Инструкция по применению
Сертикан Таблетки 0,5 мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Швейцария
Производитель: Новартис Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эверолимус
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 0,5 мг



Описание

Таблетки 0,25 мг: круглые плоскоцилиндрические от белого до желтоватого цвета таблетки со скошенными краями, допускается мраморность. На одной стороне нанесена гравировка "C", на другой - "NVR". Таблетки 0,5 мг: круглые плоскоцилиндрические от белого до желтоватого цвета таблетки со скошенными краями, допускается мраморность. На одной стороне нанесена гравировка "CH", на другой - "NVR". Таблетки 0,75 мг: круглые плоскоцилиндрические от белого до желтоватого цвета таблетки со скошенными краями, допускается мраморность. На одной стороне нанесена гравировка "CL", на другой - "NVR". Таблетки 1,0 мг: круглые плоскоцилиндрические от белого до желтоватого цвета таблетки со скошенными краями, допускается мраморность. На одной стороне нанесена гравировка "CU", на другой - "NVR".

Действующее вещество

Эверолимус

Состав

1 таблетка содержит: действующее вещество - эверолимус 0,25/0,50/0,75 или 1,00 мг, вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол, лактозы моногидрат, гипромеллоза, магния стеарат, кросповидон, лактоза безводная.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание После приема внутрь максимальная концентрация (Cmax) достигается через 1-2 часа. У пациентов после трансплантации концентрация эверолимуса в крови пропорциональна принятой дозе в диапазоне доз от 0,25 мг до 15 мг. По отношению площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) относительная биодоступность диспергируемых таблеток по сравнению с обычными таблетками составляет 0,90 (90% доверительный интервал (ДИ) 0,76-1,07). Влияние пищи: Cmax и AUC эверолимуса уменьшаются на 60% и на 16% соответственно при приеме таблетированной лекарственной формы с очень жирной пищей. Чтобы свести к минимуму вариабельность, препарат Сертикан следует принимать постоянно только с пищей или только без нее. Распределение Отношение концентрации эверолимуса в крови к плазме крови составляет 17-73% и зависит от концентрации в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл. У здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 74%. Объем распределения в конечной фазе (Vz/F) у пациентов после трансплантации почки, получающих поддерживающую терапию, составляет 342± 107 л. Метаболизм Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. После приема внутрь в системном кровотоке определяются Эверолимус и его 6 основных метаболитов, в т. ч. 3 моногидроксилированных метаболита, 2 продукта гидролиза с разорванным кольцом и фосфодиэтилхолиновый конъюгат эверолимуса. Эти метаболиты также определялись при изучении токсичности в исследованиях у животных, их активность приблизительно в 100 раз ниже исходного вещества. Таким образом, принято считать, что большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного соединения. Выведение После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса пациентам после трансплантации, получающим циклоспорин, большая часть (80%) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5%) выделялось почками. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале. Фармакокинетика в равновесном состоянии Фармакокинетика у реципиентов почки или сердца, получавших Эверолимус 2 раза в день одновременно с циклоспорином в форме микроэмульсии, была сопоставима. Равновесное состояние достигалось на 4 день с кумуляцией в крови в концентрациях, которые в 2-3 раза превышали концентрацию в крови после приема первой дозы. Время достижения максимальной концентрации в крови (Tmax) составляет 1-2 часа. При применении в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 2 раза в день средняя Cmax эверолимуса составляет 11, 1±4,6 и

20,3±8,0 нг/мл, средняя площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) - 75±31 и 131±59 нг*ч/мл соответственно. При применении в дозе 0,75 мг и 1,5 мг 2 раза в день концентрация эверолимуса в крови перед приемом очередной дозы (Cmin) составляет в среднем 4,1±2,1 и 7,1±4,6 нг/мл соответственно. Экспозиция эверолимуса остается стабильной в течение первого года после трансплантации. Cmin в высокой степени коррелирует с AUC с коэффициентом 0,86-0,94. По результатам анализа популяционной фармакокинетики у пациентов после трансплантации клиренс после приема внутрь (CL/F) составляет 8,8 л/ч (межиндивидуальные колебания составляют 27%), центральный объем распределения (Vc/F) составляет 110 л (межиндивидуальные колебания составляют 36%). Остаточная вариабельность концентрации в крови составляет 31%. Период полувыведения составляет 28±7 ч. Фармакокинетика у отдельных групп пациентов Нарушение функции печени По сравнению с фармакокинетикой эверолимуса у здоровых добровольцев, при применении препарата у 6 пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) AUC эверолимуса была увеличена приблизительно в 1,6 раз, в 2 отдельных группах пациентов (8 и 9 пациентов) с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC была выше в 2,1 и 3,3 раз, у 6 пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) - средняя AUC была выше в 3,6 раз. У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести период полувыведения эверолимуса составлял соответственно 52, 59 и 78 часов. Увеличение периода полувыведения эверолимуса способствует отсроченному достижению равновесного состояния. Нарушения функции почек Посттрансплантационное нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) 11-107 мл/мин) не влияло на фармакокинетические параметры эверолимуса. Пациенты младше 18 лет Клиренс эверолимуса (CL/F) повышался линейно с увеличением возраста (от 1 до 16 лет), площади поверхности тела (0,49-1,92 м2) и массы тела (11-77 кг). В равновесном состоянии клиренс составлял 10,2±3,0 л/ч/м2, период полувыведения - 30±11 ч. Девятнадцать de novo пациентов после трансплантации почки в возрасте от 1 года до 16 лет получали препарат в форме диспергируемых таблеток в дозе 0,8 мг/м2 (максимально - 1,5 мг) 2 раза в сутки с циклоспорином в форме микроэмульсии. У этих пациентов AUC эверолимуса составляла 87±27 нг*ч/мл, что соответствовало таковой у взрослых, получающих 0,75 мг 2 раза в сутки. Базальная концентрация эверолимуса в равновесном состоянии (Со, перед приемом очередной дозы) составляла 4,4±1,7 нг /мл. Взрослые пациенты У пациентов в возрасте от 16 до 70 лет наблюдалось снижение клиренса после приема эверолимуса внутрь на 0,33% в год. Коррекции дозы не требуется. Раса/этническая принадлежность По результатам анализа популяционной фармакокинетики клиренс эверолимуса после приема внутрь был

выше у пациентов негроидной расы в среднем на 20%. Влияние экспозиции на эффективность У реципиентов почки и сердца в течение 6 месяцев после трансплантации была выявлена связь между С0 эверолимуса и частотой подтвержденного биопсией острого отторжения и тромбоцитопении. У реципиентов печени связь между С0 эверолимуса и клиническими проявлениями менее определенная, однако, более высокая экспозиция эверолимуса не коррелирует с увеличением частоты нежелательных явлений. Таблица 1. Влияние экспозиции эверолимуса на эффективность у пациентов после трансплантации Трансплантация почки С0 (нг/мл) ⩽3,4 3,5-4,5 4,6-5,7 5,8-7,7 7,8-15,0 Отсутствие отторжения 68% 81% 86% 81% 91% Тромбоцитопения (10% 9% 7% 14% 17% Трансплантация сердца С0 (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 (5% 5% 6% 8% 9% Трансплантация печени С0 (нг/мл) ⩽3 3-8 ⩾8 Отсутствие отторжения 88% 98% 92% Тромбоцитопения (35% 13% 18% Нейтропения (70% 31% 44%

Показания

Трансплантация почки и сердца. Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами. Трансплантация печени. Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию такролимусом и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не дробить перед использованием, запивать стаканом воды. Лечение препаратом Сертикан следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов, и при наличии возможности мониторинга концентрации эверолимуса в цельной крови. Взрослые Трансплантация почки и сердца Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов странсплантатом почки и сердца составляет 0,75 мг 2 раза в день, терапию следует начинать как можно раньше после трансплантации. Трансплантация печени Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатом печени составляет 1,0 мг 2 раза в день, терапию начинают приблизительно через 4 недели после трансплантации. Представители негроидной расы Частота случаев развития острого отторжения трансплантата почки, подтвержденного биопсией, была выше у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами в общей популяции.

Согласно имеющейся ограниченной информации для достижения эффективности, сопоставимой с рекомендованной для взрослых дозой в общей популяции, представителям негроидной расы может потребоваться более высокая доза препарата Сертикан. Имеющихся в настоящее время данных по эффективности и безопасности недостаточно для предоставления специфических рекомендаций по применению эверолимуса у представителей негроидной расы. Пациенты пожилого возраста (>65 лет) Клинический опыт применения препарата Сертикан у пациентов в возрасте ⩾65 лет ограничен. Тем не менее, явных различий фармакокинетики эверолимуса у пациентов в возрасте ⩾65-70 лет по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами не отмечалось (см. раздел "Фармакологические свойства). Пациенты с нарушениями функции почек У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется. Пациенты с нарушениями функции печени У пациентов с нарушением функции печени следует тщательно контролировать С0 эверолимуса в цельной крови. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) дозу препарата Сертикан следует уменьшить приблизительно до 2/3 по сравнению со стандартной дозой. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) дозу эверолимуса следует уменьшить приблизительно в 2 раза. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) дозу препарата следует уменьшить приблизительно до 1/3. Дальнейший подбор дозы проводят, основываясь на данных терапевтического мониторинга. В таблице 2 представлены рекомендации по уменьшению дозы для пациентов с нарушением функции печени, округленные до ближайшей дозировки таблеток. Таблица 2. Уменьшение дозы препарата Сертикан у пациентов с нарушениями функции печени Нормальная функция печени Нарушение функции печени легкой степени (Чайлд-Пью А) Нарушение функции печени средней степени (Чайлд-Пью В) Нарушение функции печени тяжелой степени (Чайлд-Пью С) Трансплантация почки и сердца 0,75 мг 2 раза в день 0,5 мг 2 раза в день 0,5 мг 2 раза в день 0,25 мг 2 раза в день Трансплантация печени 1 мг 2 раза в день 0,75 мг 2 раза в день 0,5 мг 2 раза в день 0,5 мг 2 раза в день Суточную дозу препарата Сертикан следует делить на 2 приема, препарат принимают или всегда с пищей, или всегда без нее. Препарат Сертикан принимают в одно и то же время с циклоспорином в форме микроэмульсии или такролимусом. Может потребоваться коррекция режима дозирования препарата Сертикан с учетом концентрации эверолимуса в крови, переносимости, индивидуального ответа на лечение, коррекции одновременной медикаментозной терапии и клинической ситуации. Коррекцию режима дозирования можно проводить с интервалами 4-5 дней. Терапевтический мониторинг Препарат Сертикан обладает узким терапевтическим диапазоном, что может требовать коррекции режима дозирования для поддержания терапевтического ответа. Рекомендован регулярный

контроль концентрации эверолимуса в цельной крови. На основании анализа зависимости эффективности и безопасности от экспозиции установлено, что при С0 ⩾3, 0 нг/мл частота подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата почек, сердца и печени была ниже, чем при С012 нг/мл. Указанные границы терапевтического диапазона концентрации определяли с использованием метода хроматографии. Особенно важно контролировать концентрацию эверолимуса в крови у пациентов с нарушением функции печени, при одновременном применении мощных индукторов и/или ингибиторов изофермента CYP3A4, при переходе на другую лекарственную форму препарата и/или при значительном уменьшении дозы циклоспорина. Концентрация эверолимуса в крови может быть несколько ниже при приеме препарата в форме диспергирумых таблеток. Оптимально корректировать дозу препарата исходя из его концентрации в крови через >4-5 дней после предыдущей коррекции дозы. Вследствие взаимодействия возможно снижение концентрации эверолимуса в крови после значительного снижения дозы циклоспорина (например, при С0 Коррекция режима дозирования циклоспорина в комбинированной терапии с препаратом Сертикан у пациентов после трансплантации почки Не следует применять длительную комбинированную терапию препаратом с полной дозой циклоспорина. У реципиентов почки, получавших лечение препаратом Сертикан, уменьшение экспозиции циклоспорина приводит к улучшению функции почек. Снижение дозы циклоспорина следует начинать непосредственно после трансплантации в пределах указанного ниже рекомендованного диапазона концентрации у пациентов, получающих препарат Сертикан. Таблица 3: рекомендованный диапазон С0 концентрации циклоспорина у реципиентов почки, получающих препарат Сертикан Месяц 1 Месяц 2-3 Месяц 4-5 Месяц 6-12 Целевой диапазон С0 концентрации циклоспорина, нг/мл 100-200 75-150 50-100 25-50 Перед снижением дозы циклоспорина необходимо удостовериться, что равновесная С0 эверолимуса в крови равна или выше 3 нг/мл. Ограничены данные по применению препарата Сертикан в поддерживающей фазе у реципиентов почки в комбинации с циклоспорином при его С0 При индивидуальной непереносимости сниженной экспозиции циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан. Коррекция режима дозирования циклоспорина в комбинированной терапии с препаратом Сертикан у пациентов после трансплантации сердца У реципиентов сердца в поддерживающей фазе следует снижать дозу циклоспорина, исходя из переносимости, через месяц после трансплантации с целью улучшения функции почек. При прогрессировании нарушения функции почек или при уменьшении КК Коррекцию режима дозирования циклоспорина у пациентов, получающий препарат Сертикан, следует проводить в пределах указанного ниже рекомендованного диапазона концентрации на основании данных, полученных в клинических исследованиях. Таблица 4: рекомендованный диапазон С0 циклоспорина

у реципиентов сердца, получающих препарат Сертикан Месяц 1 Месяц 2 Месяц 3-4 Месяц 5-6 Месяц 7-12 Целевой диапазон С0 концентрации циклоспорина, нг/мл 200-350 150-250 100-200 75-150 50-100 Перед снижением дозы циклоспорина необходимо удостовериться, что равновесная С0 эверолимуса равна или выше 3 нг /мл. Ограничены данные по применению препарата Сертикан у реципиентов сердца в комбинации с циклоспорином при его С0 50- 100 нг/мл после 12 месяцев терапии. При индивидуальной непереносимости сниженной экспозиции циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан. Коррекция режима дозирования такролимуса в комбинированной терапии с препаратом Сертикан у пациентов после трансплантации печени У пациентов после трансплантации печени следует снижать дозу такролимуса с целью минимизировать токсическое влияние ингибиторов кальциневрина на почки. Снижение дозы такролимуса следует начинать примерно через 3 недели после начала комбинированной терапии с препаратом Сертикан до достижения в крови целевой С0 такролимуса в пределах 3-5 нг/мл. В контролируемом клиническом исследовании полная отмена терапии такролимусом ассоциировалась с увеличением риска острого отторжения трансплантата. Терапия препаратом Сертикан в комбинации с полной дозой такролимуса в контролируемых клинических исследованиях не изучена.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата. Дети и подростки до 18 лет. Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Резюме рисков Достаточных данных по применению препарата Сертикан у беременных женщин нет. В доклинических исследованиях показано наличие репродуктивной токсичности, включая эмбриотоксичность и фетотоксичность. Неизвестно, существует ли потенциальный риск для человека. Не следует применять препарат у беременных женщин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Данные доклинических исследований У крыс Эверолимус проникал через плаценту и оказывал токсическое влияние на оплодотворенную яйцеклетку. Эмбрио- и фетотоксичность проявлялась увеличением смертности, уменьшением массы тела плода и увеличением частоты возникновения вариантов развития скелета и скелетных мальформаций при системной экспозиции эверолимуса, ниже целевой терапевтической для человека. У кроликов эмбриотоксичность проявлялась увеличением частоты поздней резорбции плода при системной экспозиции сравнимой с таковой для человека. Грудное вскармливание Неизвестно, проникает ли Эверолимус в материнское молоко, однако в исследованиях у животных как Эверолимус, так и его метаболиты проникали в молоко крыс. Женщинам, получающим Эверолимус, следует прекратить грудное вскармливание. Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом Контрацепция Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать применять надежные методы контрацепции в период лечения препаратом Сертиканк и в течение 8 недель после окончания терапии.

Побочные действия

Комбинированная терапия препаратом Сертикан с циклоспорином в форме микроэмульсии изучена в 5 клинических исследованиях у 2497 реципиентов почки (в двух из которых контрольная группа также получала препарат Сертикан и 3 клинических исследованиях у 1538 реципиентов сердца. У 719 реципиентов печени в 1 клиническом исследовании препарат Сертикан применяли в сочетании с такролимусом. Обобщенный профиль безопасности в данном исследовании не отличался от ранее полученных и ожидаемых результатов при терапии продолжительностью до 36 месяцев (реципиенты печени). Частота нежелательных явлений (НЯ) может зависеть от степени и продолжительности режима иммуносупрессии. В клинических исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке крови отмечалось чаще при применении препарата в комбинации с полной дозой циклоспорина в форме микроэмульсии по сравнению с контрольной группой. В клинических исследованиях частота, а также среднее и срединное значение повышения концентрации креатинина в сыворотке крови было

ниже при применении препарата Сертикан в комбинации со сниженной дозой циклоспорина в форме микроэмульсии. Общий профиль безопасности препарата в клинических исследованиях при его применении в сочетании со сниженной дозой циклоспорина в форме микроэмульсии был сопоставим с результатами клинических исследований, где пациенты получали его с полной дозой циклоспорина (за исключением повышения концентрации креатинина в группе, где пациенты получали препарат Сертикан с полной дозой циклоспорина). Однако, частота НЯ была ниже при применении циклоспорина в сниженной дозе. При наблюдении в течение минимум 1 года в контролируемых клинических исследованиях у 3,1% из 3256 пациентов, получавших препарат в комбинации с другими иммуносупрессантами, зарегистрировано развитие злокачественных новообразований, при этом 1,0% составляли новообразования кожи и 0,6% - лимфомы или лимфопролиферативные заболевания. Ниже указаны нежелательные реакции (НР), выявленные при анализе данных о явлениях, зарегистрированных в течение 12 месяцев, в многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях препарата Сертикан в комбинации с ингибиторами кальциневрина и глюкокортикостероидами у пациентов после трансплантации. Все указанные исследования включали группы пациентов, получавших стандартную терапию на основе ингибиторов кальциневрина без препарата Сертикан. Ниже перечислены НР, возможно или вероятно имеющие связь с применением препарата Сертикан, по данным клинических исследований III фазы. За исключением некоторых случаев (отмечены отдельно) для всех нарушений указана частота развития, зарегистрированная у пациентов, получавших терапию препаратом Сертикан в клинических исследованиях III фазы (по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартные режимы иммуносупрессии), дополнительно может быть указана частота для препарата контроля, в случае, если нарушение известно, как характерное для такого препарата (например, в исследованиях у реципиентов сердца и почки). За исключением некоторых случаев (отмечены отдельно) профиль НР был относительно схожим у пациентов по всем показаниям к применению. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждого класса НЛР перечислены в порядке уменьшения частоты. Для определения частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекции (бактериальные, вирусные и грибковые), инфекции нижних дыхательных путей (в т. ч. пневмония)1, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей2, часто - сепсис, раневая инфекция. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные заболевания: часто - злокачественные или неуточненные новообразования, злокачественные и неуточненные новообразования кожи, нечасто - лимфомы/посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром. Нарушения со

стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - анемия/эритропения, лейкопения, тромбоцитопения, часто - панцитопения, тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура /гемолитический уремический синдром). Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто - гипогонадизм у мужчин (снижение концентрации тестостерона, повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ)). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гиперлипидемия (холестерин, триглицериды), впервые выявленный сахарный диабет, гипокалиемия. Нарушения психики: очень часто - бессонница, тревожность. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль. Нарушения со стороны сердца: очень часто - выпот в полость перикарда3, часто - тахикардия. Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипертензия, венозный тромбоз, часто - носовое кровотечение, лимфоцеле4, тромбоз сосудов трансплантированной почки, частота неизвестна - лейкоцитокластический васкулит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - выпот в полость плевры1, кашель1, одышка1, нечасто - интерстициальная болезнь легких5, частота неизвестна - легочный альвеолярный протеиноз. Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота, рвота, боль в животе, часто - боль в области ротоглотки, панкреатит, стоматит /изъязвление слизистой оболочки полости рта. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гепатит неинфекционной этиологии, желтуха. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - акне, ангионевротический отек6, кожная сыпь, частота неизвестна - эритродермия. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия, артралгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - протеинурия2, некроз почечных канальцев7. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - эректильная дисфункция, частота неизвестна - киста яичника. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - боль, лихорадка, периферические отеки, замедление репаративных процессов, часто - послеоперационная грыжа. Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности ферментов печени4"8 (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)). Ссылки: - встречается часто при трансплантации почек и печени - встречается часто при трансплантации сердца и печени - встречается часто при трансплантации сердца - встречается часто при трансплантации почек и сердца - по результатам широкого поиска в базе данных безопасности по стандартному MedDRA запросу по термину "интерстициальная болезнь легких", данные явления также включали случаи, в т.ч. обусловленные сопутствующими явлениями, например, инфекциями). Категория частоты присвоена после медицинской оценки - в основном у пациентов, получающих лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ) - встречается часто при трансплантации почек - увеличение активности АСТ, АЛТ, ГГТ - указана частота явления "отклонение от нормы показателя функции печени" по данным исследований При применении рапамицина и его производных, включая препарат Сертикан, отмечались случаи интерстициальной болезни легких, включая воспаление паренхимы легких (пневмонит) и/или фиброз легких неинфекционной этиологии, в некоторых случаях с летальным исходом. В большинстве случаев после отмены терапии препаратом Сертикан и/или применения глюкокортикостероидов отмечалось разрешение указанных состояний. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие поб

Передозировка

В экспериментальных исследованиях было показано, что Эверолимус обладает низким потенциалом острой токсичности. После однократных доз 2000 мг/кг перорально не наблюдалось летальных исходов или тяжелой токсичности у мышей и крыс (контроль по диапазону значений). Сообщения о случаях передозировки у человека очень ограничены. Имеется единственный факт случайного приема внутрь 1,5 мг эверолимуса ребенком в возрасте 2 лет, при этом не наблюдалось развития НЯ. При однократном приеме внутрь в дозах вплоть до 25 мг у пациентов после трансплантации отмечалась приемлемая переносимость препарата. Во всех случаях передозировки следует начать проведение общих поддерживающих мероприятий.

Взаимодействие с другими препаратами

Эверолимус метаболизируется главным образом в печени и в некоторой степени в кишечной стенке при участии изофермента CYP3A4. Также Эверолимус является субстратом для белка- переносчика Р-гликопротеина. Следовательно, на абсорбцию и последующую элиминацию эверолимуса после его всасывания в системный кровоток могут оказывать влияние препараты, взаимодействующие с изоферментом CYP3A4 и /или Р-гликопротеином. Выявленные нежелательные взаимодействия (одновременное применение не рекомендуется) Рифампицин (индуктор изофермента CYP3A4) После приема многократных доз рифампицина с последующей однократной дозой препарата Сертикан у здоровых добровольцев наблюдалось почти 3-кратное повышение клиренса эверолимуса. уменьшение Cmax на 58% и AUC - на 63%. Одновременное применение препарата Сертикан с рифампицином не рекомендуется. Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) После приема многократных доз кетоконазола с последующей однократной дозой препарата Сертикан у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение Cmax эверолимуса почти в 4 раза, а AUC - в 15 раз. Ожидаемые нежелательные взаимодействия (одновременное применение не

рекомендуется) Одновременное применение препарата Сертикан с мощными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется (например, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир, рифабутин). Лекарственные взаимодействия, которые следует учитывать при одновременном применении Препараты, влияющие на действие препарата Сертикан Циклоспорин (ингибитор изофермента CYP3A4/ Р-гликопротеина) Биодоступность эверолимуса значительно увеличивалась при одновременном применении циклоспорина. В исследовании однократной дозы у здоровых добровольцев циклоспорин в виде микроэмульсии увеличивал AUC эверолимуса на 168% (46-365%) и Cmax на 82% (25-158%) по сравнению с применением только одного эверолимуса. При изменении дозы циклоспорина может потребоваться коррекция режима дозирования эверолимуса. Эритромицин (ингибитор изофермента CYP3A4) После приема многократных доз эритромицина с последующей однократной дозой препарата Сертикан у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение Cmax эверолимуса в 2 раза, и AUC в 4,5 раз. Верапамил (ингибитор изофермента CYP3A4) После приема многократных доз верапамила с последующей однократной дозой препарата Сертикан у здоровых добровольцев Cmax эверолимуса возрастала в 2,3 раза, а AUC - в 3,5 раз. Влияние препарата Сертикан на действие одновременно применяемых препаратов Циклоспорин Клиническая значимость влияния препарата Сертикан на фармакокинетику циклоспорина минимальна у пациентов с трансплантатом почки и сердца, получающих циклоспорин в форме микроэмульсии. Октреотид При одновременном применении эверолимуса и октреотида Cmin последнего увеличивалась со средним геометрическим отношением (Эверолимус к плацебо) в 1,47 раз. Аторвастатин (субстрат изофермента CYP3A4) и правастатин (субстрат Р-гликопротеина) При приеме однократной дозы препарата с аторвастатином или правастатином у здоровых добровольцев не отмечено клинически значимого влияния на фармакокинетику аторвастатина, правастатина и эверолимуса, так же, как и на общую биореактивность ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Однако, эти результаты не могут быть экстраполированы на другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует наблюдать на предмет развития рабдомиолиза и других НЯ в соответствии с инструкцией по медицинскому применению вышеуказанных средств. Мидазолам (субстрат изофермента CYP3A4A) В перекрестном исследовании лекарственного взаимодействия с фиксированной последовательностью приема с двумя периодами 25 здоровых добровольцев получали 4 мг мидазолама однократно внутрь в первом периоде, во втором периоде добровольцы принимали Эверолимус один раз в сутки в дозе 10 мг в течение 5 дней, а также 4 мг мидазолама однократно с последней дозой эверолимуса. Cmax мидазолама увеличивалась в 1,25 раз (90% ДИ, 1,14-1,37), AUC (терминальной) мидазолама - в 1,3 раза (1,22-1,39). Период полувыведения

мидазолама не изменялся. В результате исследования показано, что мидазолам является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Ожидаемые лекарственные взаимодействия, которые следует учитывать при одновременном применении Препараты, влияющие на действие препарата Сертикан Умеренные индукторы изофермента CYP3A4 Умеренные индукторы изофермента CYP3A4 могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, Зверобой продырявленный, противосудорожные средства: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, противовирусные средства, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции: эфавиренц, невирапин). Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина могут повышать концентрацию эверолимуса в крови (например, противогрибковые средства - флуконазол, блокаторы "медленных" кальциевых каналов - никардипин, дилтиазем, противовирусные средства (ингибиторы протеазы), в том числе для лечения ВИЧ-инфекции, нелфинавир, индинавир, ампренавир). Ингибиторы Р-гликопротеина Ингибиторы Р-гликопротеина могут снизить высвобождение эверолимуса из кишечных клеток и повысить концентрацию эверолимуса в крови. Изоферменты CYP3A4 и CYP2D6 In vitro Эверолимус являлся конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, потенциально увеличивающим концентрации препаратов, выводящихся при участии этих изоферментов. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сертикан с субстратами изоферментов CYP3A4 (например, пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производные алкалоидов спорыньи) и CYP2D6, имеющими узкий терапевтический диапазон. Такролимус (ингибитор изофермента CYP3A4) Такролимус ингибирует только CYP3A4, не влияя на активность Р-гликопротеина, и, таким образом, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эверолимуса. Другое возможное взаимодействие Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность цитохрома Р450 и Р-гликопротеина, поэтому следует избегать их употребления на фоне применения препарата Сертикан. Вакцинация Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации, на фоне лечения препаратом вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин.

Особые указания

Контроль иммуносупрессии Данные о применении препарата без ингибиторов кальциневрина (циклоспорин или такролимус) ограничены. У пациентов, которые прекратили прием ингибиторов кальциневрина, отмечено увеличение риска развития острого отторжения трансплантата по сравнению с теми, кто продолжил прием указанных препаратов. В клинических исследованиях препарат Сертикан применяли в

комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии, или с такролимусом, базиликсимабом и глюкокортикостероидами. Применение препарата с иными иммуносупрессантами изучено недостаточно. Применение препарата у пациентов с высоким иммунологическим риском изучено недостаточно. Комбинированная терапия с индукцией тимоглобулином Следует соблюдать осторожность при индукции тимоглобулином (кроличий антитимоцитарный глобулин) и комбинированным режимом иммуносупрессии Сертикан/циклоспорин/глюкокортикостероид. В клиническом исследовании у подгруппы реципиентов сердца, получавших индукционную терапию кроличьим антитимоцитарным глобулином в комбинации с препаратом Сертикан, циклоспорином и глюкокортикостероидом отмечено увеличение частоты развития серьезных инфекций в первые три месяца после трансплантации. Отмечена также ассоциация данного явления с увеличением смертности у пациентов, которым перед проведением трансплантации требовалась госпитализация или устройство для вспомогательного кровообращения, предположительно в связи с тем, что данные пациенты более уязвимы при проведении интенсивной иммуносупрессии. Серьезные и оппортунистические инфекции Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты, в том числе препарат Сертикан, входят в группу риска развития инфекций, в особенности вызываемых оппортунистическими патогенами (бактериями, грибами, вирусами, простейшими). У пациентов, получавших терапию препаратом, получены сообщения о развитии инфекций и сепсиса с летальным исходом. К оппортунистическим инфекциям, к которым могут наиболее подвержены пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, относится полиомавирусная инфекция, с возможным развитием ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Эти инфекции, зачастую обусловленные общим комплексом иммуносупрессии, следует учитывать при дифференциальной диагностике в случае ухудшения функции пересаженной почки и при развитии неврологической симптоматики. В клинических исследованиях рекомендовали проведение профилактики развития пневмонии, вызванной Pneumocystis jiroveci (carini) и цитомегаловирусной инфекции после трансплантации, в особенности у пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций. Нарушение функции печени У пациентов с нарушением функции печени следует тщательно контролировать С0 концентрацию эверолимуса в цельной крови и корректировать его дозу. Взаимодействие с мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4 Не рекомендовано одновременное применение препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) и индукторами (например, рифампицин, рифабутин), за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой

терапии превышает потенциальный риск. Рекомендуется контролировать концентрацию эверолимуса в цельной крови при одновременном применении с индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4 и после их отмены. Лимфомы и другие новообразования У пациентов, получающих терапию иммуносупрессивными средствами, включая препарат Сертикан, повышен риск развития лимфом и других злокачественных заболеваний, особенно кожи. Абсолютный риск связан скорее с длительностью и интенсивностью иммуносупрессии, чем с применением конкретного препарата. Следует регулярно контролировать состояние пациентов для выявления кожных новообразований. Пациентам следует рекомендовать свести к минимуму воздействие ультрафиолетового излучения, солнечного света и использовать соответствующие солнцезащитные средства. Гиперлипидемия Одновременное применение препарата Сертикан с циклоспорином в форме микроэмульсии или такролимусом у пациентов после трансплантации ассоциировалось с повышением концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, которые требовали соответствующего лечения. Пациентов, получающих препарат Сертикан, следует наблюдать с целью выявления гиперлипидемии, при необходимости проводить лечение гиполипидемическими средствами и рекомендовать соответствующую диету. Необходимо оценить соотношение риск/польза для пациентов, у которых выявлена гиперлипидемия до начала терапии иммуносупрессивными средствами, включая препарат Сертикан. Также следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии препаратом Сертикан у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперлипидемией. Пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и/или фибраты, следует наблюдать на предмет возможного развития рабдомиолиза и других нежелательных эффектов, указанных в инструкции по применению вышеуказанных лекарственных средств. Ангионевротический отек Применение препарата Сертикан ассоциировалось с развитием ангионевротического отека. В подавляющем большинстве таких случаев пациенты одновременно получали ингибиторы АПФ. Нарушение функции почек, индуцированное эверолимусом и ингибиторами кальциневрина Применение препарата у реципиентов сердца или почки с полной дозой ингибитора кальциневрина приводит к увеличению риска развития нарушения функции почек. Во избежание развития нарушения функции почек препарат Сертикан следует применять со сниженной дозой ингибитора кальциневрина. При повышении концентрации креатинина сыворотки крови следует рассмотреть возможность коррекции режима иммуносупрессии, в особенности - уменьшение дозы ингибитора кальциневрина. В клиническом исследовании у реципиентов печени применение препарата Сертикан в сочетании со сниженной экспозицией такролимуса не приводило к ухудшению функции почек по сравнению со стандартной экспозицией такролимуса. У всех пациентов следует регулярно контролировать функцию почек. Следует соблюдать осторожность при применении

препарата одновременно с другими лекарственными средствами, которые могут ухудшать функцию почек. Протеинурия Применение препарата Сертикан одновременно с ингибиторами кальциневрина у пациентов после трансплантации ассоциировалось с усугублением протеинурии. У реципиентов почки с уже существующей протеинурией легкой степени, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию с ингибитором кальциневрина, зарегистрированы случаи усугубления протеинурии при замене ингибитора кальциневрина препаратом Сертикан. Явление было обратимо при отмене препарата и возобновлении терапии ингибитором кальциневрина. Риск развития протеинурии пропорционален концентрации эверолимуса в сыворотке крови. Безопасность и эффективность перехода с ингибитора кальциневрина на препарат Сертикан у данного контингента пациентов не установлена. У пациентов, получающих препарат Сертикан', следует контролировать степень протеинурии. Тромбоз сосудов трансплантированной почки Получены сообщения об увеличении риска развития артериального и венозного тромбоза трансплантированной почки, приводящего к потере трансплантата, преимущественно в первые 30 дней после трансплантации. Осложненное заживление ран Препарат Сертикан, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению посттрансплантационных осложнений, требующих хирургического вмешательства: расхождение краев раны, скопление экссудата, инфицирование раны. Лимфоцеле является наиболее распространенным из таких осложнений у реципиентов почки, к которому более склонны пациенты с избыточной массой тела. У пациентов после трансплантации сердца возможно развитие выпота в полость перикарда и плевры. У пациентов после трансплантации печени повышена частота развития послеоперационных грыж. Тромботические микроангиопатии Одновременное применение препарата Сертикан с ингибитором кальциневрина может увеличивать риск развития гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии, индуцированных ингибитором кальциневрина. Интерстициальная болезнь легких / неинфекционный пневмонит Существуют данные о развитии интерстициальной болезни лёгких (интрапаренхиматозного воспаления (пневмонита), а также фиброза неинфекционной этиологии, сопровождавшегося в некоторых случаях летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратами рапамицина и его производными, в т. ч. препаратом Сертикан. У пациентов с постоянно сохраняющейся клинической картиной пневмонии при неэффективности антибактериальной терапии и исключении инфекционных, неопластических и других, не связанных с применением лекарственных средств процессов, следует заподозрить интерстициальное поражение легких. Как правило, состояние разрешается самостоятельно после прекращения приема препарата Сертикан и/или при добавлении к терапии глюкокортикостероидов. Впервые выявленный сахарный

диабет На фоне применения препарата Сертикан повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета после трансплантации. В связи с вышесказанным следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови. Мужское бесплодие В литературе упоминались случаи развития обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших терапию препаратами ингибиторами m-TOR. Поскольку в доклинических исследованиях показано, что Эверолимус может ингибировать сперматогенез, следует учитывать риск развития мужского бесплодия при длительной терапии препаратом Сертикан.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Исследования влияния препарата Сертикан на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °C. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.