

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сертикан 0,25 mg таблетки  
Certican 0,25 mg tablets  
Сертикан 0,5 mg таблетки  
Certican 0,5 mg tablets  
Сертикан 0,75 mg таблетки  
Certican 0,75 mg tablets  
Сертикан 1,0 mg таблетки  
Certican 1,0 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20050110/11/12/13
Разрешение №	BG/МА/МР-59836;38-40
Одобрение №	10-08-2022

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,25 /0,5/0,75/1,0 mg еверолимус (everolimus).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 2/4/7/9 mg лактоза монохидрат и 51/74/112/149 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

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

0,25 mg (с диаметър 6 mm): с надпис "С" от едната страна и "NVR" от другата.

0,5 mg (с диаметър 7 mm): с надпис "СН" от едната страна и "NVR" от другата.

0,75 mg (с диаметър 8,5 mm): с надпис "СL" от едната страна и "NVR" от другата.

1,0 mg (с диаметър 9 mm): с надпис "СU" от едната страна и "NVR" от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Бъбречна и сърдечна трансплантация

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

##### Чернодробна трансплантация

Сертикан е показан за профилактика на отхвърляне на присадката при възрастни пациенти след чернодробна трансплантация. При чернодробна трансплантация Сертикан трябва да се прилага в комбинация с такролимус и кортикостероиди.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение със Сертикан трябва да започне и да се провежда, само от лекари с опит в имunosупресивната терапия след трансплантация на органи, имащи възможност да проследяват концентрацията на еверолимус в цяла кръв.



### Дозировка

#### Възрастни

Начален дозов режим от 0,75 mg два пъти дневно при едновременна употреба с циклоспорин се препоръчва за общата популация пациенти с трансплантиран бъбрек или сърце, като се прилага възможно най-скоро след трансплантацията.

При пациентите с чернодробна трансплантация се препоръчва доза от 1,0 mg два пъти дневно при едновременна употреба с такролимус, като лечението се започва приблизително 4 седмици след трансплантацията.

Приемащите Сертикан пациенти може да се нуждаят от коригиране на дозата в зависимост от достигнатата концентрация в кръвта, поносимостта, индивидуалния отговор, промяна в съпътстващите лекарства и клиничния статус. Коригиране на дозата може да се прави на интервали от 4-5 дни (вж. „Терапевтичен лекарствен мониторинг“).

#### Специална група пациенти

##### Афроамериканци

Честотата на установено с биопсия остро отхвърляне при афроамериканци с бъбречна трансплантация е значително по-висока в сравнение с пациентите от други раси. Има ограничено количество данни, които сочат, че афроамериканците може да се нуждаят от големи дози Сертикан, за да се постигне сходна ефикасност с тази при пациентите от други раси (вж. 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 афроамериканци.

##### Педиатрична популация:

При педиатрични пациенти с бъбречна и чернодробна трансплантация Сертикан не трябва да се прилага. Безопасността и ефикасността на Certican при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация не са установени (вж. точка 5.1).

##### Пациенти в старческа 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 (вж. точка 5.2).

##### Пациенти с увредена бъбречна функция:

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. 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. Дозата трябва да се намали приблизително до две-трети от нормалната при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), до приблизително половината от нормалната доза при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) и до приблизително една трета от нормалната доза при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). По-нататъшното титриране на дозата трябва да се основава на терапевтичния лекарствен мониторинг (вж. точка 5.2). Стойностите на редуцираните дози закръглени приблизително до дозата на таблетките са посочени в таблицата по-долу:



**Таблица 1 Редуциране на дозата на Сертикан при пациенти с чернодробно увреждане**

	Нормална чернодробна функция	Леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh)	Умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh)	Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh)
<b>Бъбречна и сърдечна трансплантация</b>	0,75 mg два пъти дневно	0,5 mg два пъти дневно	0,5 mg два пъти дневно	0,25 mg два пъти дневно
<b>Чернодробна трансплантация</b>	1 mg два пъти дневно	0,75 mg два пъти дневно	0,5 mg два пъти дневно	0,5 mg два пъти дневно

Терапевтичен лекарствен мониторинг:

Препоръчва се използването на тестове за анализ с подходящи характеристики при таргетиране на ниски концентрации на циклоспорин или такролимус.

Сертикан има тесен терапевтичен индекс, което може да наложи коригиране на дозировката за поддържане на терапевтичния отговор. Препоръчва се редовно проследяване на терапевтичните концентрации на еверолимус в цяла кръв. Въз основа на анализ на връзките експозиция-ефикасност и експозиция-безопасност беше установено, че при пациентите, достигащи най-ниски концентрации на еверолимус в цяла кръв  $\geq 3,0$  ng/ml, честотата на доказано с биопсия остро отхвърляне на трансплантиран бъбрек, сърце или черен дроб е по-ниска от тази при пациентите с концентрации в кръвта под 3,0 ng/ml. Препоръчителната горна граница на терапевтичния диапазон е 8 ng/ml. Експозиция над 12 ng/ml не е проучвана. Тези препоръчителни диапазони за еверолимус се основават на хроматографски анализи.

От особено значение е да се мониторира концентрация 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 дозата на циклоспорин се намалява чувствително (вж. точка 4.5). При употреба на диспергиращи се таблетки концентрациите на еверолимус може да са малко по-ниски.

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

При пациенти с чернодробно увреждане са препоръчителни концентрации в горната граница на терапевтичния диапазон 3-8 ng/ml.

След започване на терапията или след коригиране на дозата, мониторирането трябва да се провежда на всеки 4 до 5 дни, докато 2 последователни измервания на най-ниските концентрации покажат стабилни концентрации на еверолимус, тъй като удължените времена на полуелиминиране при пациенти с чернодробни увреждания водят до забавено достигане на стационарно състояние (вж. точки 4.4 и 5.2). Коригирането на дозата трябва да се базира на стабилните най-ниски концентрации на еверолимус.



**Препоръки за дозата на циклоспорин при бъбречна трансплантация:**

Сертикан не трябва да се употребява за продължителни периоди едновременно с пълни дози циклоспорин. Намалената експозиция на циклоспорин при приемащите Сертикан пациенти с бъбречна трансплантация подобрява бъбречната функция. Въз основа на данните от клинично изпитване A2309, намаляването на експозицията на циклоспорин трябва да започне незабавно след трансплантацията, при следните препоръчителни диапазони на най-ниските концентрации на циклоспорин в цяла кръв:

**Таблица 2 Бъбречна трансплантация: препоръчителни таргетни диапазони на най-ниски концентрации на циклоспорин в цяла кръв**

Таргетна концентрация циклоспорин $C_0$ (ng/ml)	Месец 1	Месеци 2-3	Месеци 4-5	Месеци 6-12
Групи Сертикан	100-200	75-150	50-100	25-50

(Измерените  $C_0$  и  $C_2$  концентрации са посочени в точка 5.1).

Преди намаляване на дозата на циклоспорин, трябва да се осигурят най-ниски концентрации на еверолимус в цяла кръв в стационарно състояние равни или по-високи от 3 ng/ml.

Има ограничени данни за дозирането на Сертикан при най-ниски концентрации на циклоспорин под 50 ng/ml или  $C_2$  концентрации под 350 ng/ml по време на поддържащата фаза. Ако пациентът не може да понесе понижената експозиция на циклоспорин, трябва да се преосмисли по-нататъшната употреба на Сертикан.

**Препоръки за дозата на циклоспорин при сърдечна трансплантация:**

При пациенти със сърдечна трансплантация, дозата на циклоспорин по време на поддържащата фаза трябва да се намали според поносимостта, с оглед подобряване на бъбречната функция. 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 дозата на циклоспорин може да се основава на най-ниските концентрации на циклоспорин в кръвта. Вижте точка 5.1 за опита с редуцирани кръвни концентрации на циклоспорин.

При пациенти със сърдечна трансплантация има само ограничени данни за дозата на Сертикан при най-ниски нива на циклоспорин от 50-100 ng/ml след 12 месеца.

Преди намаляване на дозата на циклоспорин, трябва да се осигурят най-ниски нива на еверолимус в цяла кръв в стационарно състояние равни или по-високи от 3 ng/ml.

**Препоръки за дозата на такролимус при чернодробна трансплантация:**

Пациентите с чернодробна трансплантация трябва да имат намалена експозиция на такролимус, за да се минимизира калциневрин-свързаната бъбречна токсичност. Дозата на такролимус трябва да започне да се намалява приблизително 3 седмици след започване на едновременното приложение със Сертикан, въз основа на прицелни най-ниски концентрации на такролимус в кръвта ( $C_0$ ) от 3-5 ng/ml. В контролирани клинични изпитвания, пълното преустановяване на приема на такролимус е било свързано с повишен риск от остро отхвърляне на присадката.

Комбинирането на Сертикан с пълна доза такролимус не е оценявано в контролирани клинични изпитвания.

**Начин на приложение**

Сертикан е предназначен само за перорално приложение.



Дневната доза Сертикан трябва винаги да се прилага перорално в два отделни приема, със или без храна (вж. точка 5.2), по същото време, когато се приема и циклоспорин микроемулсия или такролимус (вж. „Терапевтичен лекарствен мониторинг“).

Таблетките Сертикан трябва да се поглъщат 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 Сертикан (вж. „Кратката характеристика на Сертикан диспергиращи се таблетки“).

### 4.3 Противопоказания

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Провеждане на имunosупресията

В условията на клинични изпитвания Сертикан е прилаган успоредно с циклоспорин микроемулсия, базиликсимаб или с такролимус и кортикостероиди. Сертикан не е достатъчно проучен в комбинация с други имunosупресивни средства, различни от споменатите.

Сертикан не е достатъчно проучен при пациенти с висок имунологичен риск.

#### Комбинация с тимоглобулинова индукция

Необходимо е повишено внимание при съвместно прилагане на тимоглобулинова индукция (заешки анти timoцитен глобулин) и лечение със Сертикан/циклоспорин/кортикостероиди. В клинично изпитване при пациенти със сърдечна трансплантация (изпитване A2310, вж. точка 5.1), е наблюдавана повишена честота на сериозни инфекции, включително фатални инфекции в рамките на първите три месеца след трансплантацията, в подгрупата пациенти, при които е била прилагана индукция със заешки анти timoцитен глобулин.

#### Сериозни и опортюнистични инфекции

Пациентите, приемащи имunosупресивни лекарства, включително Сертикан, са изложени на повишен риск от развитие на опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Сред тези опортюнистични заболявания, са ВК вирус-свързаната нефропатия и JC вирус-свързаната прогресивна множествена левкоенцефалопатия (PML). Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупесивно обременяване и могат да доведат до сериозни или фатални състояния, които лекарите трябва да вземат под внимание при диференциална диагноза на имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Има съобщения за инфекции и сепсис с фатален изход при пациенти лекувани със Сертикан (вж. точка 4.8).

В хода на клинични изпитвания със Сертикан е било препоръчано провеждане на антиминокробна профилактика срещу *Pneumocystis jiroveci (carinii)* пневмония и цитомегаловирус (CMV) след трансплантацията, по-специално при пациентите с повишен риск от развитие на опортюнистични инфекции.

#### Увреждане на чернодробната функция

Препоръчва се стриктно мониториране на най-ниските концентрации на еверолимус в кръвта ( $C_0$ ) и коригиране на дозата на еверолимус при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Поради по-дългите времена на полуелиминиране при пациенти с чернодробни увреждания (вж. точка 5.2), терапевтичният мониторинг на еверолимус, след започване на терапията или след коригиране на дозата, трябва да се провежда до достигане на стационарни концентрации.



#### Взаимодействие с перорални субстрати на CYP3A4

Трябва да се внимава, когато Сертикан се приема в комбинация с перорални субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс, поради възможността за лекарствени взаимодействия. Ако Сертикан се прилага с перорални субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или ерго-алкалоиди), пациентът трябва да се наблюдава за нежелани лекарствени реакции, описани в лекарствената информация на съответния перорално прилаган CYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействие със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин (PgP)

Едновременното приложение със силни инхибитори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства P-гликопротеин (PgP) (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) може да увеличи нивата на еверолимус в кръвта и не се препоръчва, освен ако ползата не превишава риска.

Едновременното приложение със силни индуктори на CYP3A4 и/или PgP (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин) не се препоръчва, освен ако ползата не превишава риска. Ако едновременното приложение с индуктори или инхибитори на CYP3A4 и/или PgP не може да бъде избегнато, се препоръчва проследяване на най-ниските концентрации на еверолимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента докато те се прилагат едновременно с еверолимус и след спирането им. Може да се наложи коригиране на дозата еверолимус (вж. точка 4.5).

#### Лимфоми и други злокачествени заболявания

Пациентите, приемащи имunosупресивни лекарства, включително Сертикан, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Абсолютният риск изглежда свързан повече с продължителността и интензитета на имunosупресията, отколкото с употребата на специфичен лекарствен продукт. Пациентите трябва да бъдат прегледвани редовно за неоплазми на кожата и да бъдат съветвани да сведат до минимум излагането си на ултравиолетови лъчи и слънчева светлина, както и да употребяват подходящи слънцезащитни продукти.

#### Хиперлипидемия

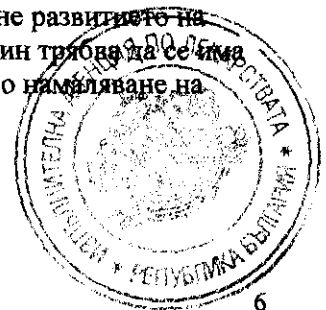
Успоредното приложение на Сертикан с циклоспорин микроемулсия или такролимус при пациенти с трансплантации се асоциира с повишение на серумния холестерол и триглицериди, при което може да възникне необходимост от лечение. Приемачите Сертикан пациенти трябва да бъдат мониториращи за хиперлипидемия и при нужда да се прилагат липидопонижаващи лекарства и подходящи корекции на хранителния режим (вж. точка 4.5). Необходима е оценка на съотношението полза/риск при пациенти с установена хиперлипидемия, преди да се започне имunosупресивна терапия включваща Сертикан. По подобен начин трябва да се преоцени съотношението полза/риск за продължаване на лечението със Сертикан при пациенти с тежка рефрактерна хиперлипидемия. Пациенти, на които се прилага инхибитор на HMG-CoA редуктаза и/или фибрат, трябва да бъдат мониториращи за рабдомиолиза и други странични ефекти, описани в кратките характеристики на съответните лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

#### Ангиоедем

Сертикан се свързва с развитие на ангиоедем. В болшинството докладвани случаи, пациентите са получавали ACE инхибитори като съпътстващо лечение.

#### Еверолимус и калциневрин-индуцирана бъбречна дисфункция

При пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, прилагането на Сертикан с пълна доза циклоспорин увеличава риска от бъбречна дисфункция. Необходими са намалени дози на циклоспорин, когато се прилага в комбинация със Сертикан, за да се избегне развитието на бъбречна дисфункция. При пациенти с повишени серумни нива на креатинин трябва да се има предвид подходящо коригиране на имunosупресивния режим, по-специално намаляване на дозата на циклоспорин.



В клинично изпитване при пациенти с чернодробна трансплантация е установено, че прилагането на Сертикан с намалена експозиция на такролимус не води до влошаване на бъбречната функция, в сравнение с прилагането му със стандартна експозиция на такролимус без Сертикан. При всички пациенти се препоръчва редовно мониториране на бъбречната функция. Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че имат неблагоприятен ефект върху бъбречната функция.

#### Протеинурия

Прилаганто на Сертикан с калциневринови инхибитори при трансплантирани пациенти се свързва с увеличена протеинурия. Рискът се увеличава при по-високи концентрации на еверолимус в кръвта. При бъбречно трансплантирани пациенти с лека протеинурия, по време на поддържаща имunosупресивна терапия, включваща калциневринов инхибитор (CNI), се съобщава за влошаване на протеинурията, когато (CNI) се замени със Сертикан. Наблюдава се обратимост при прекратяване приема на Сертикан и повторно въвеждане на CNI. Безопасността и ефикасността на преминаването от CNI на Сертикан при такива пациенти не е установена. Пациентите, получаващи Сертикан трябва да се проследяват за протеинурия.

#### Тромбоза на бъбречната присадка

Съобщава се за повишен риск от артериална и венозна бъбречна тромбоза, водеща до загуба на присадката, обикновено през първите 30 дни след трансплантация.

#### Усложнения при зарастване на рани

Сертикан, както други mTOR инхибитори, може да влоши зарастването на оперативната рана, увеличавайки появата на пост-трансплантационни усложнения като дехисценция на раната, натрупване на течности и инфектиране, които могат да наложат последваща хирургична намеса. Лимфоцеле е най-често срещаният такъв случай при бъбречно трансплантирани пациенти, с тенденция за по-висока честота при пациенти с по-висок индекс на телесна маса. Честотата на перикардни и плеврални изливи е повишена при пациенти със сърдечна трансплантация, а честотата на инцизионните хернии е повишена при пациентите с чернодробна трансплантация.

#### Тромботична микроангиопатия/Тромботична тромбоцитопенична пурпура/Хемолитично-уремичен синдром

Едновременното прилагане на Сертикан с калциневринов инхибитор (CNI) може да повиши риска от CNI-индуциран хемолитично-уремичен синдром/тромботична тромбоцитопенична пурпура/тромботична микроангиопатия.

#### Ваксинация:

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

#### Интерстициално белодробно заболяване/неинфекциозен пневмонит

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 изключени посредством подходящи изследвания. Случаи на ИБЗ са съобщени при лечение със Сертикан, които като цяло отшумяват след преустановяване на лечението с или без терапия с глюкокортикоиди. Въпреки това са съобщавани и фатални случаи (вж. точка 4.8).

#### Новооткрит захарен диабет

Установено е, че Сертикан повишава риска от развитие на новооткрит захарен диабет след трансплантация. Нивата на кръвната захар трябва да се проследяват внимателно при пациенти лекувани със Сертикан.



### Мъжки стерилитет

Има литературни съобщения за обратима азооспермия и олигоспермия при пациенти, лекувани с mTOR инхибитори. Тъй като предклиничните токсикологични изпитвания показват, че еверолимус може да намали сперматогенезата, мъжкият стерилитет трябва да се има предвид като потенциален риск при продължително лечение със Сертикан.

### Риск от непоносимост към помощните вещества

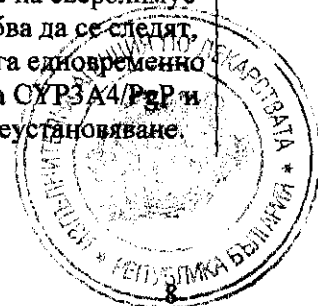
Сертикан таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## 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, P-гликопротеин (Pgp). Поради това, абсорбцията и последващото елиминиране на системно абсорбиран еверолимус може да се повлияят от лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 и/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. Всички изпитвания на взаимодействията *in vivo* са били проведени без едновременно приложение на циклоспорин.

Таблица 3. Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество при взаимодействието	Взаимодействие – Промяна в AUC/C <sub>max</sub> на еверолимус геометрично средно съотношение (наблюдаван интервал)	Препоръки относно едновременното прилагане
<b>Силни CYP3A4/Pgp инхибитори</b>		
Кетоконазол	AUC ↑15,3 пъти (интервал 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 пъти (интервал 2,6-7,0)	Едновременното приложение със силни CYP3A4/Pgp-инхибитори не се препоръчва, освен ако ползите не превишават рисковете.
Итраконазол, позаконазол, вориконазол	Не е проучен. Очаква се голямо повишаване на концентрацията на еверолимус.	
Телитромицин, кларитромицин		
Нефазодон Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир		
<b>Умерени CYP3A4/Pgp инхибитори</b>		
Еритромицин	AUC ↑4,4 пъти (интервал 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-пъти (интервал 0,9-3,5)	Концентрациите на еверолимус в цяла кръв трябва да се следят, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4/Pgp и след тяхното преустановяване.





<b>Иматиниб</b>	AUC ↑3,7 пъти $C_{max}$ ↑2,2 пъти	Необходимо е повишено внимание, когато едновременното приложение на умерени CYP3A4 инхибитори или P-gP инхибитори не може да се избегне. Внимателно проследяване за поява на нежелани реакции и коригиране на дозата еверолимус, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).
<b>Верапамил</b>	AUC ↑3,5 пъти (интервал 2,2-6,3) $C_{max}$ ↑2,3 пъти (интервал 1,3-3,8)	
<b>Перорален циклоспорин</b>	AUC ↑2,7 пъти (интервал 1,5-4,7) $C_{max}$ ↑1,8 пъти (интервал 1,3-2,6)	
<b>Канабидиол (инхибитор на P-gp)</b>	AUC ↑ 2,5 пъти $C_{max}$ ↑ 2,5 пъти	
<b>Флуконазол</b>	Не е проучен. Очаква се повишена експозиция.	
<b>Дилтиазем, никардипин</b>		
<b>Дронедарон</b>	Не е проучен. Очаква се повишена експозиция.	
<b>Ампренавир, фосампренавир</b>	Не е проучен. Очаква се повишена експозиция.	
<b>Сок от грейфрут или други храни, повлияващи CYP3A4/P-gP</b>	Не е проучен. Очаква се повишена експозиция (ефектът широко варира).	Комбинацията трябва да се избягва.
<b>Силни и умерени CYP3A4 индуктори</b>		
<b>Рифампицин</b>	AUC ↓63% (интервал 0-80%) $C_{max}$ ↓58% (интервал 10-70%)	Едновременното приложение със силни CYP3A4-индуктори не се препоръчва, освен ако ползите не превишават рисковете.
<b>Рифабутин</b>	Не е проучен. Очаква се намалена експозиция.	
<b>Карбамазепин</b>	Не е проучен. Очаква се намалена експозиция.	
<b>Фенитоин</b>	Не е проучен. Очаква се намалена експозиция.	
<b>Фенобарбитал</b>	Не е проучен. Очаква се намалена експозиция.	Концентрациите на еверолимус в цяла кръв трябва да се следят, когато се прилага едновременно с индуктори на CYP3A4 и след тяхното преустановяване.
<b>Ефавиренц, невирапин</b>	Не е проучен. Очаква се намалена експозиция.	
<b>Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Не е проучен. Очаква се голямо намаление на експозицията.	Препарати, съдържащи жълт кантарион не трябва да се използват по време на лечението с еверолимус.



## **Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от еверолимус:**

### **Октреотид**

Едновременното приложение на еверолимус (10 mg дневно) с депо форма на октреотид повишава  $C_{min}$  на октреотид в средно геометрично отношение (еверолимус/плацебо) от 1,47 пъти.

### **Циклоспорин**

Сертикан има минимално клинично влияние върху фармакокинетиката на циклоспорин при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, получаващи циклоспорин микроемулсия.

### **Аторвастатин (субстрат на CYP3A4) и правастатин (субстрат на Pgp):**

Приложението на единични дози Сертикан с аторвастатин или правастатин при здрави доброволци не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, правастатин и еверолимус, както и общата биореактивност на HMG-CoA редуктаза в плазмата в клинично значима степен. Тези резултати обаче не може да бъдат екстраполирани за други инхибитори на HMG-CoA редуктазата.

Пациентите трябва да бъдат мониторирани за развитие на рабдомиолиза и други нежелани събития, описани в продуктовете кратки характеристики на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата.

### **Перорални субстрати на CYP3A4**

Въз основа на резултати *in vitro*, системната концентрация, получена след перорална дневна доза от 10 mg прави инхибирането на Pgp, CYP3A4 и CYP2D6 малко вероятно. Независимо от това, инхибиране на CYP3A4 и Pgp в червата не може да се изключи. Изпитване за лекарствени взаимодействия здрави доброволци показва, че едновременното приложение на перорални дози мидазолам, чувствителен CYP3A4 субстрат, с еверолимус води до 25% повишаване на  $C_{max}$  и 30% повишаване на AUC на мидазолам. Ефектът може да се дължи на инхибиране на чревния CYP3A4 от еверолимус. Следователно, еверолимус може да повлияе бионаличността на едновременно прилагани перорални субстрати на CYP3A4. Въпреки това, клинично значим ефект върху експозицията на системно прилагани субстрати на CYP3A4 не се очаква. Ако еверолимус се прилага с перорални субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или ерго-алкалоиди), пациентът трябва да се наблюдава за нежелани събития, описани в лекарствената информация на съответния перорален CYP3A4 субстрат.

### **Ваксинации**

Имуносупресорите могат да повлияят отговора към ваксинацията и ваксинирането по време на лечение със Сертикан може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва.

### **Педиатрична популация**

Изпитвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### **Бременност**

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



## Кърмене

Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата. В проучвания при животни еверолимус и/или неговите метаболити лесно са преминавали в млякото на лактиращи плъхове. Поради тази причина, приемащите Сертикан жени не трябва да кърмят.

## Фертилитет

Има литературни данни за обратима азооспермия и олигоспермия при пациенти лекувани с mTOR инхибитори (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.3). Потенциалът на еверолимус да причинява инфертилитет при мъжете и жените е неизвестен, въпреки това са наблюдавани мъжки инфертилитет и вторична аменорея.

### **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**

#### а) Обобщено представяне на профила на безопасност

Честотата на изброените по-долу нежелани реакции произхожда от анализа на 12-месечната честота на нежелани събития, докладвани в хода на многоцентрови, рандомизирани, контролирани изпитвания, изследващи Сертикан в комбинация с калциневринови инхибитори (CNI) и кортикостероиди при възрастни трансплантирани реципиенти. Всички изпитвания с изключение на две (при бъбречна трансплантация) включват CNI-базирани стандартни терапевтични рамена без Сертикан. Сертикан, прилаган в комбинация с циклоспорин е проучен в пет изпитвания при бъбречно трансплантирани реципиенти, обхващащи общо 2 497 пациенти (включително две изпитвания без контролна група пациенти, които не приемат Сертикан) и три изпитвания при сърдечно трансплантирани реципиенти, обхващащи общо 1 531 пациенти (Intent to treat (ITT) популация, вж. точка 5.1).

Комбинацията на Сертикан с такролимус е изучавана в едно изпитване, включващо 719 пациенти с чернодробна трансплантация (ITT популация, вж. точка 5.1).

Най-честите събития са: инфекции, анемия, хиперлипидемия, новооткрит захарен диабет, безсъние, главоболие, хипертония, кашлица, запек, гадене, периферен оток, влошено заздравяване на оперативната рана (включително плеврален и перикарден излив).

Появата на нежелани събития може да зависи от имunosупресивната схема (т.е. степен и продължителност). В изпитвания, комбиниращи Сертикан с циклоспорин, повишени нива на серумен креатинин се наблюдават по-често при пациенти, приемали Сертикан в комбинация с пълна доза циклоспорин микроемулсия, отколкото в контролните групи. Общата честота на нежелани събития е по-ниска при пациенти, приемащи намалена доза циклоспорин микроемулсия (вж. точка 5.1).

Профилът на безопасност на Сертикан, прилаган с редуцирана доза циклоспорин е бил подобен на този, описан в 3-те основни изпитвания, при които е била прилагана пълна доза циклоспорин, с изключение на това, че по-рядко е било наблюдавано повишаване на серумния креатинин и средните стойности на серумния креатинин са били по-ниски, отколкото при фаза III изпитванията.

#### б) Таблично обобщение на нежеланите реакции

Таблица 4 съдържа нежеланите лекарствени реакции (НЛР), възможно или вероятно свързани със Сертикан и наблюдавани в клинични изпитвания фаза III. Освен ако не е отбелязано друго, тези нарушения са били установени в резултат на повишената им честота по време на фаза III изпитвания, сравняващи пациенти на лечение със Сертикан с такива, които не са на терапия със Сертикан, при стандартен терапевтичен режим, или в резултат на еднаква честота в случай, че събитието е известна НЛР на МРА, използван за сравнение, при изпитвания с бъбречно и



сърдечно трансплантирани пациенти (вж. точка 5.1). С изключение на местата, където е отбелязано друго, профилът на нежеланите реакции е относително постоянен при всички терапевтични показания. Таблицата е съставена съобразно стандартните системно-органни класове по MedDRA:

*Нежеланите реакции са изброени в зависимост от честотата им, като се използва следното определение: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ).*

**Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции възможно или вероятно свързани със Сертикаа**

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции (вирусни, бактериални, гъбични), инфекции на горни дихателни пътища, инфекции на долни дихателни пътища и белодробни инфекции (включително пневмония) <sup>1</sup> , инфекции на пикочни пътища <sup>2</sup>
	Чести	Сепсис, ранева инфекция
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Чести	Злокачествени или неопределени тумори, кожни неоплазми, злокачествени и неопределени
	Нечести	Лимфоми / посттрансплантационни лимфопролиферативни нарушения (PTLD)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения, анемия/еритропения, тромбоцитопения <sup>1</sup>
	Чести	Панцитопения, тромботични микроангиопатии (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром)
Ендокринни нарушения	Нечести	Хипогонадизъм при мъже (понижен тестостерон, повишен FSH и LH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хиперлипидемия (холестерол и триглицериди), новооткрит захарен диабет, хипокалемия
Психични нарушения	Много чести	Безсъние, тревожност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Сърдечни нарушения	Много чести	Перикарден излив <sup>3</sup>
	Чести	Тахикардия
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония, венозни тромбоемболични събития
	Чести	Лимфоцеле <sup>4</sup> , епистаксис, бъбречна тромбоза на присадката
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Плеврален излив <sup>1</sup> , кашлица <sup>1</sup> , диспнея <sup>1</sup>



	Нечести	Интерстициално белодробно заболяване <sup>5</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, диария, гадене, повръщане,
	Чести	Панкреатит, стоматит/улцерации в устата, орофарингеална болка
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Не-инфекциозен хепатит, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Ангиедем <sup>6</sup> , акне, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Протеинурия <sup>2</sup> , тубуларна некроза на бъбрека <sup>7</sup>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Еректилна дисфункция, менструални нарушения (включително аменорея и менорагия)
	Нечести	Киста на яйчника
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Периферни отоци, болка, забавено заздравяване, треска
	Чести	Инцизионна херния
Изследвания	Чести	Необичайни стойности на чернодробните ензими <sup>8</sup>

<sup>1</sup> често при бъбречна и чернодробна трансплантация

<sup>2</sup> често при сърдечна и чернодробна трансплантация

<sup>3</sup> при сърдечна трансплантация

<sup>4</sup> при сърдечна и бъбречна трансплантация

<sup>5</sup> SMQ базирано търсене за ILD показва честотата на ILD в клиничните изпитвания. Това разширено търсене включва също случаи причинени от свързани събития, например от инфекции. Представената тук честотата се получава от медицински преглед на известните случаи

<sup>6</sup> предимно при пациенти, получаващи едновременно ACE-инхибитори

<sup>7</sup> при бъбречна трансплантация

<sup>8</sup> повишени  $\gamma$ -GT, AST, ALT

#### в) Описание на избрани нежелани реакции

Предклиничните токсикологични изпитвания показват, че еверолимус може да намали сперматогенезата, поради което мъжкият стерилитет трябва да се има предвид като потенциален риск при продължително лечение със Сертикан. Има литературни съобщения за обратима азооспермия и олигоспермия при пациенти, лекувани с mTOR инхибитори.



В контролирани клинични изпитвания, при които общо 3 256 пациенти, приемащи Сертикан в комбинация с други имunosупресори са били проследявани в продължение на поне 1 година, общо 3,1% развиват злокачествени заболявания, като 1,0% развиват кожни злокачествени заболявания, а 0,60% развиват лимфом или лимфопролиферативни нарушения.

Случаи на интерстициално белодробно заболяване, включващи интрапаренхимно белодробно възпаление (пневмонит) и/или фиброза с неинфекциозна етиология, някои от които с фатален изход, настъпват при пациенти, които получават рапамицин и производни, включително Сертикан. Като цяло, състоянието отшумява след преустановяване на лечението със Сертикан и/или при добавяне на глюкокортикоиди. Въпреки това са докладвани и фатални случаи.

г) Нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения в следрегистрационния период  
Следните нежелани лекарствени реакции са получени от следрегистрационния със Сертикан чрез спонтанни съобщения и литературни случаи. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неопределена големина, не е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота, в резултат на което са категоризирани като „с неизвестна честота“. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органи класове съгласно MedDRA. В рамките на всеки системно-органи клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта им.

**Таблица 5 Нежелани лекарствени реакции от спонтанни доклади и литературни случаи (с неизвестна честота)**

Системо-органи клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Железен дефицит
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Левкоцитокластичен васкулит, лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения	С неизвестна честота	Пулмонална алвеоларна протеиноза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Еритродермия

#### Педиатрична популация

Информацията за безопасност при деца и юноши се основава на данни от 36-месечни проучвания при педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация и 24-месечни проучвания при педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация (вж. точка 5.1)

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

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

Докладваният опит с предозиране при хора 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 остра поносимост.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресори. АТС код: L04AA18.

#### Механизъм на действие

Еверолимус, 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. 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<sub>1</sub> 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 mTOR), 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.

Следователно еверолимус има различен механизъм на действие 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 инхибира стимулираната от растежен фактор пролиферация на хематопоеични и нехематопоеични клетки като цяло, като например клетките на гладката мускулатура на съдовете. Стимулираната от растежен 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. Предклинични изпитвания с еверолимус показват инхибиране на образуването на неointима в алотрансплантационен модел при аорта на плъх.

#### Клинична ефикасност и безопасност



### Бъбречна трансплантация

Сертикан 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 изпитвания фаза III при *de novo* бъбречна трансплантация при възрастни (B201 и B251). Като референтен продукт е използван микофенолат мофетил (MMF) 1 g два пъти дневно.

Комбинираните първични крайни точки са липса на ефикасност (доказано с биопсия остро отхвърляне, загуба на присадката, смъртен изход или загуба на пациента от проследяване) на шестия месец и загуба на присадката, смърт или загуба на пациента от проследяване на 12-тия месец. Като цяло, в тези клинични проучвания Сертикан е не по-малко ефикасен от MMF.

Честотата на доказаното с биопсия остро отхвърляне на присадката на месец 6 в изпитването B201 е съответно 21,6%, 18,2%, и 23,5% за групите на Сертикан 1,5 mg дневно, Сертикан 3 mg дневно и MMF. В изпитването B251 честотите са 17,1%, 20,1% и 23,5% съответно за групите на Сертикан 1,5 mg дневно, Сертикан 3 mg дневно и MMF.

Редуцирана функция на присадката с повишени серумни нива на креатинина се наблюдава по-често сред пациентите на Сертикан в комбинация с пълна доза циклоспорин микроемулсия в сравнение с пациентите на MMF. Този ефект предполага, че Сертикан повишава нефротоксичността на циклоспорин. Анализът на зависимостта лекарствена концентрация-фармакодинамика показва, че бъбречната функция не се уврежда при намалена експозиция на циклоспорин, при запазване на ефикасността до тогава, докато се поддържат най-ниски плазмени нива на еверолимус над 3 ng/ml. Тази концепция е потвърдена последователно в хода на две по-нататъшни фаза III изпитвания (A2306 и A2307, включващи съответно 237 и 256 пациенти), които оценяват ефикасността и безопасността на Сертикан 1,5 mg и Сертикан 3 mg дневно (начална доза, последващото дозиране се определя въз основа на прицелни най-ниски плазмени нива ( $C_0$ )  $\geq 3$  ng/ml) в комбинация с намалена експозиция на циклоспорин. В двете изпитвания бъбречната функция се запазва без да се компрометира ефикасността. В тези изпитвания обаче не е имало сравнително рамо без Сертикан. В едно завършило фаза III, многоцентрово, рандомизирано, открито, контролирано изпитване (A2309), 833 *de-novo* бъбречно трансплантирани реципиенти са били рандомизирани на един от двата терапевтични режима със Сертикан, различаващи се по дозата, в комбинация с редуцирана доза циклоспорин или стандартен терапевтичен режим с натриев микофенолат (MPA) + циклоспорин и са били лекувани в продължение на 12 месеца. При всички пациенти е прилагана индукционна терапия с базиликсимаб преди трансплантацията и на 4-ия ден след трансплантацията. Кортикостероиди са били давани при необходимост в периода след трансплантацията.

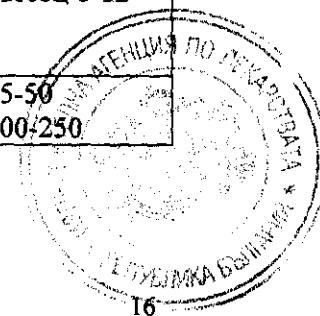
Началните дози в двете групи на Сертикан са били 1,5 mg/ден и 3 mg/ден, прилагани два пъти дневно, впоследствие след 5-ия ден са били променени така, че да се поддържат прицелни най-ниски концентрации на еверолимус в кръвта съответно 3-8 ng/ml и 6-12 ng/ml. Дозата на натриевия микофенолат е била 1,44 g/ден. Дозите на циклоспорин са били адаптирани така, че да се поддържа съответния целеви интервал на най-ниски концентрации в кръвта, така както е показано в Таблица 6. Актуалните стойности на измерените в кръвта концентрации на еверолимус и циклоспорин ( $C_0$  и  $C_2$ ) са показани в Таблица 7.

Въпреки че терапевтичният режим с по-висока доза Сертикан е бил също толкова ефективен, както този с по-ниска доза, като цяло безопасността му е била по-лоша и поради тази причина терапевтичният режим с по-висока доза не се препоръчва.

Препоръчва се терапевтичният режим с по-ниска доза на Сертикан (вж. точка 4.2).

**Таблица 6 Изпитване A2309: Прицелни интервали на най-ниските концентрации на циклоспорин в кръвта**

Прицелна концентрация на циклоспорин $C_0$ (ng/ml)	Месец 1	Месец 2-3	Месец 4-5	Месец 6-12
Групи на Сертикан	100-200	75-150	50-100	25-50
Група на MPA	200-300	100-250	100-250	100-250





**Таблица 7 Изпитване A2309: Измерени най-ниски концентрации на циклоспорин и еверолимус в кръвта**

Най-ниски концентрации (ng/ml)	Групи на Сертикан (ниска доза на циклоспорин)				МРА (стандартна доза на циклоспорин)	
	Сертикан 1,5 mg		Сертикан 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Циклоспорин	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>
Ден 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Месец 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Месец 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Месец 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Месец 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Месец 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
<b>Еверолимус</b>	(Прицелни C <sub>0</sub> 3-8)		(Прицелни C <sub>0</sub> 6-12)			
Ден 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Месец 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Месец 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Месец 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Месец 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Месец 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Стойностите са средни ± SD на измерените стойности при C<sub>0</sub> = най-ниски плазмени концентрации, C<sub>2</sub> = стойността 2 часа след прилагане на дозата.

Първичната крайна точка за ефикасност е била съставена от няколко променливи за неуспех на лечението (доказано с биопсия остро отхвърляне, загуба на присадката, смърт или загуба на пациента от проследяване). Крайните резултати са показани в Таблица 8.

**Таблица 8 Изпитване A2309: Съставна и индивидуални крайни точки за ефикасност на 6-ти и 12-ти месец (честота в ITT популация)**

	Сертикан 1,5 mg N=277 % (n)		Сертикан 3,0 mg N=279 % (n)		МФК 1,44 g N=277 % (n)	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
<b>Съставна крайна точка (1° критерий)</b>	<b>19,1 (53)</b>	<b>25,3 (70)</b>	<b>16,8 (47)</b>	<b>21,5 (60)</b>	<b>18,8 (52)</b>	<b>24,2 (67)</b>
Разлика % (Сертикан - МРА) 95% CI	0,4% (-6,2, 6,9)	1,1% (-6,1, 8,3)	-1,9% (-8,3, 4,4)	-2,7% (-9,7, 4,3)	-	-
<b>Индивидуални крайни точки (2° критерий)</b>						
Лекувано доказано с биопсия остро отхвърляне (VPAR)	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Загуба на присадката	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Смърт	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Загуба на пациента от проследяване	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)



<b>Комбинирани крайни точки (2° критерии)</b>						
Загуба на присадката/смърт	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Загуба на присадката/смърт/загуба на пациента от проследяване	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

мес=месец, 1<sup>0</sup> = първичен, 2<sup>0</sup> = вторичен, CI = доверителен интервал, границата за неинфериорност е била 10%

Съставна крайна точка: лекувано доказано с биопсия остро отхвърляне (BPAR), загуба на присадката, смърт или загуба на пациента от проследяване

Промените в бъбречната функция, демонстрирани чрез определяне на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) с помощта на MDRD формулата, са представени по-долу в Таблица 9.

Протеинурията е била оценена в рамките на насрочени визити с помощта на бърз тест за определяне на съотношението протеин/креатинин в урината (вж. Таблица 10). Установено е влияние на концентрацията, като степента на протеинурия е свързана с най-ниските концентрации на еверолимус в кръвта, особено при стойности на C<sub>min</sub> над 8 ng/ml.

Нежелани събития, съобщавани по-често при прилагане на препоръчителния (нискодозов) режим на Сертикан, отколкото при контролната група на MPA са включени по-горе (Таблица 4). Съобщава се за по-ниска честота на вирусни инфекции при пациентите на лечение със Сертикан, произхождаща принципно от по-ниската честота на докладвани CMV инфекции (0,7% спрямо 5,95%) и BK вирусни инфекции (1,5% спрямо 4,8%).

**Таблица 9 Изпитване A2309: Бъбречна функция (GFR изчислена по формулата MDRD) на 12 месец (ITT популация)**

	Сертикан 1,5 mg N=277	Сертикан 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
Средна GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) на 12-ия месец	54,6	51,3	52,2
Средна разлика (еверолимус – MPA) 95% CI	2,37 (-1,7, 6,4)	-0,89 (-5,0, 3,2)	- -

GFR на 12-ия месец заместване на липсващи данни: загуба на присадката = 0; смърт или загуба на пациента за проследяване на бъбречна функция = LOCF1 (подход последно наблюдение пренесено напред 1: Край на лечението (до 12-ия месец)).

MDRD: промяна в диетата при бъбречно заболяване

**Таблица 10 Изпитване A2309: Съотношение протеин/креатинин в урината**

	Лечение	Категории на протеинурия (mg/mmol)			
		нормална %(n) (<3,39)	лека %(n) (3,39-<33,9)	субнефротична %(n) (33,9-<339)	нефротична %(n) (>339)
12-ти месец (КЛ)	Сертикан 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Сертикан 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

КЛ: Край на лечението (стойност на 12-ия месец или при последното наблюдение пренесено напред)



### Сърдечна трансплантация

В клинично изпитване фаза III (B253), двата режима на Сертикан 1,5 mg дневно и 3 mg дневно в комбинация със стандартни дози циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди, са изследвани спрямо азатиоприн (AZA) 1-3 mg/kg/ден. Първичната крайна точка е съставна от честота на остро отхвърляне  $\geq$ ISHLT степен 3A, остро отхвърляне, асоциирано с компрометиране на хемодинамиката, загуба на присадката, смърт или невявяване на пациента за проследяване на месеци 6, 12 и 24. И двете дозировки на Сертикан превъзхождат AZA на месец 6, 12 и 24. Честотата на доказаното с биопсия остро отхвърляне  $\geq$ ISHLT степен 3A на месец 6 е 27,8 % в групата с 1,5 mg дневно, 19% в групата с 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 в изследваната популация, двете дозировки на Сертикан са статистически значимо по-ефективни от AZA по отношение предотвратяване вазопатия на присадката (дефинирана като увеличение на максималната дебелина на интимата в сравнение с изходните данни с  $\geq 0,5$  mm в най-малко един от поредицата срезове при автоматично изтегляне), един важен рисков фактор за загуба на присадката в дългосрочен план.

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

A2411 е рандомизирано, 12 месечно, открито изпитване, сравняващо Сертикан в комбинация с намалена доза циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди с микофенолат мофетил (MMF) в комбинация със стандартна доза циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди при *de novo* сърдечно трансплантирани пациенти. Сертикан е прилаган в доза от 1,5 mg/ден, която е коригирана така, че да се поддържат прицелни най-ниски плазмени концентрации на еверолимус между 3-8 ng/ml. MMF е прилаган в доза от 1500 mg два пъти дневно. Дозите на циклоспорин микроемулсия са коригирани така че да се постигнат следните прицелни най-ниски плазмени концентрации (ng/ml):

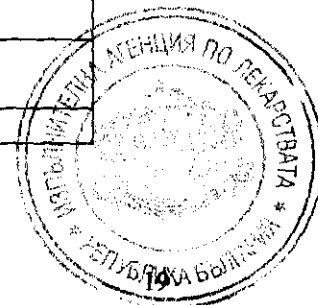
Таблица 11 Прицелни най-ниски концентрации на диклоспорин по месеци

Прицелни нива на ciclosporin C <sub>0</sub>	Месец 1	Месец 2	Месец 3-4	Месец 5-6	Месец 7-12
Сертикан група	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF група	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Измерените в действителност кръвни концентрации са показани в Таблица 12.

Table 12 Проучване A2411: Обобщени данни за най-ниските кръвни концентрации (CsA)\* (средно отклонение  $\pm$  SD)

	Група на Сертикан (N=91)	MMF група (N=83)
Визити	C <sub>0</sub>	C <sub>0</sub>
Ден 4	154 $\pm$ 71 n=79	155 $\pm$ 96 n=74
Месец 1	245 $\pm$ 99 n=76	308 $\pm$ 96 n=71
Месец 3	199 $\pm$ 96 n=70	256 $\pm$ 73 n=70
Месец 6	157 $\pm$ 61 n=73	219 $\pm$ 83 n=67
Месец 9	133 $\pm$ 67	187 $\pm$ 58



	n=72	n=64
Месец 12	110 ± 50	180 ± 55
	n=68	n=64

\* концентрация в цяла кръв (C<sub>0</sub>)

Промените в бъбречната функция са представени в таблица 13. Ефикасността е представена в таблица 14.

**Table 13 Проучване A2411: Промени в креатининовия клирънс по време на изпитването (двойки пациенти с еднакви стойности)**

		Изчислен креатининов клирънс (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Средни изходни нива (± SD)	Средни стойност по време на измерването (± SD)	Средни стойности на разликите между групите (95% CI)
Месец 1	Сертикан (n=87)	73.8 (± 27.8)	68.5 (± 31.5)	-7.3 (-18.1, 3.4)
	MMF (n=78)	77.4 (± 32.6)	79.4 (± 36.0)	
Месец 6	Сертикан (n=83)	74.4 (± 28.2)	65.4 (± 24.7)	-5.0 (-13.6, 2.9)
	MMF (n=72)	76.0 (± 31.8)	72.4 (± 26.4)	
Месец 12	Сертикан (n=71)	74.8 (± 28.3)	68.7 (± 27.7)	-1.8 (-11.2, 7.5)
	MMF (n=71)	76.2 (± 32.1)	71.9 (± 30.0)	

\* включително пациенти със стойности на изходното ниво и при визитата

**Table 14 Проучване A2411: Стойности на ефикасността (честота в ИТТ популацията)**

Крайна точка на ефикасност	Сертикан n=92	MMF n=84	Разлика между групите Средно (95% CI)
<b>На 6 месеца</b>			
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)
<b>На 12 месеца</b>			
Доказано с биопсия остро отхвърляне ≥ ISHLT степен 3A	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Съставна крайна точка за неуспех в лечението*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Смърт или отхвърляне на присадка/ре-трансплантация	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

\* Съставна крайна точка за неуспех в лечението: някое от изброените – остро отхвърляне ≥ степен 3A, остро отхвърляне свързано хемодинамично компрометиране, отхвърляне на присадка, смърт или загуба на проследяване.

A2310 е фаза III, многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на два терапевтични режима включващи Сертикан/намалена доза циклоспорин спрямо микофенолат мофетил (MMF)/стандартна доза циклоспорин в продължение на 24 месеца. Прилагането на индукционна терапия е зависело от конкретния център, като



вариантите са били липса на индукция или индукция с базиликсимаб или тимоглобулин. Всички пациенти са получавали кортикостероиди.

Началните дози в двете групи на Сертикан са били 1,5 mg/ден и 3 mg/ден, впоследствие коригирани от ден 4 нататък така че да се поддържат прицелни най-ниски плазмени концентрации на еверолимус от 3-8 ng/ml и 6-12 ng/ml, съответно. Дозата на MMF е била 3 g/ден. Дозите на циклоспорин са били коригирани така че да се поддържа същия прицелен интервал на най-ниски плазмени концентрации, както в изпитване A2411. Концентрациите на еверолимус и циклоспорин в кръвта са показани в Таблица 15.

Набирането на пациенти в експерименталното терапевтично рамо с по-висока доза на Сертикан преждевременно е прекратено поради повишената честота на фатални случаи по време на рандомизацията вследствие инфекции и сърдечно-съдови нарушения, възникващи през първите 90 дни след рандомизацията..

**Таблица 15 Изпитване A2310: Измерени най-ниски концентрации на циклоспорин (CsA) и еверолимус в кръвта**

Интервал на визитите	Сертикан 1,5mg/намалена доза CsA N=279	MMF 3g/стандартна доза CsA N=268
	еверолимус (C <sub>0</sub> ng/ml) циклоспорин (C <sub>0</sub> ng/ml)	циклоспорин (C <sub>0</sub> ng/ml)
4-ти ден	5,7 (4,6) 153 (103)	151 (101)
1-ви месец	5,2 (2,4) 247 (91)	269 (99)
3-ти месец	5,4 (2,6) 209 (86)	245 (90)
6-ти месец	5,7 (2,3) 151 (76)	202 (72)
9-ти месец	5,5 (2,2) 117 (77)	176 (64)
12-ти месец	5,4 (2,0) 102 (48)	167 (66)

Стойностите са средни (стандартно отклонение) на измерените стойности с C<sub>0</sub>=най-ниски плазмени концентрации

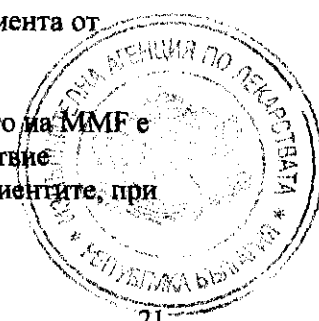
Ефикасността на 12-тия месец е представена в таблица 16.

**Таблица 16 Изпитване A2310: Честота на възникване на крайните точки за ефикасност в отделните терапевтични групи (ITT популация - 12 месечен анализ)**

	Сертикан 1.5 mg N=279	MMF N=271
Крайна точка за ефикасност	n (%)	n (%)
Първична: Съставна крайна точка за неуспех в лечението	99 (35,1)	91 (33,6)
- Остро отхвърляне свързано с хемодинамично компрометиране	11 (3,9)	7 (2,6)
- Доказано с биопсия остро отхвърляне ISHLT степен $\geq$ 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Смърт	22 (7,8)	13 (4,8)
- Загуба на присадката/ретрансплантация	4 (1,4)	5 (1,8)
- Загуба на пациента от проследяване*	9 (3,2)	10 (3,7)

Съставна крайна точка за неуспех в лечението: Епизод на доказано с биопсия остро отхвърляне (BPAR) ISHLT степен  $\geq$  3A, остро отхвърляне свързано хемодинамично компрометиране, загуба на присадката/ретрансплантация, смърт или загуба на пациента от проследяване.

По-високата честота на фатални събития в рамото на Сертикан отнесена към рамото на MMF е получена предимно в резултат на повишената честота на нежелани събития вследствие инфекции през първите три месеца от лечението със Сертикан в подгрупата на пациентите, при



които е била прилагана тимоглобулинова индукционна терапия. Дисбалансът по отношение на фаталните събития в рамките на тимоглобулиновата подгрупа е особено изразен при пациентите, които са били хоспитализирани преди трансплантацията и тези с устройства, подпомагащи функцията на лявата камера (вж. точка 4.4).

Бъбречната функция в хода на изпитване A2310, оценена чрез изчисляване на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) с помощта на MDRD формулата, е била с 5,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (97,5% CI -10,9, -0,2) по-ниска в групата на еверолимус 1,5 mg на 12 месец.

Тази разлика се наблюдава главно в центрове, където средните концентрации на циклоспорин са били сходни в целия период на изпитването при пациенти, приемащи Сертикан и при пациенти, рандомизирани към контролното рамо. Тази констатация подчертава значението на намаляването на концентрациите на циклоспорин в комбинация с еверолимус както е посочено в Таблица 17 (вж. също точка 4.2):

**Таблица 17 Прицелни най-ниски концентрации на циклоспорин по месеци**

Прицелни концентрации на циклоспорин C <sub>0</sub>	Месец 1	Месец 2	Месец 3-4	Месец 5-6	Месец 7-12
Сертикан група	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
MMF група	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Освен това, получената разлика произхожда предимно от разликата през първия месец след трансплантацията, когато пациентите са все още в условия на хемодинамична нестабилност, което вероятно смущава анализа на бъбречната функция. Впоследствие намаляването на средната GFR от 1-ия до 12-ия месец е било сигнификантно по-малко в групата на еверолимус, отколкото в контролната група (-6,4 спрямо -13,7 ml/min, p=0,002).

Съществува тенденция протеинурията, представена чрез съотношението протеин/креатинин в урината, измерени чрез бързи уринни тестове, да бъде по-висока при пациентите на лечение със Сертикан. Субнефротични стойности са наблюдавани при 22% от пациентите, приемащи Сертикан при сравнение с пациентите, приемащи MMF (8,6%). Съобщава се също така и за нефротични стойности (0,8%), наблюдавани при 2 пациенти във всяка терапевтична група (вж. точка 4.4).

Наблюдаваните нежелани реакции в групата на еверолимус 1,5 mg по време на изпитването A2310 съответстват на нежеланите реакции, представени в Таблица 4. По-ниската честота на докладвани вирусни инфекции при пациенти на лечение със Сертикан се дължи принципно на по-ниската честота на докладвани CMV инфекции при сравняване с MMF (7,2% спрямо 19,4%).

#### *Чернодробна трансплантация*

Във фаза III изпитване при възрастни пациенти след чернодробна трансплантация (H2304), такролимус, прилиган при намалена експозиция, и Сертикан 1,0 mg два пъти дневно са били прилагани при пациенти, при първоначален прием на Сертикан приблизително 4 седмици след трансплантацията, и са били съпоставени със стандартна експозиция на такролимус. Дозата на Сертикан е била коригирана, за да се поддържат най-ниски прицелни концентрации на еверолимус в кръвта между 3-8 ng/ml в рамото Сертикан + намалена доза такролимус. Впоследствие дозата на такролимус е коригирана, за да се постигнат най-ниски прицелни концентрации между 3-5 ng/ml за период от 12 месеца в рамото Сертикан + намалена доза такролимус.

Само 2,6% от участниците в проучването H2304 са от негроидната раса, така че това проучване предоставя само ограничени данни за ефикасността и безопасността при тази популация (вж. точка 4.2).



Като цяло, в направения 12-месечен анализ, честотата на постигане на комбинираната крайна точка (tBPAR, загуба на присадката или смърт) е била по-ниска в рамото Сертикан + намалена доза такролимус (6,7%) спрямо контролното рамо на такролимус (9,7%), като тези резултати се запазват и на 24-тия месец (Таблица 18).

Резултатите от отделните компоненти на съставната крайна точка са показани в Таблица 19.

**Таблица 18 Изпитване H2304: Сравнение между терапевтичните групи на честотата на първичните крайни точки за ефикасност, определени по Kaplan-Meier (KM) (ITT популация – анализ на 12 и 24 месец).**

Статистика	EVR+намалена доза TAC n=245		TAC контрола n=243	
	12-ти месец	24-ти месец	12-ти месец	24-ти месец
Брой случаи на непостигната комбинирана крайна точка за ефикасност (tBPAR, загуба на присадката или смърт) от рандомизацията до 24/12-ия месец	16	24	23	29
Изчислена по KM честота на непостигане на комбинирана крайна точка за ефикасност (tBPAR*, загуба на присадката или смърт) на 24/12-ия месец	6,7%	10.3%	9,7%	12.5%
Разлика в изчисленията по KM (спрямо контролата)	-3,0%	2.2%		
97,5% CI за разликата	(-8,7%, 2,6%)	(-8.8%, 4.4%)		
P-стойност на Z-тест при (EVR + намалена доза TAC - контрола = 0) (нулева стойност на разликата)	0,230	0.452		
P-стойност* на Z-тест при (EVR + намалена доза TAC - контрола $\geq$ 0,12) (тест за неинфериорност)	<0,001	<0,001		

\* tBPAR = treated Biopsy Proven Acute Rejection (лекувано доказано с биопсия остро отхвърляне).



**Таблица 19 Изпитване H2304: Сравнение между терапевтичните групи на честотата на вторичните крайни точки за ефикасност (ITT популация – анализ на 12 и 24 месец)**

Крайни точки за ефикасност	EVR/ намалена доза TAC N=245 n (%)	TAC контрола N=243 n (%)	Рискова разлика . (95% CI)	P-стойност *
Загуба на присадката				
12-ти месец	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
24-ти месец	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,661
Смърт				
12-ти месец	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
24-ти месец	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,701
BPAR <sup>1</sup>				
12-ти месец	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
24-ти месец	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAR <sup>2</sup>				
12-ти месец	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
24-ти месец	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9, 2,2)	0,203

<sup>1</sup> BPAR = Biopsy Proven Acute Rejection (доказано с биопсия остро отхвърляне); <sup>2</sup> tBPAR = treated Biopsy Proven Acute Rejection (лекувано доказано с биопсия остро отхвърляне)

\*Всички p-стойности са за двустранен тест и са с ниво на значимост 0,05.

Сравнението между терапевтичните групи за промяната в eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] от времето на рандомизация (ден 30) до 12-ия и 24-тия месец показва по-добра бъбречна функция за рамото Сертикан + редуцирана доза такролимус (вж. Таблица 20).

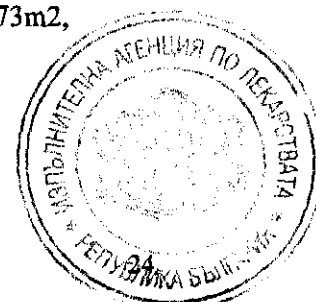
**Таблица 20 Изпитване H2304: Сравнение между терапевтичните групи по отношение на eGFR (MDRD 4) на 12-ия месец (ITT популация – анализ на 12 и 24 месец)**

Разлика спрямо контрола						
Лечение	N	LS mean /Стойност на най-малките квадрати/ (SE)	LSM mean /Средна стойност на най- малките квадрати/ (SE)	97,5% CI	P стойност(1)	P стойност(2)
EVR+намалена доза TAC						
12 месец	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
24 месец	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	<0,0001	0,0018
TAC контрола						
12 месец	243	-10,73 (1,54)				
24 месец	243	-14,60 (1,54)				

Least squares mean - Стойностите на най-малките квадрати, 97,5% доверителните интервали и p-стойностите са от ANCOVA модел, съдържащ лечението и HCV статуса като фактори и изходната eGFR като копроменлива.

P стойност (1): Тест за неинфериорност с граница за неинфериорност = -6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, едностранен, с ниво на значимост 0,0125.

P стойност (2): Тест за превъзходство, двустранен, с нива на значимост 0,025.





### *Педиатрична популация*

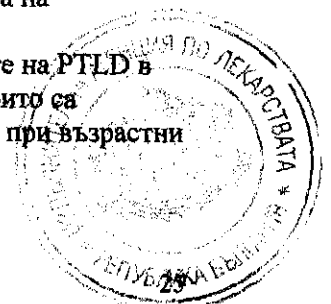
Сертикан не трябва да се прилага при педиатрични пациенти с бъбречна и чернодробна трансплантация. Европейската агенция по лекарствата отменя задължението за представяне на резултати от проучвания при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.2).

При педиатрични реципиенти с бъбречен алографт (1-18 годишна възраст; n=106), Сертикан е оценен в рамките на 12-месечно изпитване с 24-месечно последващо проследяване. Това многоцентрово, рандомизирано, откритоизпитване с две паралелни групи (1:1), оценява употребата на Сертикан в комбинация с намалена доза такролимус и спиране на кортикостероидите на 6-ия месец след трансплантацията спрямо микофенолат мофетил в комбинация със стандартна доза такролимус. На 12-ия месец ефикасността на Сертикан с намалена доза такролимус и спиране на кортикостероидите е сравнима с тази на микофенолат мофетил със стандартна доза такролимус [9,6% (5/52) спрямо 5,6% (3/54)] по отношение на първичната съставна крайна точка за липса на ефикасност (CEF), включваща BPAR, загуба на присадката и смърт. Всички наблюдавани събития са BPAR; няма смъртни случаи и случаи на загуба на присадката. След 36-месечно проследяване, CEF точката е била сходна при двете терапевтични групи, докато лекувано BPAR се наблюдава при петима пациенти от всяка група. Отчетена е загуба на присадка при един пациент (2,1%) в групата, приемаща Сертикан с намалена доза такролимус спрямо двама пациенти (3,8%) в групата, приемаща микофенолат мофетил със стандартна доза такролимус. Няма докладвани смъртни случаи по време на изпитването. Екстраполацията на данни от приложението на Сертикан при възрастни след бъбречна трансплантация в педиатричното проучване със Сертикан и литературата показват, че стойностите, получени във връзка с крайната точка са по-ниски от наблюдаваните при възрастни. Бъбречната функция, определена чрез изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е сравнима при двете изпитвани групи. .

При общо 35% (18/52) от пациентите в групата на Сертикан спрямо 17% (9/54) в контролната група е спряна проучваната терапия поради нежелани събития (НС)/инфекции. Повечето от НС/инфекциите, довели до преждевременно преустановяване на проучваното лекарство, са били единични събития и не са съобщавани при повече от един пациент. При двама пациенти в групата на Сертикан в комбинация с намалена доза такролимус е съобщено за посттрансплантационно лимфопрлиферативно заболяване и при един пациент, за хепатоцелуларен карцином.

При педиатрични реципиенти след чернодробна трансплантация (на възраст 1 месец-18 години; n=56), получили цял чернодробен алографт или технически модифициран чернодробен алографт от трупен или жив донор, Сертикан с намалена доза такролимус и циклоспорин е оценен в рамките на 24-месечно, многоцентрово проучване с едно рамо. Липсата на ефикасност е дефинирана като съставна крайна точка (tBPAR, загуба на присадката или смърт на 12-ия месец). От 56 пациенти, двама пациенти покриват първичната съставна крайна точка за липса на ефикасност или някои от нейните компоненти. Няма смъртни случаи или случаи на загуба на присадката в рамките на 24-месечното лечение. Подобрието в бъбречната функция, измерено чрез нарастването на средната стойност на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) от рандомизацията до 12-ия месец е 6,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Подобриение в бъбречната функция се наблюдава и на 24-ия месец с нарастване на средната стойност на eGFR с 4,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> от изходното ниво.

При педиатричните реципиенти след чернодробна трансплантация не се наблюдава негативно влияние върху растежа или половото съзряване. Установени са три основни опасения, свързани с безопасността при анализа на данните за безопасност при педиатрични реципиенти след чернодробна трансплантация в сравнение с възрастните реципиенти и публикуваната литература: висок процент случаи на преждевременно преустановяване на приема на проучваното лекарство, сериозни инфекции, водещи до хоспитализация и PTLD (посттрансплантационни лимфопрлиферативни нарушения). Честота на случаите на PTLD в групата на възраст 2 - <18 години и особено при деца на възраст под 2 години, които са отрицателни за вируса на Епщайн-Бар (EBV), е по-висока спрямо наблюдаваната при възрастни



пациенти и описаната в литературата. Въз основа на данните, свързани с безопасността, профилът полза/риск не подкрепя препоръките за употреба.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След перорално приложение, 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%, CI (доверителен интервал) 0,76-1,07), изчислена въз основа на AUC.

### Ефект на храната:

$C_{max}$  и AUC на еверолимус намаляват със съответно 60% и 16% при прием на таблетката с богата на мазнини храна. За свеждане на варибилността до минимум, Сертикан 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, асоцииран с терминалната фаза ( $V_z/F$ ) у пациенти с бъбречна трансплантация при поддържащо лечение, е  $342 \pm 107$  L.

### Биотрансформация:

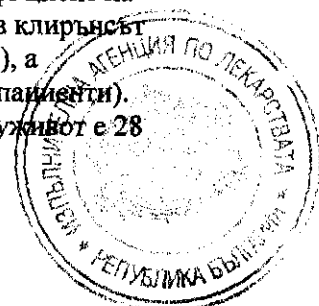
Еверолимус е субстрат на CYP3A4 и P-гликопротеин. След перорално приложение той е основният циркулиращ компонент в кръвта. Шест основни метаболита на еверолимус са били идентифицирани в кръвта на човек, включващи три монохидроксилирани метаболита, два хидроксилирани продукта с отворен пръстен и фосфатидилхолинов конюгат на еверолимус. Тези метаболити са били също идентифицирани и при животински видове, при изследвания за токсичност и показват приблизително 100 пъти по-слаба активност от самия еверолимус. Следователно, се счита че изходното вещество допринася за по-голямата част от общата фармакологична активност на еверолимус.

### Елиминиране:

След прием на единична доза радиоактивно белязан еверолимус от пациент с трансплантация, приемащи 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 стационарно състояние:

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, приемащи еверолимус два пъти дневно, успоредно с циклоспорин микроемулсия, е съпоставима. Стационарно състояние се достига към ден 4, като кумулираната в кръвта концентрация е 2 до 3-кратно по-голяма в сравнение с експозицията след първата доза.  $T_{max}$  настъпва 1 до 2 часа след приема на дозата.  $C_{max}$  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  $75 \pm 31$  и  $131 \pm 59$  ng.h/ml. Най-ниските концентрации в кръвта преди прием ( $C_{min}$ ) 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 на еверолимус остава стабилна във времето през първата година след трансплантацията.  $C_{min}$  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 ( $V_c/F$ ) е 110 L (36% вариация между отделните пациенти). Остатъчната варибилност на кръвните концентрации е 31%. Елиминационният полуживот е  $28 \pm 7$  часа.



### Специални групи пациенти

#### *Чернодробно увреждане:*

В сравнение с AUC на еверолимус при пациенти с нормална чернодробна функция, средната AUC на 7 пациента с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) е била 1,6 пъти по-висока; в две независимо проучени групи от по 8 пациента с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh), средната AUC е била съответно 2,1 пъти и 3,3 пъти по-висока; а при 6 пациента с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) средната AUC е била 3,6 пъти по-висока. Средният полуживот е съответно 52, 59 и 78 часа при леко, умерено и тежко чернодробно увреждане. Увеличеният полуживот забавя времето за достигане на стационарното състояние на концентрацията на еверолимус в кръвта.

#### *Бъбречно увреждане:*

Пост-трансплантационното увреждане на бъбречната функция (интервал на  $Cl_{crea}$  11-107 ml/min) не повлиява негативно фармакокинетиката на еверолимус.

#### *Педиатрична популация:*

Четиринадесет педиатрични пациенти с *de novo* бъбречна трансплантация (от 2 до 16 години) са приемали Сертикан диспергиращи се таблетки в доза  $0,8 \text{ mg/m}^2$  (максимум 1,5 mg) два пъти дневно, заедно с циклоспорин микроемулсия. Техните дози впоследствие са индивидуализирани въз основа на терапевтичния лекарствен мониторинг за поддържане на най-ниски концентрации преди дозата на еверолимус  $\geq 3 \text{ ng/ml}$ . В стационарно състояние, най-ниските нива на еверолимус са  $6,2 \pm 2,4 \text{ ng/ml}$ , стойностите на  $C_{max}$  са  $18,2 \pm 5,5 \text{ ng/ml}$  и на AUC  $118 \pm 28 \text{ ng.h/ml}$ , които са сравними с тези при възрастни, приемали Сертикан, с подобни целеви най-ниски концентрации в кръвта преди прием на дозата. CL/F при стационарно състояние след перорален прием е  $7.1 \pm 1.7 \text{ l/h/m}^2$  и времето на полуелиминиране е  $30 \pm 11 \text{ h}$  при педиатрични пациенти.

#### *Пациенти в старческа възраст:*

При възрастни пациенти (възрастов диапазон на пациентите в хода на проучванията 16-70 години) е констатирана ограничена редуция на клирънса на еверолимус след перорален прием (CL) с 0,33 % на година. Корекция на дозата 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 при трансплантирани афроамериканци. Виж точка 4.2.

### Отношение експозиция-отговор:

Средните най-ниски нива на еверолимус през първите 6 месеца след трансплантацията е била свързана с честотата на доказаното с биопсия остро отхвърляне на присадката и на тромбоцитопенията при пациентите с бъбречна или сърдечна трансплантация (вж. Таблица 21). При пациенти с чернодробна трансплантация, зависимостта между най-ниските нива на еверолимус и доказаното с биопсия остро отхвърляне на присадката е по-слабо дефинирана. Не е налюдавана корелация между по-високата експозиция на еверолимус и нежелани събития, като тромбоцитопения (вж. Таблица 21).



**Таблица 21** Отношение експозиция-отговор за еверолимус при трансплантирани пациенти

<b>Бъбречна трансплантация</b>					
Най-ниска концентрация (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 <sup>9</sup> /l)	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Сърдечна трансплантация</b>					
Най-ниска концентрация (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 <sup>9</sup> /l)	5%	5%	6%	8%	9%
<b>Чернодробна трансплантация</b>					
Най-ниска концентрация (C0) (ng/ml)	≤ 3	3-8		≥ 8	
Липса на лекувано ДБОО	88%	98%		92%	
Тромбоцитопения (≤75 x 10 <sup>9</sup> /l)	35%	13%		18%	

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

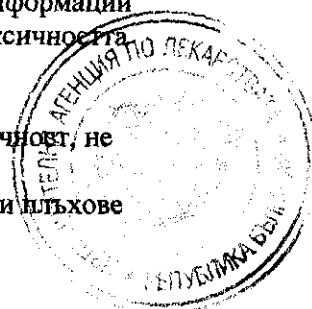
Предклиничният профил на безопасност на еверолимус е оценяван при мишки, плъхове, малки прасенца, маймуни и зайци. Главните прицелни органи са били мъжката и женската репродуктивна система (дегенерация на тестикуларните тубули, намалено количество сперма в епидидимите и атрофия на матката) при няколко вида, а само при плъхове – белия дроб (повишени алвеоларни макрофаги) и очите (лентикуларно помътняване в областта на предния шев). Незначителни промени в бъбреците са наблюдавани при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубуларния епител) и мишки (екзацербация на базисни лезии). Липсвали са 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) са се обостряли от лечението с еверолимус. Тези находки като цяло са наблюдавани при концентрации на системна експозиция в диапазона на терапевтична експозиция или над него 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. Липсвали са 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 е увреждала при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броят сперматозоиди и нивата на плазмения тестостерон са се понижавали при 5 mg/kg, което е в диапазона на терапевтична експозиция и причинява понижаване на мъжкия фертилитет. Налице са доказателства за обратимост. Женският фертилитет не се засяга, но еверолимус преминава през плацентата и е токсичен за плода. При плъхове еверолимус е предизвиквал ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтичната, това се е манифестирало 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 била повишена. Ембриотоксичността у зайците се е проявявала като увеличение степента на поява на забавена резорбция.

Изпитванията за генотоксичност, покриващи приложими крайни точки за генотоксичност, не показват кластогенна или мутагенна токсичност. Приложението на еверолимус с продължителност до 2 години не е показало никакъв онкогенен потенциал у мишки и плъхове



при най-големите дози, превишаващи съответно 8,6 и 0,3 пъти очакваната клинична експозиция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Бутилхидрокситолуен (Е 321)  
Магнезиев стеарат (Е470 В)  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза Тип 2910  
Кросповидон Тип А  
Лактоза, безводна

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **6.5 Вид и съдържание на 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**

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



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

Дата на първо разрешаване: 22 февруари 2005 г.

Дата на последно подновяване: 14 февруари 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09 май 2022 г.

