Сертикан — Certican (Эверолимус)

Профилактика отторжения трансплантата почки и сердца у взрослых реципиентов с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию (циклоспорин и ГКС). Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (при неэффективности антиангиогенной терапии).

Владелец регистрационного удостоверения: NOVARTIS PHARMA, AG (Швейцария)

Произведено: NOVARTIS PHARMA STEIN, AG (Швейцария)

Код АТХ: L04AA18 (Everolimus)

Активное вещество: эверолимус (everolimus) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Сертикан®

Таблетки от белого до желтоватого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенными краями; допускается мраморность; на одной стороне нанесена гравировка «CU», на другой — «NVR».

	1 таб.
эверолимус	1 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол — 100 мкг, лактозы моногидрат — 8.9 мг, гипромеллоза — 40 мг, магния стеарат — 1.25 мг, кросповидон — 50 мг, лактоза безводная — 148.75 мг.

10 шт. — блистеры (6) — пачки картонные.

10 шт. — блистеры (5) — пачки картонные.
10 шт. — блистеры (10) — пачки картонные.
10 шт. — блистеры (25) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Иммунодепрессивный препарат

Фармако-терапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство

Фармакологическое действие

Иммунодепрессант, ингибитор передачи пролиферативного сигнала. Иммуносупрессивное действие обусловлено ингибированием антиген-активированной пролиферации Т-клеток и, соответственно, клональной экспансии, вызываемой специфическими интерлейкинами Т-клеток, например, интерлейкином-2 и интерлейкином-15. Эверолимус ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который в норме приводит к клеточной пролиферации, запускаемой связыванием этих факторов роста Т-клеток с соответствующими рецепторами. Блокада этого сигнала эверолимусом приводит к остановке деления клеток на стадии G_1 клеточного цикла.

На молекулярном уровне эверолимус образует комплекс с цитоплазматическим белком FKBP-12. В присутствии эверолимуса происходит ингибирование фосфорилирования p70 S6 киназы, стимулируемой фактором роста. Поскольку фосфорилирование p70 S6 киназы находится под контролем FRAP (так называемого m-TOR), эти данные позволяют предположить, что комплекс эверолимус-PKBP-12 связывается с FRAP. FRAP — это ключевой регуляторный белок, который управляет клеточным метаболизмом, ростом и пролиферацией; нарушение функции FRAP, таким образом, объясняет остановку клеточного цикла, вызываемую эверолимусом. Эверолимус имеет, таким образом, отличный от циклоспорина механизм действия. В доклинических моделях аллотрансплантации была показана более высокая эффективность комбинации эверолимуса с циклоспорином, чем при изолированном использовании каждого из них.

Помимо влияния на Т-клетки, эверолимус ингибирует стимулируемую факторами роста пролиферацию как гемопоэтических, так и негемопоэтических клеток (например, гладкомышечных клеток).

Стимулируемая фактором роста пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, которая запускается при повреждении эндотелиальных клеток и приводит к образованию неоинтимы, играет ключевую роль в патогенезе хронического отторжения.

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

У пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком, прогрессирующим после предшествующей терапии ингибиторами тирозиновых киназ и/или цитокинами, эверолимус достоверно снижал риск прогрессирования заболевания и смерти больных на 67%. При применении эверолимуса выживаемость больных без прогрессирования заболевания составила 4.9 месяцев. В течение 6 месяцев у 36% больных, получавших эверолимус, не отмечалось прогрессирования заболевания. Считается, что применение эверолимуса позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов (оценивалось влияние симптомов заболевания на различные сферы жизни пациента).

Фармакокинетика

После приема внутрь C_{max} достигается через 1-2 ч. У пациентов после пересадки концентрация эверолимуса в крови пропорциональна дозе в диапазоне доз от 0.25 мг до 15 мг.

Соотношение концентрации эверолимуса в крови и его концентрации в плазме находится в пределах от 17% до 73% и зависит от значений концентрации в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл. У здоровых добровольцев и пациентов с умеренными нарушениями функции печени связывание с белками плазмы составляет приблизительно 74%. V_d в конечной фазе у пациентов после трансплантации почки, находящихся на поддерживающей терапии, составляет 342±107 л.

Эверолимус является субстратом $CYP3A4$ и Р-гликопротеина. Основными путями метаболизма, выявленными у человека, были моногидроксилирование и О-деалкилирование. Два основных метаболита образуются путем гидролиза циклического лактона. Ни один из них не имеет

существенной иммуносупрессивной активности. В системном кровотоке находится в основном эверолимус.

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса пациентам после трансплантации, получающим циклоспорин, большая часть (80%) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5%) выделялось с мочой. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале.

У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC эверолимуса увеличивалась. Показатель AUC положительно коррелировал с концентрацией сывороточного билирубина и увеличением протромбинового времени и отрицательно коррелировал с концентрацией сывороточного альбумина. Если концентрация билирубина составляла > 34 мкмоль/л, протромбиновое время >1.3 INR (пролонгирование > 4 сек) и/или концентрация альбумина составляла < 35 г/л, то наблюдалась тенденция к увеличению показателя AUC у пациентов с умеренно выраженной печеночной недостаточностью. При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) изменения AUC не изучены, но, вероятно, они такие же или более выраженные, чем при умеренной печеночной недостаточности.

Клиренс эверолимуса повышался в линейной зависимости от возраста пациента (от 1 до 16 лет), площади поверхности тела (0.49-1.92 $м^2$) и массы тела (11-77 кг). В равновесном состоянии клиренс составлял 10.2±3.0 л/ч/$м^2$, $T_{1/2}$ — 30±11 ч.

У реципиентов почки и сердца в течение 6 мес после трансплантации была выявлена связь между базальной концентрацией эверолимуса и частотой подтвержденного биопсией острого отторжения и тромбоцитопении.

Трансплантация почки					
C_0 (нг/мл)	≤3.4	3.5-4.5	4.6-5.7	5.8-7.7	7.8-15
Отсутствие отторжения	68%	81%	86%	81%	91%
Тромбоцитопения (<$100×10^9$/л)	10%	9%	7%	14%	17%
Трансплантация сердца					

C_0 (нг/мл)	≤3,5	3.6-5.3	5.4-7.3	7.4-10.2	10.3-21.8
Отсутствие отторжения	65%	69%	80%	85%	85%
Тромбоцитопения (<75×10^9/л)	5%	5%	6%	8%	9%

Показания активных веществ препарата Сертикан®

Профилактика отторжения трансплантата почки и сердца у взрослых реципиентов с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию (циклоспорин и ГКС).

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (при неэффективности антиангиогенной терапии).