КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ П-6965 / 22.02.2010
Одобрено: 47/ 08.02.10
РУ-20050110

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Certican® 0,25 mg tablets / Сертикан 0,25 mg таблетки

Certican® 0,5 mg tablets / Сертикан 0,5 mg таблетки

Certican® 0,75 mg tablets / Сертикан 0,75 mg таблетки

Certican® 1,0 mg tablets / Сертикан 1,0 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg или 0,5 mg, или 0,75 mg, или 1,0 mg еверолимус.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетките са бели до жълтеникави, мраморни, овални, плоски, със скосени краища.

0,25 mg: с надпис "C" от едната страна и "NVR" от другата.

0,5 mg: с надпис "CH" от едната страна и "NVR от другата.

0,75 mg: с надпис "CL" от едната страна и "NVR" от другата.

1,0 mg: с надпис "CU" от едната страна и "NVR" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Certican е показан за профилактика на отхвърляне на присадки при възрастни пациенти с нисък или умерен имунологичен риск при алогенна трансплантация на бъбрек или сърце. Certican трябва да се прилага в комбинация с циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Certican трябва да започне и да се провежда, само от лекари с опит в имуносупресивната терапия след трансплантация на органи, имащи възможност да проследяват нивата на еверолимус в цялата кръв.

Възрастни

Началната дозировка от 0,75 mg два пъти дневно се препоръчва за общата популация пациенти с трансплантиран бъбрек или сърце, като се прилага във възможно най-кратък срок след трансплантацията. Дневната доза Certican винаги трябва да се приема перорално, разделена в два приема, със или без храна (виж точка 5.2) и едновременно с циклоспорин микроемулсия (виж *Терапевтичен лекарствен мониторинг*).

Certican е само за перорална употреба.

Таблетките Certican трябва да се приемат цели, с чаша вода и не трябва да се чупят преди употреба. За пациентите, които не могат да поглъщат таблетките цели, са създадени диспергиращи се таблетки Certican (виж Кратката характеристика на Certican диспергиращи се таблетки).

Приемащите Certican пациенти може да се нуждаят от коригиране на дозировката в зависимост от достигнатата концентрация в кръвта, поносимостта, индивидуалния отговор, промяна в

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

съпътстващите лекарства и клиничния статус. Коригиране на дозировката може да се прави на интервали от 4-5 дни (виж *Терапевтичен лекарствен мониторинг).*

Пациенти от негроидната раса: Честотата на установено с биопсия остро отхвърляне на органи при пациентите от негроидната раса е значително по-висока в сравнение с пациентите от други раси. Има ограничено количество данни, които сочат, че пациентите от негроидната раса може да се нуждаят от по-големи дози Certican, за да се постигне сходна ефикасност с тази при пациентите от други раси (виж точка 5.2). Понастоящем данните за ефикасност и безопасност са твърде недостатъчни, за да може да бъдат направени специфични препоръки за употреба на еверолимус при пациенти от негроидната раса.

Употреба при деца и подрастващи: Няма достатъчно опит, за да бъдат направени препоръки за употребата на Certican при деца и подрастващи. Има само ограничена информация за бъбречно трансплантирани педиатрични пациенти (виж точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст (≥65 години): Клиничният опит при пациенти на възраст > 65 години е ограничен. Въпреки че данните са ограничени, няма очевидни разлики във фармакокинетиката на еверолимус при пациенти на възраст ≥65-70 години (виж точка 5.2).

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не е необходимо коригиране на дозировката (виж точка 5.2).

Пациенти с увредена чернодробна функция: Най-ниските концентрации на еверолимус в кръвта трябва да се следят внимателно при пациентите с увредена чернодробна функция. При пациентите с леко до умерено тежко увреждане на чернодробната функция (клас А или В по Child-Pugh) дозировката трябва да се намали наполовина от нормалната при които и да са две от следните обстоятелства: билирубин >34 μmol/l (>2mg/dl), албумин <35g/l (<3,5g/dl), INR>1.3 (протромбиново време >4 секунди удължение). По-нататъшното титриране на дозата трябва да се основава на терапевтичния лекарствен мониторинг (виж точка 5.2). Еверолимус не е оценяван при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция (клас С по Child-Pugh, виж точка 4.4).

Терапевтичен лекарствен мониторинг: Препоръчва се редовно проследяване на терапевтичните нива на еверолимус в цяла кръв. Въз основа на анализ на експозиция-ефикасност и експозиция-безопасност беше установено, че при пациентите, достигащи най-ниски нива на еверолимус в цяла кръв ≥3,0 ng/ml, честотата на доказано с биопсия остро отхвърляне на трансплантиран бъбрек или сърце е по-ниска от тази при пациентите с концентрации в кръвта под 3,0 ng/ml. Препоръчва се горната граница на терапевтичния диапазон да бъде 8 ng/ml. Експозиция над 12 ng/ml не е проучвана. Тези препоръчани диапазони за еверолимус се основават на хроматографски анализ.

От особено значение е да се мониторират концентрации на еверолимус в кръвта при пациентите с увреждане на чернодробната функция по време на едновременно приложение със силни индуктори или инхибитори на CYP3A4, когато се променя фармацевтичната формула и/или ако дозировката на циклоспорин се намалява чувствително (виж точка 4.5). При употреба на диспергиращи се таблетки концентрациите на еверолимус може да са малко по-ниски.

Оптимално коригиране на дозировката на Certican трябва да се основава на най-ниски нива, получени >4-5 дни след предходната промяна на дозировката. Циклоспорин взаимодейства с еверолимус и вследствие на това концентрациите на еверолимус може да спаднат, ако експозицията на циклоспорин чувствително се намали (т.е. най-ниски нива <50 ng/ml).

Препоръки за дозировка на циклоспорин при бъбречна трансплантация:

Certican не трябва да се употребява за продължителни периоди едновременно с пълни дози циклоспорин. Намалената експозиция на циклоспорин при приемащите Certican пациенти с бъбречна трансплантация подобрява бъбречната функция. Понижението на експозицията на циклоспорин трябва да започне 1 месец след трансплантацията. Въз основа на данните от клинично проучване A2306 (виж точка 5.1) се препоръчват следните таргетни диапазони на експозиция на циклоспорин, дефинирани според протокола на проучването (концентрации на

циклоспорин в кръвта, измерени 2 часа след приложение на дозата (C2)): седмици 0-4, 1000-1400 ng/ml, седмици 5-8, 700-900 ng/ml, седмици 9-12, 550-650 ng/ml, седмици 13-52, 350-450 ng/ml. В това клинично проучване измерените кръвни най-ниски нива на циклоспорин (C0) (ng/ml) са: през първия месец: 239 ± 114; през третия месец: 131 ± 85; през шестия месец: 82 ± 60; през 12-тия месец: 61 ± 28. За да се сведе до минимум риска от неуспех, е важно да се вземе предвид, че концентрациите както на еверолимус, така и на циклоспорин не трябва да спадат под терапевтичния диапазон скоро след трансплантацията.

Преди намаляване на дозировката на циклоспорин трябва да се осигурят steady-state най-ниски нива на еверолимус в цяла кръв равни или по-високи от 3 ng/ml.

Има ограничени данни за дозировката на Certican при най-ниски нива на циклоспорин под 50 ng/ml или C2 под 350 ng/ml по време на поддържащата фаза. Ако пациентът не може да понесе понижената експозиция на циклоспорин, трябва да се обсъди по-нататъшната употреба на Certican.

Препоръки за дозировка на циклоспорин при сърдечна трансплантация

За да се подобри бъбречната функция при пациентите със сърдечна трансплантация по време на поддържащата фаза, дозировката на циклоспорин трябва да се намали съобразно поносимостта. Ако увреждането на бъбречната функция е прогресиращо или ако изчисленият креатининов клирънс е <60 ml/min, терапевтичният режим трябва да се коригира. При пациентите със сърдечна трансплантация определянето на дозировката на циклоспорин може да се основава на опита от проучване 2411, в което Certican е прилаган с циклоспорин с редуцирани най-ниски нива (C0) както следва: през първия месец: 200-350 ng/ml, през втория месец: 150-250 ng/ml, през 3-4 месец: 100-200 ng/ml, през 5-6 месец: 75-150 ng/ml, през 7-12 месец: 50-100 (измерените нива са представени в точка 5.1).

При пациентите със сърдечна трансплантация има само ограничени данни за дозировката на Certican при най-ниски нива на циклоспорин под 50-100 ng/mL след 12 месеца. Ако пациентът не може да понесе понижената експозиция на циклоспорин. трябва да се обсъди по-нататъшната употреба на Certican.

Преди намаляване на дозировката на циклоспорин трябва да се осигурят steady-state най-ниски нива на еверолимус в цяла кръв равни или по-високи от 3 ng/ml.

4.3 Противопоказания

Certican е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към еверолимус, сиролимус или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В условията на клинични изпитвания Certican е прилаган успоредно с циклоспорин микроемулсия, базиликсимаб и кортикостероиди. Certican не е адекватно проучен в комбинация с други имуносупресори, различни от споменатите.

Certican не е адекватно проучен при пациенти с висок имунологичен риск.

Фармакокинетиката на еверолимус не е проучена при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция. При тези пациенти се препоръчва внимателно мониториране на най-ниските нива на еверолимус в кръвта.

Съпътстващото приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) и индуктори (например рифампицин, рифабутин) не е препоръчително, освен ако евентуалните ползи не превишават риска.

Препоръчва се мониторинг на най-ниските нива на еверолимус в кръвта винаги, когато едновременно с него се прилагат индуктори или инхибитори на CYP3A4 и след прекратяване на приема им (виж точка 4.5).

Пациентите, приемащи имуносупресивни лекарствени продукти, включително Certican, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени образувания, по-специално по кожата (виж точка 4.8). Абсолютният риск изглежда свързан повече с продължителността и интензитета на имуносупресията, отколкото с употребата на един специфичен лекарствен продукт. Пациентите трябва да бъдат преглеждани редовно за неоплазми на кожата и да бъдат съветвани да сведат до минимум излагането си на ултравиолетови лъчи, слънчева светлина, както и да употребяват подходящи слънцезащитни продукти.

Пациентите, приемащи имуносупресивни лекарствени продукти, включително Certican са изложени на повишен риск от развитие на инфекции, по-специално с опортюнистични патогени. Има съобщения за инфекции и сепсис с фатален изход при пациенти лекувани с Certican (виж точка 4.8).

В хода на клинични проучвания на Certican през първите 12 месеца след трансплантацията е прилагана антимикробиална профилактика срещу Pneumocystis jiroveci (carinii) пневмония. Профилактика срещу цитомегаловирус (CMV) се препоръчва за периода на първите 3 месеца след трансплантацията, по-специално при пациенти с повишен риск от инфекция с CMV.

Успоредното приложение на Certican и циклоспорин микроемулсия при пациенти с трансплантации се асоциира с повишение на серумния холестерол и триглицериди, при което може да възникне необходимост от лечение. Приемащите Certican пациенти трябва да бъдат мониторирани за хиперлипидемия и при нужда да се прилагат понижаващи липидните концентрации лекарствени продукти и подходящи корекции на хранителния режим (виж точка 4.5). Необходима е оценка на съотношението риск/полза при пациенти с установена хиперлипидемия, преди да се започне имуносупресивна терапия включваща Certican. По подобен начин трябва да се преоцени съотношението риск/полза при употреба на Certican от пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия.

Пациенти, при които се прилага инхибитор на HMG-CoA редуктазата и/или фибрат, трябва да бъдат мониторирани за възможно развитие на нежеланите реакции, описани в кратката характеристика на съответните лекарства (виж точка 4.5).

При всички пациенти се препоръчва редовен мониторинг на бъбречната функция. При пациентите с повишени серумни нива на креатинина трябва да се разгледа подходяща корекция на имуносупресивния режим и по-специално редукция на дозировката на циклоспорин. Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че имат неблагоприятен ефект върху бъбречната функция.

Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция също не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Ваксинация: Имуносупресорите могат да повлияят отговора на ваксинацията. По време на лечение с имуносупресори, в това число и еверолимус, ефективността на ваксинацията може да се понижи. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва.

Диагноза интерстициално белодробно заболяване (ИБЗ) трябва да се има предвид при пациенти, които имат симптоми на инфекциозна пневмония, но не отговарят на лечението с антибиотици и при които инфекциозни, неопластични и други не лекарствени причини са отхвърлени посредством подходящи изследвания. Случаи на ИБЗ са съобщени при лечение с Certican, които отшумяват след преустановяване на лечението с или без терапия с глюкокортикоиди (виж точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еверолимус се метаболизира предимно от CYP3A4 в черния дроб и до известна степен в чревната стена и представлява субстрат на мултилекарствената ефлуксна помпа, Р-гликопротеин. Поради това резорбцията и последващото елиминиране на системно резорбирания еверолимус може да се повлияят от лекарствени продукти, които инхибират

CYP3A4 или P-гликопротеина. Едновременното приложение на силни инхибитори или индуктори на 3A4 не е препоръчително. Инхибиторите на P-гликопротеина може да намалят ефлукса на еверолимус от чревните клетки и да повишат кръвните концентрации на еверолимус. *In vitro*, еверолимус е конкурентен инхибитор на CYP3A4 и CYP2D6, като потенциално повишава концентрациите на лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими. Следователно, трябва да се подхожда внимателно при едновременно приложение на еверолимус и субстрати на CYP3A4 и CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс. Всички проучвания на взаимодействията *in vivo* са били проведени без едновременно приложение на циклоспорин.

Циклоспорин (инхибитор на CYP3A4/PgP)*:* Бионаличността на еверолимус значимо се повишава при едновременно приложение на циклоспорин. При проучвания на циклоспорин микроемулсия (Neoral) в единични дози при здрави доброволци AUC на еверолимус се увеличава със 168 % (от 46 % до 365 %), а Cmax - с 82 % (от 25 % до 158 %) в сравнение с монотерапия с еверолимус. Възможно е да възникне необходимост от корекция на дозировката на еверолимус при промяна на дозировката на циклоспорин (виж точка 4.2). Certican има слабо клинично влияние върху фармакокинетиката на циклоспорин при пациенти с бъбречна или сърдечна трансплантация, приемащи циклоспорин микроемулсия.

Рифампицин (индуктор на CYP3A4): При лечение на здрави доброволци с многократни дози рифампицин, последвани от единична доза Certican, клирънса на еверолимус се увеличава приблизително три пъти, Cmax се понижава с 58% и AUC също се понижава с 63%. Комбинацията с рифампицин не се препоръчва (виж точка 4.4).

Аторвастатин (субстрат на CYP3A4) и правастатин (субстрат на PgP)*:* Приложението на единични дози Certican с аторвастатин или правастатин при здрави доброволци не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, правастатин и еверолимус, както и общата биоактивност на HMG-CoA редуктаза в плазмата в клинично значима степен. Тези резултати не може да бъдат екстраполирани за други инхибитори на HMG-CoA редуктазата.

Пациентите трябва да бъдат мониторирани за настъпване на рабдомиолиза и други нежелани лекарствени реакции, описани в кратките характеристики на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата.

Други възможни взаимодействия: Умерените инхибитори на CYP3A4 и PgP може да повишат кръвните концентрации на еверолимус (например *противогъбични вещества:* флуконазол; *макролидни антибиотици:* еритромицин; *блокери на калциевите канали:* верапамил, никардипин, дилтиазем; *протеазни инхибитори:* нелфинавир, индинавир, ампренавир. Индукторите на CYP3A4 може да усилят метаболизма на еверолимус и да понижат кръвните концентрации на еверолимус (например жълт кантарион *Hypericum perforatum*), *антиконвулсанти:* карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; *анти-HIV лекарствени продукти:* ефавиренц, невирапин).

Плод и сок от грейпфрут повлияват активността на цитохром P450 и PgP и поради това трябва да се избягват.

Ваксинация: Имуносупресорите могат да повлияят отговора на ваксинацията и ваксинирането по време на лечение с Certican може да бъде по-слабо ефективно. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчни данни от употребата на Certican при бременни жени. Изследвания при животни показват ефекти на репродуктивна токсичност, включително ембрио/фетотоксичност (виж точка 5.3). Потенциалният риск за човека не е известен. Certican не трябва да се приема от бременни жени, освен ако очакваните ползи не превишават потенциалния риск за плода. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефикасни методи за контрацепция, докато приемат Certican и до 8 седмици след прекратяване на лечението.

Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата при човека. При изследвания с животни еверолимус и/или неговите метаболити бързо и лесно преминават в млякото на кърмещи плъхове. Поради тази причина, приемащите Certican жени не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите върху способността за шофиране и работа с машини не са проучвани.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на изброените по-долу нежелани реакции е изведена в хода на три клинични проучвания и представлява обобщена информация от 1 199 пациенти. Това са 3 рандомизирани, двойно-слепи, контролирани, мултицентрови проучвания: 2 при *de novo* бъбречни трансплантации и 1 при *de novo* сърдечни трансплантации, в които Certican се прилага в дозировки от 1,5 mg или 3,0 mg дневно в продължение на най-малко 12 месеца, успоредно с циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди. В допълнение е включена информация за честотата на нежеланите реакции от две отворени клинични проучвания. В тези проучвания се оценява ефикасността и безопасността на Certican 1,5 и 3 mg дневно в комбинация с намалена експозиция към циклоспорин при *de novo* реципиенти на бъбречни трансплантати.
Нежеланите реакции са подредени съгласно следните категории:

Много чести	≥ 1/10
Чести	≥ 1/100 и <1/10
Нечести	≥ 1/1 000 и <1/100
Редки	≥ 1/10 000 и <1/1 000
Много редки	<1/10 000, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Представената по-долу Таблица 1 съдържа нежеланите реакции, възможно или вероятно свързани с Certican и наблюдавани в клинични проучвания фаза III (при бъбречна и сърдечна трансплантация). Таблицата е съставена съобразно стандартната класификация по органи и системи MedDRA:

Таблица 1

Система	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Вирусни , бактериални и гъбични инфекции, сепсис.
	Нечести	Ранева инфекция
Нарушения на кръвоносната и лимфната система	Много чести	Левкопения[1]
	Чести	Тромбоцитопения[1], анемия[1], коагулопатия, тромботична тромбоцитопична пурпура/хемолитично-уремичен синдром
	Нечести	Хемолиза
Сърдечни нарушения	Много чести	Перикардиална ефузия[2]
Ендокринни нарушения	Нечести	Хипогонадизъм при мъже (понижен тестостерон, повишен LH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
	Чести	Хипертриглицеридемия

Съдови нарушения	Чести	Хипертония, лимфоцеле[3], венозен тромбоемболизъм
Респираторни, торакални и медиастенални нарушения	Много чести	Плеврална ефузия[2]
	Чести	Пневмония
	Нечести	Интерстициално белодробно заболяване
	Редки	Пулмонална алвеоларна протеиноза
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, гадене, панкреатит, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатит, чернодробни нарушения, жълтеница, отклонения във функционалните чернодробни тестове[4]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Ангионевротичен едем[5], акне, усложнение на хирургични рани
	Нечести	Обрив
Нарушения на опорнодвигателния апарат	Нечести	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Инфекции на пикочните пътища
	Нечести	Тубуларна некроза на бъбрека[3], пиелонефрит
Общи нарушения и състояния в мястото на приложение	Чести	Оток, болка

[1]Дозозависим ефект е установен или е наблюдавана значително по-висока честота при пациентите на 3 mg дневно

[2]При сърдечна трансплантация

[3]При бъбречна трансплантация

[4] Повишени γ-GT, AST, ALT

[5] предимно при пациенти, получаващи едновременно лечение с ACE инхибитори

Лимфоми или лимфопролиферативно заболяване развиват 1,4 % от пациентите, приемащи Certican (1,5 mg или 3,0 mg дневно) в комбинация с други имуносупресори в контролирани клинични проучвания, които са били проследени най-малко една година. Злокачествени образувания на кожата се развиват у 1,3 % от пациентите, други типове злокачествени образувания се развиват у 1,2 % от пациентите.

Честотата на проява на нежеланите лекарствени реакции може да зависи от имуносупресивния режим (например тежест и продължителност). В централизираните клинични проучвания при пациентите, приемащи Certican в комбинация с пълна доза циклоспорин микроемулсия, се наблюдаваха повишени нива на серумния креатинин с по-висока честота в сравнение с контролните групи. При редуциране дозировката на циклоспорин микроемулсия общата честота на нежеланите реакции е по-ниска (виж точка 5.1).

Профилът на лекарствена безопасност на Certican при приложение с редуцирана доза циклоспорин е сходен с този от трите централизирани проучвания, при които е прилагана пълна доза циклоспорин, с изключение на повишенията на серумния креатинин, чиято честота е по-ниска, а средните и междинните стойности на серумния креатинин са по-ниски в сравнение с фаза III – проучванията.

Случаите на интерстициално белодробно заболяване, включващи паренхимно белодробно възпаление (пневмонит) и/или фиброза с неинфекциозна етиология, някои от които с фатален изход, настъпват при пациенти, които получават рапамицин и производни, включително

Certican. Като цяло, състоянието отшумява след преустановяване на лечението с Certican и/или прибавянето на глюкокортикоиди.

4.9 Предозиране

В проучвания при животни еверолимус демонстрира нисък потенциал за остра токсичност. След приложение на единични перорални дози от 2000 mg/kg (ограничено изследване) не се наблюдават смъртни случаи или тежка токсичност нито при мишки, нито при плъхове.

Докладваният опит при предозиране у човека е много ограничен, има един единствен случай на случайно поглъщане на 1,5 mg еверолимус от 2-годишно дете, при който не са наблюдавани нежелани реакции. Единични дози до 25 mg са прилагани на пациенти след трансплантация с приемлива поносимост при остра токсичност.

Във всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори. АТС код: LO4A A 18.

Еверолимус, инхибитор на пролиферативните сигнали, предотвратява отхвърлянето на присадения орган у гризачи и нечовекоподобни примати след алотрансплантация. Продуктът осъществява имуносупресивното си действие чрез инхибиране на пролиферацията и оттам на клоналната експанзия на антигенно активирани Т-клетки, която се предизвиква от Т-клетъчно специфични интерлевкини, например интерлевкин-2 и интерлевкин-15. Еверолимус инхибира вътреклетъчните сигнални пътища, които се отключват при свързването на тези растежни фактори на Т-клетките със съответните им рецептори, нормално това води до клетъчна пролиферация. Блокирането на този сигнал от еверолимус води до стоп на клетките в стадий G_1 от клетъчния цикъл.

На молекулярно ниво еверолимус образува комплекс с цитоплазмения протеин FKBP-12. В присъствието на еверолимус стимулираното от растежен фактор фосфорилиране на p70 S6 киназата се инхибира. Тъй като фосфорилирането на p70 S6 киназата се осъществява под контрола на FRAP (наричан също m-TOR), тази находка навежда на мисълта, че комплексът еверолимус-FKBP-12 се свързва към него и по този начин повлиява функцията на FRAP. FRAP е ключов регулиращ протеин, който управлява метаболизма, растежа и пролиферацията на клетките; потискането на функцията на FRAP обяснява спирането на клетъчния цикъл, предизвикано от еверолимус.

Еверолимус, следователно, има механизъм на действие, различен от този на циклоспорин. В предклинични модели на алотрансплантация комбинацията на еверолимус и циклоспорин е по-ефикасна от монотерапията с двата продукта поотделно.

Ефектът на еверолимус не се ограничава само до Т-клетките. Той по-скоро инхибира общата стимулирана от растежен фактор пролиферация на хематопоетични и нехематопоетични клетки, като например клетките на гладката мускулатура на съдовете. Стимулираната от растежния фактор пролиферация на съдовата гладка мускулатура, която се отключва при нараняване на ендотелни клетки и води до образуване на неоинтима, играе ключова роля в патогенезата на хроничното отхвърляне. Предклиничните проучвания с еверолимус показват инхибиране на образуването на неоинтима в алотрансплантационен модел при аорта на плъх.

<u>Клинични изпитвания</u>

Бъбречна трансплантация

Certican във фиксирани дози от 1,5 mg дневно и 3 mg дневно, в комбинация със стандартни дози циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди, е изследван в хода на две клинични проучвания фаза III при *de novo* бъбречна трансплантация (B201 и B251). Като референтен

продукт се използва микофенолат мофетил (MMF) 1 g два пъти дневно. Комбинираните първични критерии за резултат от лечението са липса на ефикасност (доказано с биопсия остро отхвърляне, загуба на присадката, смъртен изход или неявяване на пациента) на шестия месец и загуба на присадката, смърт или неявяване на пациент за проследяване на 12-тия месец. Като цяло, в тези клинични проучвания Certican е не по-малко ефикасен от MMF. Честотата на доказаното с биопсия остро отхвърляне на присадката на месец 6 в проучвания B201 е съответно 21,6 %, 18,2 %, и 23,5 % за групите на Certican 1,5 mg дневно, Certican 3 mg дневно и MMF. В проучване B251 честотите са 17,1 %, 20,1 % и 23,5 % съответно за групите на Certican 1,5 mg дневно, Certican 3 mg дневно и MMF.

Редуцирана функция на присадката с повишени серумни нива на креатинина се наблюдава по-често сред пациентите на Certican в комбинация с пълна доза циклоспорин микроемулсия в сравнение с пациентите на MMF. Този ефект навежда на мисълта, че Certican повишава нефротоксичността на циклоспорин. Ефектът може да бъде обратим при понижаване на дозировката на циклоспорин.

В две клинични проучвания фаза IIIb (A2306 и A2307) у реципиенти с *de novo* трансплантация се оценява ефикасността и безопасността на Certican 1,5 и 3 mg дневно (начална дозировка, последващата дозировка – базирана на таргетните най-ниски нива ≥3 ng/ml) в комбинация с редуцирана експозиция към циклоспорин, мониторирана чрез C2. В хода на проучване A2306 таргетните концентрации C2 са следните: седмици 0-4, 1000-1400 ng/ml, седмици 5-8, 700-900 ng/ml, седмици 9-12, 550-650 ng/ml, седмици 13-52, 350-450 ng/ml. В хода на A2307 (в комбинация със Simulect) таргетните C2 концентрации са: седмици 0-8, 500-700 ng/ml, седмици 9-52, 350-450 ng/ml.

Действителните най-ниски нива (C0) и C2 при проучването A2306 са представени в Таблица 2 по-долу:

Таблица 2 Проучване A2306: Сумарна статистика на най-ниските нива (C0) и C2 концентрациите на циклоспорин A (CsA)

	Средни най-ниски нива на CsA (±SD)		Средни C2 концентрации на CsA (±SD)	
Визита	Еверолимус 1.5 mg	Еверолимус 3 mg	Еверолимус 1.5 mg	Еверолимус 3 mg
Ден 7	250 ± 114	262 ± 133	1259 ± 323	1224 ± 324
	N=110	N=121	N=111	N=123
Ден 28	239 ± 134	278 ± 207	1121 ± 359	1167 ± 410
	N=101	N=110	N=103	N=119
Месец 3	131 ± 85	140 ± 99	685 ± 284	754 ± 362
	N=91	N=101	N=95	N=103
Месец 6	82 ± 60	83 ± 67	534 ± 265	545 ± 318
	N=80	N=96	N=84	N=99
Месец 12	61 ± 28	71 ± 44	412 ± 180	403 ± 153
	N=73	N=86	N=75	N=88

В клинично проучване A2306 резултатите на месец 12 за популацията с намерение за лечение (ITT N=237; 112 на Certican 1,5 mg дневно и 125 на 3,0 mg дневно) демонстрират честота на доказано с биопсия отхвърляне 25,9 % в групата на 1,5 mg дневно и 19,2 % в групата на 3 mg дневно. Сравненията през цялото проучване показват, че функцията на присадката е по-добра в сравнение с тази, наблюдавана в проучванията с Certican и пълна доза циклоспорин. Средните стойности на серумния креатинин за периода на активно лечение на месец 12 са 122 µmol/L в групата на 1,5 mg и 126 µmol/L в групата на 3 mg Certican (средно: 126 и 134 µmol/L). Средните стойности на креатининовия клирънс по Cockcroft-Gault за периода на активно лечение са съответно 69 и 62 ml/min в двете групи на Certican (средно: 69 и 65 ml/min).

Клиничното проучване A2307 има сходен на A2306 дизайн с добавяне на 2 дози бациликсимаб 20 mg в ден 0 и ден 4, както и по-ниски таргетни концентрации C2 за циклоспорин през първите 8 седмици след трансплантацията (седмици 0-8: 500-700 ng/ml, месеци 3-12: 350-

450ng/ml). Анализите на резултатите на месец 12 (ITT, N=256; 117 на Certican 1,5 mg дневно и 139 на 3,0 mg дневно) демонстрират честоти на доказано с биопсия отхвърляне 13,7 % в групата на 1,5 mg дневно и 15,8 % в групата на 3 mg дневно. Средните стойности на серумния креатинин за периода на активно лечение на месец 12 са 128 µmol/L в групата на 1,5 mg и 126 µmol/L в групата на 3 mg Certican (средно: 132 и 132 µmol/L). Средните стойности на креатининовия клирънс по Cockcroft-Gault за периода на активно лечение са съответно 64 и 65 ml/min в двете групи на Certican (средно: 68 и 65 ml/min).

Сърдечна трансплантация

В клиничното проучване (B253) фаза III Certican 1,5 mg дневно и 3 mg дневно в комбинация със стандартни дози циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди са проучени в сравнение с азатиоприн (AZA) 1-3 mg/kg/ден. Първичният критерий за резултат от лечението е комбинираната честота на остро отхвърляне ≥ISHLT степен 3A, остро отхвърляне, асоциирано с компрометиране на хемодинамиката, загуба на присадката, смърт или неявяване на пациента за проследяване на месеци 6, 12 и 24. И двете дозировки на Certican превъзхождат AZA в месец 6, 12 и 24. Честотата на доказаното с биопсия остро отхвърляне ≥ISHLT степен 3A в месец 6 е 27,8 % в групата на 1,5 mg дневно, 19 % в групата на 3 mg дневно и 41,6% в групата на AZA (p = 0,003 за 1,5 mg спрямо контролната група, < 0,001 за 3 mg спрямо контролната група).

Въз основа на данни от изследване с интракоронарен ултразвук получени от подгрупа пациенти на изследваната популация, и двете дозировки на Certican са статистически значимо по-ефикасни от AZA по отношение предотвратяване вазопатия на присадката (дефинирана като увеличение на максималната дебелина на интимата в сравнение с изходните данни от ≥0,5 mm в най-малко един от поредицата срезове при автоматично изтегляне), един важен рисков фактор за загуба на присадката в дългосрочен план.

Повишен серумен креатинин се наблюдава по-често у пациентите на Certican в комбинация с пълна доза циклоспорин микроемулсия, отколкото при пациентите на AZA. Тези резултати показват, че Certican увеличава индуцираната от циклоспорин нефротоксичност.

Проведеният анализ показва обаче че бъбречната функция може да бъде подобрена чрез понижаване дозата на циклоспорин до стойности без загуба на ефикасност като кръвни нива на еверолимус се поддържат над необходимия праг. Проведено е проучване A2411 с тази цел.

Клиничното проучвате A2411 е рандомизирано, отворено, 12 месечно, в което се сравнява Certican в комбинация с намалени дози циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди с микофенолат мофетил (MMF) и стандартни дози циклоспорин микроемулсия и кортикостероди при de-novo пациенти със сърдечна трансплантация. Certican е прилаган в доза от 1,5 mg на ден и е коригирана до поддържане на таргетните кръвни най-ниски нива на еверолимус от 3-8 ng/mL. MMF е прилаган в дозировка от 1,500 mg. Дозите на циклоспорин микроемулсия са коригирани до достигане на следните най-ниски нива (ng/mL):

Таргетни нива на ciclosporin C0	Месец 1	Месец 2	Месец 3-4	Месец 5-6	Месец 7-12
Certican група	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF група	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Измерените действителни кръвни нива са представени в таблица 3.

Таблица 3

A2411: Сумарна статистика на CsA кръвни нива* (средно ± SD)

	Certican група (N=91)	**MMF група (N=83)**
Визита	**C0**	**C0**
Ден 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Месец 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71

Месец 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Месец 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Месец 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Месец 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*:най-ниски нива (C0)

Промените в бъбречната функция са представени в таблица 4. Данните за ефикасността са представени в таблица 5.

Таблица 4

A2411: Промяна на креатининовия клиренс по време на проучването (пациенти с двойка резултати)				
		Стойности на креатининов клиренс (Cockroft-Gault)* mL/mn		
		Изходни данни Средно (± SD)	**Стойности при timepoint Средно (± SD)**	**Разлика между групите Средно (95% CI)**
Месец 1	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)
Месец 6	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)
Месец 12	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)
* включва пациенти със стойности от изходни данни и визита				

Таблица 5

A2411: Стойности за събития на ефикасност (честота при ITT популацията)			
Крайна точка за ефикасност	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Разлика в нивата на събитията Средно (95% CI)**
на 6 месеца			
Доказано с биопсия остро отхвърляне ≥ ISHLT степен 3A	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Комбинирана липса на ефикасност*	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
на 12 месеца			
Доказано с биопсия остро отхвърляне ≥ ISHLT степен 3A	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Комбинирана липса на ефикасност*	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)
Смърт или загуба на присадка/ретрансплантация	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

* Комбинирана липса на ефикасност: поради някое от следното - остро отхвърляне ≥ степен 3A, остро отхвърляне с компрометиране на хемодинамиката, загуба на присадка, смърт или невъзможност за проследяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: При перорален прием максималните концентрации на еверолимус се достигат след 1 до 2 часа след приема. Кръвните концентрации на еверолимус при пациенти с трансплантация са дозозависими в диапазона 0,25 до 15 mg. Относителната бионаличност на диспергиращите се таблетки в сравнение с таблетките е 0,90 (90%, доверителен интервал 0,76-1,07), изчислена въз основа на съотношението между AUC на двата продукта. **Ефект на храната:** Cmax и AUC на

еверолимус спадат със съответно 60% и 16% при прием на таблетката с богата на мазнини храна. За свеждане на вариабилността до минимум, Certican трябва да се приема по един и същи начин – само с храна или само на гладно.

Разпределение: Съотношението кръв към плазма на еверолимус зависи от концентрациите и варира в диапазона от 17% до 73% в дозовия диапазон от 5 до 5000 ng/ml. Свързването с плазмените протеини е приблизително 74% у здрави доброволци и пациенти с умерено увреждане на чернодробната функция. Обемът на разпределение, асоциран с терминалната фаза (Vz/F) у пациенти с бъбречна трансплантация при поддържащо лечение, е 342 ± 107 L.

Метаболизъм: Еверолимус представлява субстрат на CYP3A4 и P-гликопротеин. Главните пътища на метаболизъм, идентифицирани у човека, са монохидроксилиране и О-деалкилиране. Чрез хидролиза на лактоновия пръстен се образуват два основни метаболита. Еверолимус е главният циркулиращ в кръвта компонент. Нито един от основните метаболити изглежда не допринася в значима степен за имуносупресивното действие на еверолимус.

Екскреция: След прием на единична доза радиоактивно белязан еверолимус от пациент с трансплантация, приемащ циклоспорин, преобладаващото количество (80 %) радиоактивност се установява във фецеса, а само незначително количество (5 %) се екскретира в урината. Изходното лекарство не се установява в урината и фецеса.

Фармакокинетика в равновесно състояние: Фармакокинетиката при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, приемащи еверолимус два пъти дневно, успоредно с циклоспорин микроемулсия, е съпоставима. Равновесното състояние се достига към ден 4, като кумулирането в кръвта е 2 до 3-кратно по-голямо в сравнение с експозицията след първата доза. Tmax настъпва 1 до 2 часа след приема на дозата. Cmax за 0,75 и 1,5 mg два пъти дневно варира в границите 11,1 ± 4,6 и 20,3 ± 8,0 ng/ml, а AUC варира съответно между 75 ± 31 и 131 ± 59 ng.h/ml. Най-ниските нива в кръвта преди прием (Cmin) за 0,75 и 1,5 mg два пъти дневно варират съответно между 4,1 ± 2,1 и 7,1 ± 4,6 ng/ml. Експозицията към еверолимус остава стабилна във времето през първата година след трансплантацията. Cmin в значима степен корелира с AUC с коефициент на корелация между 0,86 и 0,94. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ клирънсът на перорално приета доза (CL/F) е 8,8 L/h (27% вариация между отделните пациенти), а централният обем на разпределение (Vc/F) е 110 L (36% вариация между отделните пациенти). Остатъчната вариабилност на кръвните концентрации е 31%. Елиминационният полуживот е 28 ± 7 h.

Чернодробно увреждане: При 8 пациента с умерено увреждане на чернодробната функция (клас B по Child-Pugh), AUC на еверолимус се увеличава средно 2 пъти в сравнение с 8 здрави доброволци. AUC корелира позитивно с концентрациите на серумния билирубин и с удължаването на протромбиново време; корелира негативно с концентрациите на серумния албумин. AUC на еверолимус показва тенденция за по-високи стойности в сравнение със здравите лица в случаите, когато билирубинът е >34 μmol/L, INR>3 (протромбиново време > 4 sec удължение) и/или концентрация на албумина <35 g/L. Влиянието на чернодробно тежко увреждане (клас C по Child-Pugh) не е оценявано, но има вероятност ефектът върху AUC на еверолимус да бъде голям или по-голям в сравнение с умерено тежкото увреждане. Виж точка 4.2.

Бъбречно увреждане: Пост-трансплантационното увреждане на бъбречната функция (интервал на Clcrea 11-107 ml/min) не повлиява негативно фармакокинетиката на еверолимус.

Деца: CL/F на еверолимус се увеличава линейно в зависимост от възрастта на пациента (от 1 до 16 години), телесната повърхност (0,49-1,92 m^2) и телесната маса (11-77 kg). Равновесното състояние CL/F е 10,2 ± 3,0 L/h/m^2, а елиминационният полуживот е 30 ± 11 h. Деветнадесет педиатрични пациенти с *de novo* бъбречна трансплантация (от 1 до 16 години) приемат Certican диспергиращи се таблетки в дозировка 0,8 mg/m^2 (максимум 1,5 mg) два пъти дневно, заедно с циклоспорин микроемулсия. AUC на еверолимус при тях достига 87 ± 27 ng.h/ml - стойност сходна с тази при възрастни, приемащи 0,75 mg два пъти дневно. Най-ниските концентрации на равновесното състояние са 4,4 ± 1.7 ng/ml.

Пациенти в напреднала възраст: При възрастни пациенти (възраст на пациентите в хода на проучванията 16-70 години) е констатирана ограничена редукция на клирънса на еверолимус след перорален прием (CL) с 0,33 % на година. Корекция на дозировката не се счита за необходима.

Етнически произход: Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ клирънсът при перорален прием (CL/F) е средно с 20 % по-висок у пациентите от негроидната раса, реципиенти на трансплантат. Виж точка 4.2 .

Отношение експозиция-отговор: Средните най-ниски нива на еверолимус за първите 6 месеца след трансплантацията имат връзка с честотата на доказаното с биопсия остро отхвърляне на присадката и на тромбоцитопенията при пациентите с бъбречна или сърдечна трансплантация. (Виж таблицата по-долу).

Таблица 6

Бъбречна трансплантация:					
най-ниски нива (ng/ml)	≤ 3.4	3.5 - 4.5	4.6 - 5.7	5.8 – 7.7	7.8 - 15.0
Без отхвърляне	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Тромбоцитопения (<100 x 10^9/L)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Сърдечна трансплантация:					
най-ниски нива (ng/ml)	≤ 3.5	3.6 - 5.3	5.4 - 7.3	7.4 – 10.2	10.3 - 21.8
Без отхвърляне	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Тромбоцитопения (<75 x 10^9/L)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на лекарствена безопасност на еверолимус се оценява при мишки, плъхове, малки прасенца, маймуни и зайци. Главните прицелни органи са мъжката и женската репродуктивна система (дегенерация на тестикуларните тубули, намалено количество сперма в епидидимите и атрофия на матката) при няколко вида, и – само при плъхове – белия дроб (повишени алвеоларни макрофаги) и очите (лентикуларно помътняване в областта на предния шев). Незначителни промени в бъбреците се наблюдават при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубуларния епител) и мишки (екзацербация на базисни лезии). Няма признаци на бъбречна токсичност у маймуните или малките прасенца.

Спонтанно настъпващите подлежащи заболявания (хроничен миокардит у плъхове, Coxsackie вирусна инфекция в плазмата и сърцето у маймуни, кокцидиална инфестация в гастроинтестиналния тракт у малки прасенца, кожни лезии у мишки и маймуни) се обострят от лечението с еверолимус. Тези находки като цяло се наблюдават при нива на системна експозиция в диапазона на терапевтична експозиция или превишаващи го, с изключение на находките у плъхове, които се появяват под нивото на терапевтична експозиция поради високата степен на разпределение в тъканите.

Циклоспорин в комбинация с еверолимус предизвиква по-висока системна експозиция на еверолимус и повишена токсичност. Няма нови прицелни органи у плъховете. При маймуните се наблюдава поява на кръвоизлив и артериит в няколко органа.

При изследване на мъжкия фертилитет у плъхове морфологията на тестикулите се уврежда при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броят сперматозоиди и нивата на плазмения тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което е в диапазона на терапевтична експозиция и причинява понижение на мъжкия фертилитет. Налице са доказателства за обратимост. Женският фертилитет не се засяга, но еверолимус преминава през плацентата и е токсичен за плода. У плъхове еверолимус предизвиква ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтичната, това се манифестира като морталитет и намалено тегло на плода. Честотата на скелетните вариации и малформации при 0,3 и 0,9 mg/kg (например разцепване на стернума) е повишена. Ембриотоксичността у зайците се проявява като увеличение степента на поява на забавена резобрция.

Проучванията за генотоксичност, които покриваха приложими критерии за резултат, не показват кластогенна или мутагенна токсичност. Приложението на еверолимус с продължителност до 2 години не показа никакъв онкогенен потенциал у мишки и плъхове при най-големите дози, съответстващи на 8,6 и 0,3 пъти очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

бутилов хидроситолуен (Е 321), магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, кросповидон и безводна лактоза.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел защита от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер от алуминий/полиамид/алуминий/PVC.

Опаковката съдържа 50/60/100/250 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Certican tabl. 0,25 mg	20050110
Certican tabl. 0,5 mg	20050111
Certican tabl. 0,75 mg	20050112
Certican tabl. 1 mg	20050113

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22.02.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17.03.2008