7)	4,2 (-0,3, 8,7)	0,067
tBPAR, transplantāta zaudējums vai nāve	146 (14,4)	131 (13,0)	1,4 (−1,6, 4,4)	0,353	169 (18,0)	147 (17,3)	0,8 (−4,6, 6,1)	0,782
tBPAR	107 (10,8)	91 (9,2)	1,6 (−1,1, 4,2)	0,243	118 (12,8)	98 (12,1)	0,7 (−4,4, 5,8)	0,794
Transplantāta zaudējums	33 (3,3)	28 (2,8)	0,5 (−1,0, 2,0)	0,542	37 (3,7)	32 (3,2)	0,5 (−1,1, 2,1)	0,572
Nāve	20 (2,0)	28 (2,8)	-0,8 (−2,2, 0,5)	0,234	32 (3,7)	36 (4,2)	−0,5 (−2,7, 1,6)	0,634
Transplantāta zaudējums vai nāve	51 (5)	54 (5,4)	-0,3 (-2,3,1,6)	0,732	67 (7,1)	65 (7,1)	0,0 (-2,5, 2,6)	0,970
aGFĀ < 50 ml/min/ 1,73 m^2#	456 (44,6)	424 (41,8)	2,9 (-1,5, 7,2)	0,201	474 (46,4)	423 (41,6)	4,7 (0,2, 9,2)	0,040

95% TI un p-vērtība, lai pārbaudītu, vai nav atšķirības ([EVR + samazināts KNI] – [MPA + standarta KNI] = 0); mērķa kritērijs, kas apzīmēts ar # ir salīdzināts, izmantojot neapstrādātus sastopamības rādītājus, citi mērķa kritēriji ir salīdzināti, izmantojot *Kaplan-Meier* sastopamības rādītājus;
tBPAR: ārstēta, ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana; TI: ticamības intervāls; aGFĀ:

aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums; EVR: everolims; MPA: mikofenolskābe; samazināts KNI: samazinātas iedarbības kalcineirīna inhibitors; standarta KNI: standarta iedarbības kalcineirīna inhibitors.

Sirds transplantācija

Kardioloģiskā III fāzes pētījumā (B253) Certican, ordinējot gan 1,5 mg/dienā, gan 3 mg/dienā kombinācijā ar ciklosporīna mikroemulsijas standartdevu un kortikosteroīdiem, tika pētīts, salīdzinot ar azatioprīnu (AZA) 1–3 mg/kg/dienā. Primārais mērķa kritērijs bija komplekss akūtas atgrūšanas ≥ ISHLT 3A pakāpes, ar hemodinamikas traucējumiem saistītas akūtas atgrūšanas, transplantāta zaudējuma, pacienta nāves vai kontroles zuduma 6, 12 un 24 mēnesī sastopamības rādītājs. Abas Certican devas bija pārākas par AZA 6, 12 un 24 mēnesī. Biopsijā konstatētu ≥ ISHLT 3A pakāpes akūtu atgrūšanas epizožu sastopamība 6. mēnesī bija attiecīgi 27,8% (1,5 mg/dienā grupai), 19% (3 mg/dienā grupai) un 41,6% AZA grupai (p=0,003 1,5 mg grupai salīdzinot ar kontroles grupu, <0,001 3 mg grupai salīdzinot ar kontroles grupu).

Pamatojoties uz koronārās artērijas intravaskulārās sonogrāfijas datiem, kas iegūti pētījuma populācijas apakšgrupā, abas Certican devas bija statistiski ievērojamāki efektīvākas, salīdzinot ar AZA, allotransplantāta vaskulopātijas aizkavēšanā (definētu kā intīmas maksimālā biezuma palielināšanās no izejas stāvokļa ≥0,5 mm vismaz vienā piemērotā automātiska mikrotoma sērijas preparātā), kas ir svarīgs ilgtermiņa transplantāta atgrūšanas riska faktors.

Paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā tika novērota daudz biežāk pētāmām personām, kuras lietoja Certican kombinācijā ar pilnu ciklosporīna mikroemulsijas devu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma AZA. Šie rezultāti norāda, ka Certican palielina ciklosporīna inducētu nefrotoksicitāti.

Pētījums A2411 bija randomizēts, 12 mēnešu, atklāts pētījums, kurā tika izvērtēta Certican lietošana kombinācijā ar samazinātām ciklosporīna mikroemulsijas devām un kortikosteroīdiem, salīdzinot ar mofetila mikofenolātu (MMF) un ciklosporīna mikroemulsijas un kortikosteroīdu standartdevu lietošanu *de novo* sirds transplantāta recipientiem. Certican sākumdeva bija 1,5 mg/dienā un tā tika pielāgota, lai iegūtu everolima mērķa atlikušo koncentrāciju asinīs robežās 3–8 ng/ml. MMF sākumdeva bija 1 500 mg divas reizes dienā. Ciklosporīna mikroemulsijas devas tika pielāgotas, lai sasniegtu sekojošas mērķa atlikušās koncentrācijas (ng/ml).

12. tabula. Ciklosporīna mērķa atlikušās koncentrācijas pa mēnešiem

Ciklosporīna mērķa atlikusī koncentrācija (C_0)	1. mēnesis	2. mēnesis	3.–4. mēnesis	5.–6. mēnesis	7.–12. mēnesis
Certican grupa	**200–350**	**150–250**	**100–200**	**75–150**	**50–100**
MMF grupa	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

Faktiskā koncentrācija asinīs attēlota 13. tabulā.

13. tabula. Pētījums A2411: ciklosporīna (CsA) koncentrācijas asinīs datu statistisks apkopojums* (vidējais ± SN)

	Certican grupa (N=91)	**MMF grupa (N=83)**
Vizītes laiks	**C0**	**C0**
4. diena	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74

1. mēnesis	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
3. mēnesis	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
6. mēnesis	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
9. mēnesis	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
12. mēnesis	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*:atlikusī koncentrācija asinīs (C_0).

Izmaiņas nieru funkcionālajos rādītājos attēlotas 14. tabulā. Efektivitātes rezultāti attēloti 15. tabulā.

14. tabula. Pētījums A2411: kreatinīna klīrensa izmaiņas pētījuma laikā (pacientiem ar sapārotām vērtībām)

		Aprēķinātais kreatinīna klīrenss (pēc *Cockcroft–Gault*)* ml/min		
		Sākotnējā vidējā vērtība (± SN)	**Vidējā vērtība vizītes laikā (± SN)**	**Vidējo vērtību atšķirības starp pacientu grupām (95% TI)**
1. mēnesis	Certican (n=87) MMF (n=78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	–7,3 (–18,1; 3,4)
6. mēnesis	Certican (n=83) MMF (n=72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	–5,0 (–13,6; 2,9)
12. mēnesis	Certican (n=71) MMF (n=71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	–1,8 (–11,2; 7,5)
* tajā skaitā pacientiem ar aprēķināto sākotnējo vērtību un vērtību vizītes laikā.				

15. tabula. Pētījums A2411: efektivitātes rādītāji (sastopamība ITT pacientu grupā)

Efektivitātes mērķa kritērijs	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Gadījumu vidējo rādītāju atšķirības (95% TI)**
Pēc 6 mēnešiem			
Ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana ≥ ISHLT 3A pakāpe	18 (19,6%)	23 (27,4%)	–7,8 (–20,3; 4,7)
Kompleksa ārstēšanas neveiksme*	26 (28,3%)	31 (36,9%)	–8,6 (–22,5; 5,2)
Pēc 12 mēnešiem			
Ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana ≥ ISHLT 3A pakāpe	21 (22,8%)	25 (29,8%)	–6,9 (–19,9; 6,1)
Kompleksa ārstēšanas neveiksme*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	–9,1 (–23,3; 5,2)
Letāls iznākums vai transplantāta atgrūšana/atkārtota transplantācija	10 (10,9%)	10 (11,9%)	–

* Kompleksa ārstēšanas neveiksme: jebkura ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana ≥ISHLT 3A pakāpe, akūta atgrūšana ar hemodinamikas traucējumiem, transplantāta atgrūšana, nāve vai kontroles zudums.

Pētījums A2310 ir III fāzes, daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja divas Certican/samazinātas ciklosporīna devas shēmu ar standarta mofetila mikofenolāta (MMF)/ciklosporīna shēmas lietošanu 24 mēnešu periodā. Indukcijas terapijas lietošana bija specifiska katram pētījuma centram (bez indukcijas vai indukcija ar baziliksumabu vai timoglobulīnu). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus.

Certican grupās sākuma devas bija 1,5 mg/dienā un 3 mg/dienā, kas tika pielāgotas, lai sasniegtu everolima mērķa atlikušo koncentrāciju asinīs attiecīgi 3-8 ng/ml un 6-12 ng/ml. MMF deva bija 3 g/dienā. Ciklosporīna devas tika pielāgotas, lai sasniegtu tādu pašu atlikušo koncentrāciju asinīs kā pētījumā A2411. Everolima un ciklosporīna koncentrācija asinīs norādīta 16. tabulā.

Pacientu iekļaušana eksperimentālajā, palielinātu Certican devu grupā tika priekšlaicīgi pārtraukta nāves gadījumu biežuma pieauguma dēļ, ko izraisīja infekcijas un kardiovaskulāri traucējumi, kas radās pirmo 90 dienu laikā pēc randomizācijas.

16. tabula. Pētījums A2310: noteiktā atlikusī ciklosporīna (CsA) un everolima koncentrācija asinīs

Vizītes laiks	**Certican 1,5 mg/samazināta CsA deva N=279**		**MMF 3 g/standarta CsA deva N=268**
	everolims (C_0 ng/ml)	ciklosporīns (C_0 ng/ml)	ciklosporīns (C_0 ng/ml)
4. diena	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
1. mēnesis	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
3. mēnesis	5,7 (2,3)	209 (86)	245 (90)
6. mēnesis	5,5 (2,2)	151 (76)	202 (72)
9. mēnesis	5,4 (2,0)	117 (77)	176 (64)
12. mēnesis	5,6 (2,5)	102 (48)	167 (66)

Skaitļi ir noteikto C_0=atlikusī koncentrācija asinīs vērtību vidējie rādītāji (standarta novirzes).

Efektivitātes rezultāti pēc 12 mēnešiem apkopoti 17. tabulā.

17. tabula. Pētījums A2310: efektivitātes mērķa kritēriju sastopamības rādītāji terapijas grupās (ITT pacientu grupa – 12 mēnešu analīze)

	Certican 1,5 mg N=279	**MMF N=271**
Efektivitātes mērķa kritērijs	n (%)	n (%)
Primārais: kompleksa efektivitātes neveiksme	99 (35,1)	91 (33,6)
- Ar hemodinamikas traucējumiem saistīta akūta atgrūšana	11 (3,9)	7 (2,6)
- Ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana ≥ ISHLT 3A pakāpe	63 (22,3)	67 (24,7)
- Nāve	22 (7,8)	13 (4,8)
- Transplantāta atgrūšana/atkārtota transplantācija	4 (1,4)	5 (1,8)
- Kontroles zudums*	9 (3,2)	10 (3,7)

Kompleksa efektivitātes neveiksme: ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana (BPAR) ≥ ISHLT 3A pakāpe, ar hemodinamikas traucējumiem (HDC) saistīta akūta atgrūšana (AR), transplantāta atgrūšana/atkārtota transplantācija, nāve vai kontroles zudums.

Nāves gadījumu biežuma pieaugums Certican grupā, salīdzinot ar MMF pacientu grupu, galvenokārt saistīts ar infekciju izraisītu nāves gadījumu skaita pieaugumu pirmo trīs mēnešu laikā Certican pacientu apakšgrupā, kuri saņēma indukcijas terapiju ar timoglobulīnu. Nāves gadījumu skaita atšķirības timoglobulīna apakšgrupās daļēji saistītas ar pacientiem, kuri pirms transplantācijas tikuši hospitalizēti un kuriem bija nepieciešama kreisā sirds kambara palīgierīču lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījuma A2310 laikā nieru darbība, ko novērtēja aprēķinot glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ) ar MDRD formulu, 12. mēnesī everolima 1,5 mg devas grupā bija par 5,5 ml/min/1,73 m^2 (97,5% TI -10,9, -0,2) zemāka.

Šīs atšķirības novērotas galvenokārt pētījuma centros, kuros vidējais ciklosporīna līmenis pacientiem, kuri saņēma Certican, bija zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija randomizēti kontroles grupā. Šie rezultāti liecina par ciklosporīna devas samazināšanas (kā norādīts 18. tabulā) nozīmi, lietojot kombinācijā ar everolimu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

18. tabula. Ciklosporīna mērķa atlikusī koncentrācija pa mēnešiem

Ciklosporīna mērķa atlikusī koncentrācija (C_0)	1. mēnesis	2. mēnesis	3.–4. mēnesis	5.–6. mēnesis	7.–12. mēnesis
Certican grupa	**200–350**	**150–250**	**100–200**	**75–150**	**50–100**
MMF grupa	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

Turklāt atšķirības galvenokārt izraisīja atšķirības pirmo mēnešu laikā pēc transplantācijas, kad pacientiem joprojām saglabājās nestabils hemodinamiskais stāvoklis, kas iespējams veicināja izmaiņas nieru darbības analīzēs. Tādēļ vidējā GFĀ samazināšanās no 1. līdz 12. mēnesim bija ievērojami mazāka everolima grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (-6,4, salīdzinot ar -13,7 ml/min, p=0,002).

Proteīnūrijai, kas definēta kā olbaltumvielu izdalīšanās urīnā; kreatinīna līmenim urīnā, kas tika noteikts pilienveida urīna paraugos, bija tendence paaugstināties pacientiem, kuri tika ārstēti ar Certican. Subnefrotiskas vērtības novērotas 22% pacientu, kuri saņēma Certican, salīdzinot ar 8,6% MMF pacientu. Nefrotisks līmenis ziņots (0,8%) 2 pacientiem katrā ārstēšanas grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā A2310 everolima 1,5 mg devas grupā novērotās nevēlamās blakusparādības ir līdzīgas tām blakusparādībām, kas norādītas 4. tabulā. Pacientiem, kurus ārstēja ar Certican, retāk ziņots par vīrusu izraisītam infekcijām, kas, salīdzinot ar MMF grupu, veido mazāku CMV infekciju ziņojumu skaitu (7,2%, salīdzinot ar 19,4%).

Aknu transplantācija

III fāzes klīniskajā pētījumā (H2304), kurā piedalījās pieauguši aknu transplantāta recipienti, pacienti saņēma samazinātas takrolima devas un Certican 1,0 mg divas reizes dienā (sākumdevu saņemot 4 nedēļas pēc transplantācijas), tika pētīta iedarbība salīdzinājumā ar standarta takrolima iedarbību. Certican + samazinātu takrolima devu grupā Certican deva tika pielāgota, lai saglabātu everolima mērķa atlikušo koncentrāciju asinīs 3-8 ng/ml. Certican + samazinātu takrolima devu grupā takrolima devas tika attiecīgi pielāgotas, lai 12 mēnešu laikā panāktu mērķa atlikušo koncentrāciju robežās no 3 līdz 5 ng/ml.

Tikai 2,6% no H2304 pētījuma dalībniekiem bija melnās rases pārstāvji, tādēļ šis pētījums sniedz ierobežotus datus par efektivitāti un drošumu šajā populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kopumā 12 mēnešu datu analīze liecina, ka kompleksā mērķa kritērija (tBPAR, transplantāta zaudējums vai nāve) sastopamība Certican + samazinātu takrolima devu grupā bija mazāka (6,7%), salīdzinot ar takrolima kontroles grupu (9,7%), un līdzīgi rezultāti tika novēroti pēc 24 mēnešiem (skatīt 19. tabulu).

Kompleksā mērķa kritērija atsevišķu komponenšu rezultāti apkopoti 20. tabulā.

19. tabula. Pētījums H2304: Primārā efektivitātes mērķa kritērija *Kaplan-Meier* sastopamības rādītāju salīdzinājums terapijas grupās (ITT pacientu grupa – 12 un 24 mēnešu analīze)

Statistiskais rādītājs	**Everolims + samazinātas takrolima devas n=245**		**Takrolima kontroles grupa n=243**	
	12 mēneši	**24 mēneši**	**12 mēneši**	**24 mēneši**
Kompleksas efektivitātes neveiksmju skaits (tBPAR, transplantāta zaudējums vai nāve) kopš randomizācijas līdz 24./12. mēnesim	16	24	23	29
KM aprēķinātais kompleksas efektivitātes neveiksmes (tBPAR*, transplantāta zaudējums vai nāve) sastopamības rādītājs pēc 24/12 mēnešiem	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Atšķirības KM aprēķinātajos rādītājos (salīdzinot ar kontroles grupu)	-3,0%	2,2%		
Atšķirības 97,5% TI	(-8,7%, 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Z-testa p-vērtība (Everolims + takrolima samazinātas devas – kontroles grupa = 0) (līdzības tests)	0,230	0,452		
Z-testa p-vērtība* (Everolims + takrolima samazinātas devas – kontroles grupa ≥ 0,12) (līdzvērtības tests)	<0,001	<0,001		

* tBPAR = ārstēta, ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana.

20. tabula. Pētījums H2304: Sekundārā efektivitātes mērķa kritērija sastopamības rādītāju salīdzinājums terapijas grupās (ITT pacientu grupa – 12 un 24 mēnešu analīze)

Efektivitātes mērķa kritērijs	Everolims + samazinātas takrolima devas N=245 n (%)	Takrolima kontroles grupa N=243 n (%)	Riska starpība (95% TI)	p-vērtība*
Transplantāta zaudējums				
12 mēneši	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24 mēneši	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
Nāve				
12 mēneši	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24 mēneši	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR[1]				
12 mēneši	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24 mēneši	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR[2]				
12 mēneši	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24 mēneši	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

1. BPAR = ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana; 2. tBPAR = ārstēta, ar biopsiju pierādīta akūta atgrūšana.
*Visas p-vērtības ir divpusējam testam un salīdzinātas ar 0,05 statistiskās ticamības līmeni.

eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m^2] izmaiņu salīdzinājums terapijas grupās no randomizācijas (30. diena) līdz 12. un 24. mēnesim liecināja par labāku nieru darbību Certican + samazinātu takrolima devu grupā (skatīt 21. tabulu).

21. tabula. Pētījums H2304: eGFR (MDRD 4) salīdzinājums terapijas grupās 12. mēnesī (ITT pacientu grupa – 12 un 24 mēnešu analīze)

Atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu						
Terapija	N	Vidējais LS (SE)	Vidējais LSM (SE)	97,5% TI	p-vērtība (1)	p-vērtība (2)
Everolims + samazinātas takrolima devas						
12 mēneši	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001

24 mēneši	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
Takrolima kontroles grupa						
12 mēneši	243	-10,73 (1,54)				
24 mēneši	243	-14,60 (1,54)				

Mazāko kvadrātu (LS) vidējās vērtības, 97,5% ticamības intervāls un p-vērtības ir no ANCOVA modeļa, kurš satur ārstēšanas un HCV statusu kā faktorus un sākumstāvokļa eGFR kā kovarianti.
p-vērtība (1): līdzvērtības tests ar NI robežu = -6 ml/min/1,73 m^2, vienpusējs 0,0125 statistiskās ticamības līmenis.
p-vērtība (2): pārākuma tests, divpusējs 0,025 statistiskās ticamības līmenis.

Everolims kombinācijā ar samazinātu takrolima devu, salīdzinot ar standarta iedarbības takrolima devu, tika vērtēts 24 mēnešu ilgā, daudzcentru, atklātā, randomizētā, kontrolētā pētījumā (H2307), kurā piedalījās pieauguši dzīvu donoru aknu transplantācijas (*living donor liver transplant* - LDLT) pacienti, lai pierādītu salīdzināmu efektivitāti, ko noteica pēc kompleksa efektivitātes neveiksmes (tBPAR, transplantāta zaudējums vai nāve), un vismaz salīdzināmu aGFĀ. Atlikušās iedarbības ieteicamā koncentrācija asinīs (3 līdz 8 ng/ml) pirms rīta devas (C-0h) everolima un samazinātas takrolima devas grupā tika saglabāta visa pētījuma laikā. Standarta takrolima devas grupai tika izvēlēts takrolima mērķa diapazons no 3 līdz 5 ng/ml kombinācijā ar everolimu. Šo pieeju atbalstīja 12 mēnešu dati no pētījuma H2304. Šajā pētījumā lielākā daļa pacientu (N=223, 78,5%) bija Āzijas izcelsmes.
284 pacientus randomizēja vai nu everolima un samazinātas takrolima devas grupā (N=142), vai standarta takrolima devas grupā (N=142). KM aprēķinātais primārā kompleksa efektivitātes neveiksmes gadījumu (tBPAR, transplantāta zaudējums vai nāve) sastopamības rādītājs 12. un 24. mēnesī bija salīdzināms everolima un samazinātas takrolima devas un standarta takrolima devas grupās. aGFĀ uzlabojās 12. mēnesī un konsekventi saglabājās līdz 24. mēnesim. Nevēlamās blakusparādības everolima un samazinātas takrolima devas grupā pētījumā H2307 atbilst drošuma rezultātiem no pivotāliem pētījumiem, kas sniegti sadaļā "Nevēlamās blakusparādības".

Pediatriskā populācija
Certican nedrīkst lietot pediatriskajiem pacientiem, kuriem veikta nieru un aknu transplantācija. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus pediatriskajiem sirds transplantācijas pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskajiem nieru allotransplantāta pacientiem (1-18 gadus veci; n=106) Certican tika vērtēts 12 mēnešu ilgā pētījumā ar 24 mēnešu papildu novērošanu. Šajā daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā divām paralēlām grupām (1:1) novērtēja Certican lietošanu kombinācijā ar samazinātu takrolima devu un kortikosteroīdu atcelšanu 6 mēnešus pēc transplantācijas, salīdzinājumā ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar standarta takrolima devu. Pēc 12 mēnešiem Certican un takrolima samazinātās devas kombinācijas un kortikosteroīdu atcelšanas kombinācijas efektivitāte bija salīdzināma ar mikofenolāta mofetila un standarta takrolima devas kombināciju attiecīgi [9,6% (5/52), salīdzinot ar 5,6% (3/54)] primārajam kompleksajam efektivitātes neveiksmes mērķa kritērijam (biopsijā pierādīta akūta atgrūšana (BPAR – *biopsy proven acute rejection*), transplantāta zaudējums un nāve). Visi gadījumi bija BPAR; transplantāta zaudējums un nāve netika novērota. Pēc 36 mēnešu novērošanas kompleksais efektivitātes neveiksmes mērķa kritērijs bija līdzīgs abās ārstēšanas grupās, ārstēšanas laikā BPAR radās pieciem pacientiem katrā grupā. Certican un takrolima samazinātās devas kombinācijas grupā par transplantāta zaudējumu tika ziņots vienam pacientam (2,1%), salīdzinājumā ar diviem pacientiem (3,2%) grupā, kas saņēma mikofenolāta mofetilu un standarta takrolima devas kombināciju. Pētījuma laikā netika ziņots par nāves gadījumiem. Pieaugušo populācijas nieru transplantācijas Certican pētījuma datu attiecināšana uz Certican pētījuma datiem pediatriskajai populācijai un publicētie dati liecināja, ka efektivitātes kompleksais mērķa kritērijs bija zemāks nekā pieaugušajiem

novērotais. Nieru darbības rādītāji, ko noteica pēc aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma (aGFĀ) bija salīdzināmi abās pētījuma grupās.

Kopumā 35% (18/52) pacienti Certican grupā, salīdzinot ar 17% (9/54) pacientiem kontroles grupā, bija izslēgti no pētījuma terapijas nevēlamo blakusparādību/infekciju dēļ. Vairākums nevēlamo blakusparādību/infekciju, kas izraisīja priekšlaicīgu pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšanu, bija atsevišķi notikumi un netika ziņoti vairāk kā vienam pacientam. Certican un takrolima samazinātās devas kombinācijas grupā diviem pacientiem ziņoja par pēctransplantācijas limfoproliferatīvu slimību un vienam pacientam par hepatocelulāru karcinomu.

Certican kombinācija ar samazinātu takrolima devu vai ciklosporīnu tika vērtēta 24 mēnešus ilgā, daudzcentru, vienas grupas pētījumā aknu transplantācijas pediatriskajiem pacientiem (no 1 mēneša līdz 18 gadus veciem; n=56), kuri bija saņēmuši vai nu pilna izmēra aknas allotransplantātu vai tehniski modificētu aknu transplantātu no miruša vai dzīva donora. Efektivitātes neveiksme bija definēta kā kompleksais mērķa kritērijs (tBPAR, transplantāta zaudējums vai nāve pēc 12 mēnešiem). No 56 pacientiem divi pacienti sasniedza primāro komplekso efektivitātes neveiksmes mērķa kritēriju vai kādu no tā komponentiem. 24 mēnešu ārstēšanas laikā nebija nāves vai transplantāta zaudējumu gadījumu. Nieru darbības uzlabošanās, ko noteica pēc vidējā aGFĀ palielināšanās no randomizācijas līdz 12 mēnešiem, bija 6,3 ml/min/1,73m^2. Nieru darbības uzlabošanos novēroja arī pēc 24 mēnešiem, palielinājās vidējais aGFĀ, salīdzinot ar sākotnējo, 4,5 ml/min/1,73m^2.

Aknu transplantācijas gadījumā pediatriskajiem pacientiem nebija negatīvas ietekmes uz augšanu vai seksuālo nobriešanu. Taču, salīdzinot drošuma analīzes datus pediatriskiem aknu transplantācijas pacientiem ar pieaugušajiem un publicētiem literatūras datiem, identificēja trīs galvenos drošuma apsvērumus: augsts pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītājs, nopietnas infekcijas, kas izraisa hospitalizāciju, un pēctransplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi. Pēctransplantācijas limfoproliferatīvu traucējumu sastopamības rādītāji bija lielāki bērniem vecuma grupā no 2 - <18 gadiem un īpaši EBV negatīviem bērniem līdz 2 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem un literatūrā publicēto. Pamatojoties uz drošuma datiem, ieguvuma/riska izvērtējums neatbalsta ieteikumus lietošanai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Pēc iekšķīgas lietošanas everolima maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta no 1 līdz 2 stundu laikā pēc devas lietošanas. Everolima koncentrācija asinīs transplantāta recipientiem ir proporcionāla devai 0,25–15 mg devu diapazonā. Disperģējamo tablešu relatīvā biopieejamība, pamatojoties uz AUC attiecību, salīdzinot ar tabletēm, ir 0,90 (90% TI 0,76–1,07).

Uztura iedarbība
Ordinējot zāles tablešu veidā kopā ar treknu barību, everolima C_{max} un AUC pazemināj̄as attiecīgi par 60% un 16%. Lai samazinātu svārstības, Certican konsekventi jālieto ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Izkliede
Everolima koncentrācijas asinīs un plazmā attiecība 17%–73% diapazonā ir atkarīga no tā koncentrācijas 5–5 000 ng/ml diapazonā. Saistība ar plazmas proteīniem ir aptuveni 74% veseliem brīvprātīgajiem, kā arī pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Izkliedes tilpums, kas saistīts ar terminālo fāzi (Vz/F) nieru transplantāta pacientiem, ir 342±107 l.

Biotransformācija

Everolims ir CYP3A4 un P-gp substrāts. Pēc iekšķīgas lietošanas everolims ir galvenā asinīs cirkulējošā zāļu sastāvdaļa. Cilvēka asinīs atklāti seši galvenie everolima metabolīti, tajā skaitā trīs monohidroksilēti metabolisma produkti, divi savienojumi ar hidrolītiski šķeltu gredzenu un everolima konjugāts ar fosfatidilholīnu. Šie metabolīti atklāti arī toksicitātes pētījumos izmantoto sugu dzīvniekiem, un bija aptuveni 100 reižu mazāk aktīvi nekā pats everolims. Tādēļ uzskata, ka pamatviela nodrošina lielāko daļu everolima kopējās farmakoloģiskās aktivitātes.

Eliminācija
Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas everolima devas lietošanas transplantāta recipientiem, kuri saņem ciklosporīnu, lielākā radioaktivitātes daļa (80%) atklāta fēcēs un tikai neliels daudzums (5%) izdalījās ar urīnu. Pamatsavienojums urīnā un fēcēs netika konstatēts.

Līdzsvara stāvokļa farmakokinētika
Farmakokinētika bija salīdzināma ar farmakokinētiku nieru un sirds transplantāta recipientiem, kuri saņēma everolimu divas reizes dienā vienlaicīgi ar ciklosporīna mikroemulsiju. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta līdz 4. dienai, kumulējot asinīs 2 – 3 reižu lielākā koncentrācijā, salīdzinot ar iedarbību pēc pirmās devas lietošanas. T_{max} novēro 1–2 stundas pēc devas lietošanas. Vidējais C_{max} ir 11,1±4,6 un 20,3±8,0 ng/ml; vidējais AUC ir 75±31 un 131±59 ng/h/ml, lietojot attiecīgi 0,75 un 1,5 mg devās divas reizes dienā. Vidējā atlikusī koncentrācija asinīs pirms devas lietošanas (C_{min}) ir 4,1±2,1 un 7,1±4,6 ng/ml, lietojot attiecīgi 0,75 un 1,5 mg devās divas reizes dienā. Pirmā gada laikā pēc transplantācijas saglabājas stabila everolima iedarbība. C_{min} būtiski korelē ar AUC, korelācijas koeficients 0,86–0,94 robežās. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (CL/F) ir 8,8 l/h (variācijas pacientu starpā–27%) un centrālais izkliedes tilpums (Vc/F) ir 110 l (variācijas pacientu starpā–36%). Koncentrācijas asinīs atlieku mainība ir 31%. Eliminācijas pusperiods ir 28±7 stundas.

Īpašas pacientu grupas
Aknu darbības traucējumi
Salīdzinot everolima AUC pacientiem ar normālu aknu darbību, 6 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child–Pugh*) vidējais AUC bija palielināts 1,6 reizes; divās neatkarīgi pētītās grupās 8 un 9 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child–Pugh*) vidējais AUC bija palielināts attiecīgi 2,1 un 3,3 reizes; un 6 pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child–Pugh*) vidējais AUC bija palielināts 3,6 reizes. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem vidējais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 52, 59 un 78 stundas. Pagarinātais eliminācijas pusperiods aizkavē stabilas everolima līdzsvara koncentrācijas asinīs sasniegšanu.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumi pēc transplantācijas (C_{cr} diapazonā 11–107 ml/min) neietekmēja everolima farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija
Četrpadsmit *de novo* nieru transplantācijas pediatrijas pacienti (vecumā no 2 līdz 16 gadiem) saņēma Certican disperģējamās tabletes sākuma devā 0,8 mg/m^2 (maksimāli 1,5 mg) divas reizes dienā kopā ar ciklosporīna mikroemulsiju. Viņu devas turpmāk tika individualizētas, pamatojoties uz terapeitisku zāļu kontroli, lai saglabātu everolima atlikušo koncentrāciju ≥3 ng/ml. Līdzsvara stāvoklī everolima atlikusī koncentrācija asinīs bija 6,2±2,4 ng/ml, C_{max} bija 18,2±5,5 ng/ml, un AUC bija 118±28 ng.h/ml, kas bija salīdzināms ar pieaugušajiem, kuri saņēma Certican, lai panāktu līdzīgu atlikušo koncentrācijas līmeni. Pediatrijas pacientiem CL/F līdzsvara stāvokļa koncentrācijā bija 7,1±1,7 l/h/ m^2 un eliminācijas pusperiods bija 30±11 h.

Gados vecāki pacienti
Pieaugušajiem (pētījumā iekļauto pacientu vecums bija 16–70 gadi) tika noteikta ierobežota everolima klīrensa pēc iekšķīgas lietošanas samazināšanās par 33% gadā. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Etniskā piederība
Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, melnādainiem transplantāta recipientiem zāļu vidējais klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (CL/F) ir vidēji par 20% augstāks. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Sakarība starp iedarbību un atbildes reakciju
Vidējā everolima atlikusī koncentrācija asinīs pirmo 6 mēnešu laikā pēc transplantācijas bija saistīta ar biopsijā apstiprinātas akūtas atgrūšanas un trombocitopēnijas sastopamību nieru un sirds transplantācijas pacientiem (skatīt 22. tabulu). Aknu transplantācijas pacientiem sakarība starp everolima vidējo atlikušo koncentrāciju asinīs un ar biopsiju pierādīto akūtas atgrūšanas sastopamību ir definēta sliktāk. Korelācija starp spēcīgāku everolima iedarbību un nevēlamo blakusparādību, piemēram, trombocitopēnijas, skaitu nav (skatīt 22. tabulu).

22. tabula. Sakarība starp everolima iedarbību un atbildes reakciju transplantācijas pacientiem

Nieru transplantācija					
Atlikusī koncentrācija (ng/ml)	≤3,4	3,5–4,5	4,6–5,7	5,8–7,7	7,8–15,0
Nenovēro atgrūšanu	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopēnija (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Sirds transplantācija					
Atlikusī koncentrācija (ng/ml)	≤3,5	3,6–5,3	5,4–7,3	7,4–10,2	10,3–21,8
Nenovēro atgrūšanu	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopēnija (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Aknu transplantācija					
Atlikusī koncentrācija (ng/ml)	≤3	3-8			≥8
Nenovēro atgrūšanu	88%	98%			92%
Trombocitopēnija (<75 x 10^9/l)	35%	13%			18%

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Everolima preklīniskais drošuma profils tika izvērtēts pelēm, žurkām, jūras cūciņām, pērtiķiem un trušiem. Galvenie mērķorgāni bija vīrišķā un sievišķā reproduktīvā sistēma (sēklinieku tubulārā deģenerācija, samazināts spermas daudzums sēklinieku piedēkļos un dzemdes atrofija) vairākām sugām un tikai žurkām – plaušas (paaugstināts makrofāgu skaits alveolās) un acis (lentikulāra priekšējās šuves līnijas apduļķošanās). Žurkām novērotas nelielas izmaiņas nierēs (ar vecumu saistīta lipofuscīna pastiprināta veidošanās tubulārajā

epitēlijā) un pelēm (pamatbojājumu pastiprināšanās). Nieru toksicitātes pazīmes nebija pērtiķiem vai jūrascūciņām.

Konstatēta spontāni radušos pamatslimību (hronisks miokardīts žurkām, Koksaki vīrusa infekcija plazmā un sirdī pērtiķiem, kokcīdiju infestācija gremošanas traktā jūrascūciņām, ādas bojājumi pelēm un pērtiķiem) paasināšanās everolima terapijas laikā. Šīs atrades parasti novēroja, pastāvot sistēmiskai iedarbībai terapeitiskās koncentrācijas diapazonā vai lielākā par to, izņemot atrades žurkām, ko novēroja koncentrācijā, kas mazāka par terapeitisko sakarā ar augstu izplatību audos.

Ciklosporīns kombinācijā ar everolimu izraisīja lielāku everolima sistēmisko iedarbību un paaugstinātu toksicitāti. Žurkām netika konstatēti jauni mērķorgāni. Pērtiķiem konstatēta hemorāģija un arterīts vairākos orgānos.

Žurku tēviņu fertilitātes pētījumos, lietojot 0,5 mg/kg devu vai lielāku, novēroja ietekmi uz sēklinieku morfoloģiju, bet lietojot 5 mg/kg devu, kas ir terapeitiskās iedarbības diapazonā, pazeminājās spermas motilitāte, spermatozoīdu skaits un testosterona līmenis plazmā, izraisot tēviņu auglības samazināšanos. Tika iegūti pierādījumi par tās atgriezeniskumu. Mātīšu auglība netika ietekmēta, bet everolims šķērsoja placentu un toksiski ietekmēja augli. Žurkām everolims izraisīja embrio-/fetotoksicitāti sistēmiskā koncentrācijā, kas mazāka par terapeitisko, un izpaudās kā mirstība un samazināta augļa ķermeņa masa. Skeleta izmaiņu un malformāciju sastopamība, lietojot 0,3 un 0,9 mg/kg devās (piem., krūšu kaula šķeltne) bija palielināta. Trušiem embriotoksicitāte izpaudās kā palielināta vēlīnā rezorbcija.

Genotoksicitātes pētījumi, ietverot atbilstošus genotoksicitātes mērķa kritērijus, neliecināja par klastogēnu vai mutagēnu aktivitāti. Everolima ordinēšana līdz 2 gadiem ilgi neliecināja par jebkādu kancerogēnu potenciālu pelēm un žurkām, lietojot augstākās devas, kas attiecīgi līdz 8,6 un 0,3 reizēm pārsniedz noteikto klīnisko iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Butilēts hidroksitoluols (E321)
Magnija stearāts (E470 B)
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (2910 tips)
Krospovidons (A tips)
Bezūdens laktoze

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/poliamīda/alumīnija/PVH blisteri.
Iepakojumā 50/60/100 vai 250 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SIA Novartis Baltics
Gustava Zemgala gatve 76,
LV-1039, Rīga
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Certican 0,25 mg tabletes: 05–0026
Certican 0,5 mg tabletes: 05–0027
Certican 0,75 mg tabletes: 05–0028
Certican 1,0 mg tabletes: 05–0029

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 3. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 6. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2023