

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сертикан / Certican® 0,25 mg таблетки

Сертикан / Certican® 0,5 mg таблетки

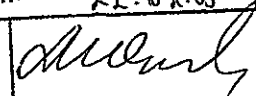
Сертикан / Certican® 0,75 mg таблетки

Сертикан / Certican® 1,0 mg таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-10391-11-10394
разрешение за употреба № 22.02.05

668/08-02-05



2 КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,25 или 0,5, или 0,75, или 1,0 mg everolimus.

За помощните вещества, виж 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетките са бели до жълтеникави, мраморни, кръгли, 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 органи при възрастни пациенти с нисък или умерен имунологичен риск при алогенна трансплантация на бъбрек или сърце. Certican трябва да се прилага в комбинация с ciclosporin 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 имunosупресивната терапия след трансплантация на органи, имащи възможност да проследяват нивата на everolimus 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 (два пъти дневно), с или без храна (виж 5.2) и едновременно с ciclosporin 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 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 5.2). Понастоящем данните за ефикасност и безопасност са твърде недостатъчни, за да може да бъдат направени специфични препоръки за употреба на everolimus 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 5.2).

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

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

Пациенти с увредена чернодробна функция: Концентрациите на everolimus 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 $>34 \mu\text{mol/L}$ ($>2\text{mg/dl}$), албумин $<35\text{g/L}$ ($<3,5\text{g/dl}$), протромбиново време $>1,3$ INR (удължение $>4\text{sec}$). Понататъшното титриране на дозата трябва да се основава на терапевтичния лекарствен мониторинг (виж 5.2). Everolimus не е оценяван при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция (клас С по Child-Pugh, виж 4.4).

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

От особено значение е да се мониторира концентрация на everolimus в кръвта при пациентите с увреждане на чернодробната функция по време на едновременно приложение със силни индуктори или инхибитори на CYP3A4, когато се променя съставът и/или ако дозировката на ciclosporin се намалява чувствително (виж 4.5). При употреба на диспергиращи се таблетки концентрациите на everolimus могат да се малко по-ниски.

Оптимално коригирането на дозировката на Certican трябва да се основава на намаляващи нива, получени >4 -5 дни след предходната промяна на дозировката



Ciclosporin взаимодейства с everolimus и вследствие на това концентрациите на everolimus може да спаднат, ако експозицията на ciclosporin чувствително се намали (т.е. намаляващи нива <50 ng/mL).

Препоръки за дозировка на ciclosporin при бъбречна трансплантация:

Certican не трябва да е употребява за продължителни периоди едновременно с пълни дози ciclosporin. Намалената експозиция на ciclosporin при приемащите Certican пациенти с бъбречна трансплантация подобрява бъбречната функция. Понижението на експозицията на ciclosporin трябва да започне 1 месец след трансплантацията. Въз основа на данните от клинично проучване A2306 (виж 5.1) се препоръчват следните таргетни диапазони на експозиция на ciclosporin, дефинирани според протокола на проучването (концентрации на ciclosporin 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 намаляващи нива на ciclosporin (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 everolimus, така и на ciclosporin не трябва да спадат под терапевтичния диапазон скоро след трансплантацията.

Преди намаляване на дозировката на ciclosporin трябва да се осигурят steady-state намаляващи нива на everolimus в общото кръвообращение най-малко 3 ng/mL.

Има ограничени данни за дозировката на Certican при намаляващи нива на ciclosporin под 50 ng/mL или C2 под 350 ng/mL по време на поддържащата фаза. Ако пациентът не може да понесе понижената експозиция на ciclosporin, трябва да се обсъди понататъшната употреба на Certican.

Препоръки за дозировка на ciclosporin при сърдечна трансплантация:

За да се подобри бъбречната функция при пациентите със сърдечна трансплантация по време на поддържащата фаза, дозировката на ciclosporin 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 ciclosporin може да се основава на неговите кръвни намаляващи нива (виж таблица "B253: Сумарна статистика на намаляващите нива на CsA (C0) в раздел 5.1).

При пациентите със сърдечна трансплантация има само ограничени данни за дозировката на Certican при намаляващи нива на ciclosporin под 175 ng/mL през първите 3 месеца, под 135 ng/mL на шестия месец и под 100 ng/mL след 6 месеца.

Преди редуциране на дозировката на ciclosporin трябва да се осигурят steady-state намаляващи нива на everolimus най-малко 3 ng/mL.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

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



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

Фармакокинетиката на everolimus не е проучена при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция. При тези пациенти се препоръчва внимателно мониториране на намаляващите нива на everolimus в кръвта.

Съпътстващото приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (например ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) и индуктори (например rifampicin, rifabutin) не е препоръчително, освен ако евентуалните ползи не превишават риска.

Препоръчва се мониториране на намаляващите нива на everolimus в кръвта винаги, когато едновременно с него се прилагат индуктори или инхибитори на CYP3A4 и след прекратяване на приема им (виж 4.5).

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

Прекомерна имunosупресията предразполага към инфекции, по-специално с опортюнистични патогени. Има съобщения за инфекции и сепсис с фатален изход (виж 4.8).

В хода на клинични проучвания на Certican през първите 12 месеца след трансплантацията е прилагана антимикробна профилактика срещу *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia. Профилактика срещу cytomegalovirus (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 ciclosporin микроемулсия при пациенти с трансплантации се асоциира с повишение на серумния холестерол и триглицериди, при което може да възникне необходимост от лечение. Приемачите Certican пациенти трябва да бъдат мониторираны за хиперлипидемия и при нужда да се прилагат понижаващи липидните концентрации лекарствени продукти и подходящи корекции на хранителния режим (виж 4.5). Необходима е оценка на съотношението риск/полза при пациенти с установена хиперлипидемия, преди да се започне имunosупресивна терапия, включително със 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 мониторираны за възможно развитие на нежеланите реакции, описани в съответните кратките характеристики на тези лекарства (виж 4.5).

При всички пациенти се препоръчва редовен мониториране на бъбречната функция. При пациентите с повишени серумни нива на креатинина трябва да се разгледа подходяща корекция на имunosупресивния режим и по-специално редукция на дозировката на ciclosporin. Да се подхожда внимателно при едновременно прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че имат неблагоприятен ефект върху бъбречната функция.

Пациентите с редкия наследствен проблем галактозна непоносимост, лактоза intolerанс или дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция също не трябва да приемат този лекарствен продукт.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Everolimus 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 everolimus може да се повлияят от лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 или Р-гликопротеина. Едновременното приложение на силни инхибитори или индуктори на 3A4 не е препоръчително. Инхибиторите на Р-гликопротеина може да намалят ефлукса на everolimus от чревните клетки и да повишат кръвните концентрации на everolimus. *In vitro*, everolimus 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 everolimus и субстрати на CYP3A4 и CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс. Всички проучвания на взаимодействията *in vivo* са били проведени без едновременно приложение на ciclosporin.

Ciclosporin (инхибитор на CYP3A4/PgP): Бионаличността на everolimus значимо се повишава при едновременно приложение на ciclosporin. При проучвания на ciclosporin за микроемулсия (Neoral) в единични дози при здрави доброволци AUC на everolimus се увеличава със 168 % (от 46 % до 365 %), а C_{max} - с 82 % (от 25 % до 158 %) в сравнение с монотерапия с everolimus. Възможно е да възникне необходимост от корекция на дозировката на everolimus при промяна на дозировката на ciclosporin (виж 4.2). Certican няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на ciclosporin при пациенти с бъбречна или сърдечна трансплантация, приемащи ciclosporin за микроемулсия.

Rifampicin (индуктор на CYP3A4): При лечение на здрави доброволци с многократни дози rifampicin, последвани от единична доза Certican, клирънса на everolimus се увеличава приблизително три пъти, C_{max} се понижава с 58% и AUC също се понижава с 63%. Комбинацията с rifampicin не се препоръчва (виж 4.4).

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

Пациентите трябва да бъдат мониторирани за развитие 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 everolimus (например **противогъбични вещества:** fluconazole; **макролидни антибиотици:** erythromycin; **блокери на калциевите канали:** verapamil, nifedipine, diltiazem; **протеазни инхибитори:** nelfinavir, indinavir, amprenavir. Индукторите на CYP3A4 може да усилят метаболизма на everolimus и да понижат кръвните концентрации на everolimus (например жълт кантарион *Hypericum perforatum*), **антиконвулсанти:** carbamazepine, phenobarbital, phenytoin; **анти-HIV лекарствени продукти:** efavirenz, nevirapine).

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

Ваксинация: Имуносупресантите може да повлияят отговора на ваксинацията и да понижат ефективността ѝ по време на лечение със Certican. 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 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 детороден 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 everolimus се екскретира в кърмата при човека. При изследвания с животни everolimus 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 окрупнена информация от 1199 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 ciclosporin 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 ciclosporin при *de novo* реципиенти на бъбречни трансплантанти.

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 |

Представената по-долу таблица 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:



| Система | Честота | Нежелана лекарствена реакция |
|--|-------------|---|
| Инфекции и инфестации | Чести | Вирусни , бактериални и гъбични инфекции, сепсис. |
| | Нечести | Инфекции на рани |
| Нарушения на кръвоносната и лимфната система | Много чести | Левкопения ¹ |
| | Чести | Тромбоцитопения ¹ , анемия ¹ , коагулопатия, тромботична тромбоцитопична пурпура/хемолитично-уремичен синдром |
| | Нечести | Хемолиза |
| Ендокринни нарушения | Нечести | Хипогонадизъм мъжки (понижен тестостерон, повишен LH) |
| Метаболитни и хранителни нарушения | Много чести | Хиперхолестеролемия, хиперлипидемия |
| | Чести | Хипертриглицеридемия |
| Съдови нарушения | Чести | Хипертония, лимфоцеле ² , венозен тромбоемболизъм |
| | Чести | Пневмония |
| Респираторни, торакални и медиастенални нарушения | Чести | Пневмония |
| | Нечести | Пневмонит |
| Гастро-интестинални нарушения | Чести | Коремна болка, диария, гадене, повръщане |
| Хепатобилиарни нарушения | Нечести | Хепатит, чернодробни нарушения, жълтеница, отклонения във функционалните чернодробни тестове ³ |
| Нарушения на кожата и подкожните тъкани | Чести | Акне, усложнение на хирургични рани |
| | Нечести | Обрив |
| Нарушения на опорнодвигателния апарат | Нечести | Миалгия |
| Бъбречни и уринарни нарушения | Чести | Инфекции на пикочните пътища |
| | Нечести | Тубуларна некроза на бъбрека ² , 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 пациенти, приемащи mg дневно

² При бъбречна трансплантация



³ Повишени γ -GT, AST, ALT

Лимфоми или лимфопролиферативна болест развиват 1,4 % от пациентите, приемащи Certican (1,5 mg или 3,0 mg дневно) в комбинация с други имunosупресори 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 имunosупресивния режим (например тежест и продължителност). В централизираните клинични проучвания при пациентите, приемащи Certican в комбинация с пълна доза ciclosporin микроемулсия, се наблюдаваха повишени нива на серумния креатинин с висока честота в сравнение с контролните групи. При редуцирана дозировка на ciclosporin микроемулсия общата честота на нежеланите реакции беше по-ниска (виж 5.1).

Профилът на лекарствена безопасност на Certican в двете отворени клинични проучвания е сходен с този от трите централизирани проучвания, 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.

4.9 Предозиране

В проучвания при животни everolimus 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 everolimus 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 ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен имunosупресант. АТС код: LO4A A 18.

Everolimus, инхибитор на пролиферативните сигнали, предотвратява отхвърлянето на присадения орган у гризачи и нечовекоподобни примати след алотрансплантация. Продуктът осъществява имunosупресивното 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. Everolimus 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 everolimus води до арест на клетките на стадий G₁ от клетъчния цикъл

На молекулярно ниво everolimus образува комплекс с цитоплазмения протеин FKBP-12. В присъствието на everolimus 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 everolimus-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 everolimus.

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

Ефектът на everolimus не се ограничава само до Т-клетките. Той по-скоро инхибира общата стимулирана от фактор на растежа 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 неointима, играе ключова роля в патогенезата на хроничното отхвърляне.

Клинични изпитвания

Бъбречна трансплантация

Certican във фиксирани дози от 1,5 mg дневно и 3 mg дневно, в комбинация със стандартни дози ciclosporin 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 mycophenolate mofetil (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 невявяване на пациента) на шестия месец и загуба на присадката, смърт или невявяване 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 проучвания 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 ciclosporin микроемулсия в сравнение с пациентите на MMF. Този ефект навежда на мисълта, че Certican повишава нефротоксичността на ciclosporin. Ефектът може да бъде обратим при понижаване на дозировката на ciclosporin.

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 намаляващи нива ≥ 3 ng/mL) в комбинация с редуцирана експозиция към ciclosporin, мониторирана чрез C2. В хода на 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 намаляващи нива (C0) и C2 при проучването A2306 са представени в таблицата по-долу:



Таблица A2306: Сумарна статистика на намаляващите нива (C0) и C2 концентрациите на CsA

| Визита | Средни намаляващи нива на CsA (\pm SD) | | Средни C2 концентрации на CsA (\pm SD) | |
|----------|---|------------------------|---|-------------------------|
| | Everolimus 1.5 mg | Everolimus 3 mg | Everolimus 1.5 mg | Everolimus 3 mg |
| Ден 7 | 250 \pm 114 N=110 | 262 \pm 133 N=121 | 1259 \pm 323 N=111 | 1224 \pm 324 N=123 |
| Ден 28 | 239 \pm 134 N=101 | 278 \pm 207 N=110 | 1121 \pm 359 N=103 | 1167 \pm 410 N=119 |
| Месец 3 | 131 \pm 85 N=91 | 140 \pm 99 N=101 | 685 \pm 284 N=95 | 754 \pm 362 N=103 |
| Месец 6 | 82 \pm 60 N=80 | 83 \pm 67 N=96 | 534 \pm 265 N=84 | 545 \pm 318 N=99 |
| Месец 12 | 61 \pm 28 N=73 | 71 \pm 44 N=86 | 412 \pm 180 N=75 | 403 \pm 153 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 ciclosporin. Средните стойности на серумния креатинин за периода на активно лечение на месец 12 са 122 μ mol/L в групата на 1,5 mg и 126 μ mol/L в групата на 3 mg Certican (средно: 126 и 134 μ mol/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 basiliximab 20 mg в ден 0 и ден 4, както и по-ниски таргетни концентрации C2 за ciclosporin през първите 8 седмици след трансплантацията (седмици 0-8: 500-700ng/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 μ mol/L в групата на 1,5 mg и 126 μ mol/L в групата на 3 mg Certican (средно: 132 и 132 μ mol/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 2 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 ciclosporin за микроемулсия и кортикостероиди са проучени в сравнение с azathioprine (AZA) 1-3 mg/kg/ден. Първичният критерий за резултат от лечението е комбинираната честота на остро отхвърляне \geq ISHLT степен 3А, остро отхвърляне, асоциирано с хемодинамичено компрометиране, заруба на присадката, смърт или невявяване на пациента за проследяване на месеци 6, 12 и 24. Честотата на доказано с биопсия остро отхвърляне \geq ISHLT степен 3А в месец 6, 12 и 24 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 вътрешносъдово изследване с ултразвук на коронарната артерия се оформя подгрупа пациенти, в която и двете дозировки на Certican са статистически значимо по-ефикасни от AZA по отношение предотвратяване васкулопатия на присадката (дефинирана като увеличение на максималната дебелина на интимата в сравнение с изходните данни от $\geq 0,5$ mm в най-малко един от поредицата срезове при автоматично изтегляне), един важен рисков фактор за загуба на присадката в дългосрочен план.

Дозировките на ciclosporin се основават на таргетните намаляващи нива, както следва: за седмици 1-4: 250-400 ng/mL, за месеци 1-6: 200-350 ng/mL, за месеци 7-24: 100-300 ng/mL.

Действителните намаляващи нива (C0) са показани на таблицата по-долу:

Таблица B253: Сумарна статистика на намаляващи нива (C0) на CsA

| Визита | Средни намаляващи нива на CsA \pm SD | |
|-----------|--|--------------------------|
| | Everolimus 1.5 mg | Everolimus 3.0 mg |
| Седмица 1 | 220 \pm 120 N = 167 | 226 \pm 132 N = 167 |
| Месец 1 | 270 \pm 119 N = 163 | 255 \pm 111 N = 159 |
| Месец 6 | 201 \pm 109 N = 112 | 185 \pm 87 N = 115 |
| Месец 12 | 166 \pm 84 N = 99 | 148 \pm 70 N = 94 |
| Месец 24 | 150 \pm 92 N = 65 | 137 \pm 55 N = 58 |

Концентрациите (ng/mL) представляват средни стойности \pm SD.

Повишен серумен креатинин се наблюдава по-често у пациентите на Certican в комбинация с пълна доза ciclosporin микроемулсия, отколкото при пациентите на AZA. Този ефект навежда на мисълта, че Certican увеличава индуцираната от ciclosporin нефротоксичност. Това състояние може да бъде обратимо с понижаване на дозата на ciclosporin, въпреки това данните за дозировката на Certican при намаляващи нива на ciclosporin под 100ng/mL 6 месеца след сърдечна трансплантация са ограничени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: При перорален прием максималните концентрации на everolimus се достигат след 1 до 2 часа след приема. Кръвните концентрации на everolimus 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:** Стах и AUC на everolimus 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 everolimus 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%. Пациенти с умерено увреждане на чернодробната функция, асоцииран с терминалната фаза (V_z/F) у пациенти с трансплантация при поддържащо лечение, е 342 ± 107 L.



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

Екскреция: След прием на единична доза радиоактивно белязан everolimus от пациент с трансплантация, приемащ ciclosporin, 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 steady-state: Фармакокинетиката при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, приемащи everolimus два пъти дневно, успоредно с ciclosporin за микроемулсия, е съпоставима. Steady-state 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 $11,1 \pm 4,6$ и $20,3 \pm 8,0$ ng/mL, а AUC варира съответно между 75 ± 31 и 131 ± 59 ng.h/mL. Намаляващите нива в кръвта преди прием (Cmin) за 0,75 и 1,5 mg два пъти дневно варират съответно между $4,1 \pm 2,1$ и $7,1 \pm 4,6$ ng/mL. Експозицията към everolimus 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%. Времето на полуелиминиране е 28 ± 7 h.

Чернодробно увреждане: При 8 пациента с умерено увреждане на чернодробната функция (клас В по Child-Pugh), AUC на everolimus 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 everolimus показва тенденция за увеличени стойности при здравите доброволци в случаите, когато билирубинът е >34 $\mu\text{mol/L}$, протромбиново време >1.3 INR (> 4 sec удължение) и/или концентрация на албумина <35 g/L. Влиянието на чернодробно тежко увреждане (клас С по Child-Pugh) не е оценявано, но има вероятност ефектът на AUC на everolimus да бъде голям или по-голям в сравнение с умерено тежкото увреждане. Виж 4.2.

Бъбречно увреждане: След трансплантационното увреждане на бъбречната функция (интервал на Clcrea 11-107 mL/min) не повлиява негативно фармакокинетиката на everolimus.

Деца: CL/F на everolimus се увеличава линейно в зависимост от възрастта на пациента (от 1 до 16 години), телесната повърхност ($0,49$ - $1,92$ m²) и телесната маса (11-77 kg). Steady-state CL/F е $10,2 \pm 3,0$ L/h/m², а времето на полуелиминиране 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/m² (максимум 1,5 mg) два пъти дневно, заедно с ciclosporin микроемулсия. AUC на everolimus при тях достига 87 ± 27 ng.h/mL - стойност сходна с тази при възрастни, приемащи 0,75 mg два пъти дневно. Steady-state намаляващите нива са $4,4 \pm 1,7$ 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 everolimus 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 трансплантация. Виж 4.2 .

Отношение експозиция-отговор: Средните намаляващи нива на everolimus 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).

| Бъбречна трансплантация: | | | | | |
|---|------|-----------|-----------|------------|-------------|
| Намаляващи 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: | | | | | |
| Намаляващи 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 everolimus 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 everolimus. 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.

Ciclosporin в комбинация с everolimus предизвиква по-висока системна експозиция на everolimus и повишена токсичност. Няма нови прицелни органи у плъховете. При маймуните се наблюдава поява на кръвоизлив и артерит 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 на сперматозоиди и нивата на плазмения тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което е в диапазона на терапевтична експозиция и причинява понижаване на мъжкия фертилитет. Женският фертилитет не се засяга, но everolimus преминава през плацентата и е токсичен за плода. У плъхове everolimus предизвиква ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтичната



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 резобриция.

Проучванията за генотоксичност, които покриваха приложими критерии за резултат, не показват кластогенна или мутагенна токсичност. Приложението на everolimus с продължителност до 2 години не показва 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

| | |
|---------------------------------|--------------------------|
| Butylated hydroxytoluene (E321) | (бутилат хидрокситолуен) |
| Magnesium stearate | (магнезиев стеарат) |
| Lactose monohydrate | (лактоза монохидрат) |
| Hypromellose | (хипромелоза) |
| Crospovidone | (кросповидон) |
| Lactose anhydrous | (лактоза анхидрат) |

6.2 Несъвместимости

Не са известни

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.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland



8 ПРОИЗВОДИТЕЛ

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Switzerland

9 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

0,25 mg:
0,5 mg:
0,75 mg:
1 mg:

10 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

11 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

28 юни 2004 г.

