

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**СЕРТИКАН®**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛС-002281

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** СЕРТИКАН®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН):** эверолимус

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки диспергируемые

**СОСТАВ:**

1 таблетка диспергируемая содержит:

*действующее вещество* – эверолимус 0,10 мг или 0,25 мг;

*вспомогательные вещества:* бутилгидрокситолуол, лактозы моногидрат, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, лактоза безводная.

**ОПИСАНИЕ:**

Таблетки диспергируемые 0,1 мг: круглые плоскоцилиндрические от белого до желтоватого цвета таблетки со скошенными краями; допускается мраморность. На одной стороне нанесена гравировка «I», на другой – «NVR».

Таблетки диспергируемые 0,25 мг: круглые плоские от белого до желтоватого цвета таблетки со скошенными краями; допускается мраморность. На одной стороне нанесена гравировка «JO», на другой – «NVR».

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** иммунодепрессивное средство

**АТХ код:** L04AA18

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

***Фармакодинамика***

Эверолимус – ингибитор пролиферативного сигнала, препятствующий отторжению аллотрансплантата в моделях аллотрансплантации у грызунов и приматов. Эверолимус оказывает иммуносупрессивный эффект путем ингибирования антиген-активированной пролиферации Т-клеток и, таким образом, 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 G1 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-FKBP-12 связывается с FRAP. FRAP – ключевой регуляторный белок, который управляет клеточным метаболизмом, ростом и пролиферацией; нарушение функции FRAP, таким образом, объясняет остановку клеточного цикла, вызываемую эверолимусом. Механизм действия эверолимуса отличается от циклоспорина. В доклинических моделях аллотрансплантации показана более высокая эффективность комбинации эверолимуса с циклоспорином, чем при изолированном применении каждого из них.

Эффект эверолимуса не ограничивается влиянием на Т-клетки, он также ингибирует стимулируемую факторами роста пролиферацию как гемопоэтических, так и негемопоэтических клеток (например, гладкомышечных клеток сосудов). 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. В экспериментальных исследованиях показано ингибирование образования неоинтимы у крыс с аллотрансплантатом аорты.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) 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:*  $C_{max}$  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 ( $V_z/F$ ) у пациентов после трансплантации почки, получающих поддерживающую терапию, составляет  $342 \pm 107$  л.

#### *Метаболизм*

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. После приема внутрь в системном кровотоке определяются эверолимус и его шесть 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 ( $T_{max}$ ) составляет 1-2 часа. При применении в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 2 раза в день средняя  $C_{max}$  эверолимуса составляет  $11,1 \pm 4,6$  и  $20,3 \pm 8,0$  нг/мл, средняя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) –  $75 \pm 31$  и  $131 \pm 59$  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 ( $C_{min}$ ) составляет в среднем  $4,1 \pm 2,1$  и  $7,1 \pm 4,6$  нг/мл соответственно. Экспозиция эверолимуса остается стабильной в течение первого года после трансплантации.  $C_{min}$  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 ( $V_c/F$ ) составляет 110 л (межиндивидуальные колебания составляют 36%). Остаточная вариабельность концентрации в крови составляет 31%. Период полувыведения  $28 \pm 7$  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 двух 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 ( $0,49-1,92 \text{ м}^2$ ) и массы тела (11-77 кг). В равновесном состоянии клиренс составлял  $10,2 \pm 3,0 \text{ л/ч/м}^2$ , период полувыведения -  $30 \pm 11 \text{ ч}$ . Девятнадцать *de novo* пациентов после трансплантации почки в возрасте от 1 года до 16 лет получали препарат в форме диспергируемых таблеток в дозе  $0,8 \text{ мг/м}^2$  (максимально – 1,5 мг) 2 раза в сутки с циклоспином в форме микроэмульсии. У этих пациентов AUC эверолимуса составляла  $87 \pm 27 \text{ нг} \cdot \text{ч/мл}$ , что соответствовало таковой у взрослых, получающих 0,75 мг 2 раза в сутки. Базальная концентрация эверолимуса в равновесном состоянии ( $C_0$ , перед приемом очередной дозы) составляла  $4,4 \pm 1,7 \text{ нг/мл}$ .

### *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  $C_0$  эверолимуса и частотой подтвержденного биопсией острого отторжения и тромбоцитопении. У реципиентов печени связь между  $C_0$  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*

<b>Трансплантация почки</b>					
$C_0$ (нг/мл)	$\leq 3,4$	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Отсутствие отторжения	68%	81%	86%	81%	91%
Тромбоцитопения ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ )	10%	9%	7%	14%	17%
<b>Трансплантация сердца</b>					
$C_0$ (нг/мл)	$\leq 3,5$	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Отсутствие отторжения	65%	69%	80%	85%	85%
Тромбоцитопения ( $<75 \times 10^9/\text{л}$ )	5%	5%	6%	8%	9%
<b>Трансплантация печени</b>					
$C_0$ (нг/мл)	$\leq 3$		3-8		$\geq 8$
Отсутствие отторжения	88%		98%		92%
Тромбоцитопения ( $<75 \times 10^9/\text{л}$ )	35%		13%		18%
Нейтропения ( $<1,75 \times 10^9/\text{л}$ )	70%		31%		44%

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 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.

#### 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.

#### С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Нарушение функции печени.
- Одновременное применение с другими лекарственными средствами, оказывающими отрицательное влияние на функцию почек.
- Индукционная терапия тимоглобулином (кроличий антиtimoцитарный глобулин) и схема иммуносупрессии препарат Сертикан®/циклоспорин/глюкокортикостероиды.
- Одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производные алкалоидов спорыньи).
- Не рекомендовано одновременное применение с мощными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир и/или рифампицин, рифабутин).

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### ***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 Сертикан® и в течение 8 недель после окончания терапии.

### *Фертильность*

В литературных источниках сообщалось о развитии обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших терапию препаратами ингибиторами mTOR (см. раздел «*Особые указания*»).

В исследованиях у крыс не отмечено влияния на фертильность у самок.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

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 с трансплантатом 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  $\geq 65$ -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  $C_0$  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 диспергируемой таблетки.

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 вместе 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  $C_0 \geq 3,0$  нг/мл частота подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата почек, сердца и печени была ниже, чем при  $C_0 < 3,0$  нг/мл. Рекомендуемый верхний предел диапазона терапевтической концентрации эверолимуса составляет 8 нг/мл. Не изучена концентрация  $>12$  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 диспергируемых 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  $C_0 < 50$  нг/мл).

*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  $C_0$  концентрации циклоспорина у реципиентов почки, получающих препарат Сертикан®

	Месяц 1	Месяц 2-3	Месяц 4-5	Месяц 6-12
Целевой диапазон $C_0$ концентрации циклоспорина, нг/мл	100-200	75-150	50-100	25-50

Перед снижением дозы циклоспорина необходимо удостовериться, что равновесная  $C_0$

концентрация 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  $C_0 < 50$  нг/мл или  $C_2$  (концентрация в крови через 2 часа после приема очередной дозы)  $< 350$  нг/мл.

При индивидуальной непереносимости сниженной экспозиции циклоспорино следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан®.

*Коррекция режима дозирования циклоспорино в комбинированной терапии с препаратом Сертикан® у пациентов после трансплантации сердца*

У реципиентов сердца в поддерживающей фазе следует снижать дозу циклоспорино, исходя из переносимости, через месяц после трансплантации с целью улучшения функции почек. При прогрессировании нарушения функции почек или при уменьшении КК  $< 60$  мл/мин необходима коррекция режима терапии.

Коррекцию режима дозирования циклоспорино 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  $C_0$  концентрации циклоспорино у реципиентов сердца, получающих препарат Сертикан®

	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3-4	Месяц 5-6	Месяц 7-12
Целевой диапазон $C_0$ концентрации циклоспорино, нг/мл	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

Перед снижением дозы циклоспорино необходимо удостовериться, что равновесная  $C_0$  эверолимуса равна или выше 3 нг/мл.

Ограничены данные по применению препарата Сертикан® у реципиентов сердца в комбинации с циклоспорином при его  $C_0$  50-100 нг/мл после 12 месяцев терапии.

При индивидуальной непереносимости сниженной экспозиции циклоспорино 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 C<sub>0</sub> 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.

#### Прием с помощью шприца для перорального введения объемом 10 мл

Поместите диспергируемые таблетки в шприц. Максимальное количество препарата Сертикан®, из которого можно приготовить дисперсию с объемом воды 10 мл (шприц 10 мл), составляет 1,25 мг. Добавьте воды до отметки 5 мл. Подождите 90 секунд, слегка встряхивая шприц. После образования дисперсии введите содержимое шприца в рот пациента. Повторно наберите 5 мл воды, чтобы смыть со стенок оставшиеся частицы препарата, и введите содержимое в рот пациента. После вышеописанного следует выпить 10-100 мл воды.

#### Прием из пластмассовой чашки

Поместите диспергируемые таблетки препарата Сертикан® в пластмассовую чашку, содержащую приблизительно 25 мл воды. Максимальное количество препарата Сертикан®, из которого можно приготовить дисперсию с объемом воды 25 мл, составляет 1,5 мг. Оставьте чашку примерно на 2 минуты, чтобы позволить таблеткам раствориться; перед приемом следует перемешать содержимое, слегка покачивая чашку. Непосредственно после этого следует еще раз набрать 25 мл воды, ополоснув чашку, и полностью выпить содержимое.

#### Введение через назогастральный зонд

Поместите диспергируемые таблетки препарата Сертикан® в небольшой пластмассовый медицинский мерный стаканчик, содержащий 10 мл воды. Подождите 90 секунд, слегка покачивая. Наберите дисперсию в шприц и медленно (в течение 40 секунд) введите через назогастральный зонд. Ополосните стакан (и шприц) 3 раза, набирая по 5 мл воды, и введите через зонд. После этого промойте зонд 10 мл воды. После введения препарата Сертикан® назогастральный зонд следует зажать минимум на 30 мин.

В случае, если микроэмульсию циклоспорина также вводят через назогастральный зонд, это необходимо производить до введения препарата Сертикан®. Не следует смешивать эти два препарата.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ). Для НЛР, выявленных путем спонтанных сообщений и опубликованных в литературных источниках в ходе пострегистрационного наблюдения, указано «частота неизвестна», т.к. достоверно определить частоту их развития не представляется возможным.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто - инфекции (бактериальные, вирусные и грибковые), инфекции нижних дыхательных путей (в т. ч. пневмония)<sup>1</sup>, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей<sup>2</sup>; 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 перикарда<sup>3</sup>, часто – тахикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:* очень часто – артериальная гипертензия, венозный тромбоз;

часто - носовое кровотечение, лимфоцеле<sup>4</sup>, тромбоз сосудов трансплантированной почки; частота неизвестна – лейкоцитокластический васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – выпот в полость плевры<sup>1</sup>, кашель<sup>1</sup>, одышка<sup>1</sup>; нечасто – интерстициальная болезнь легких<sup>5</sup>, 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 отек<sup>6</sup>, кожная сыпь, частота неизвестна - эритродермия.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – миалгия, артралгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – протеинурия<sup>2</sup>, некроз почечных канальцев<sup>7</sup>.

*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 печени<sup>4,8</sup> (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)).

Ссылки:

1 - встречается часто при трансплантации почек и печени

2 - встречается часто при трансплантации сердца и печени

3 - встречается часто при трансплантации сердца

4 - встречается часто при трансплантации почек и сердца

5 - 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

6 - в основном у пациентов, получающих лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

7 - встречается часто при трансплантации почек

8 – 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 побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

#### **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 ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  эверолимуса почти в 4 раза,

а АUC – 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/ P-гликопротеина)*

Биодоступность эверолимуса значительно увеличивалась при одновременном применении циклоспорина. В исследовании однократной дозы у здоровых добровольцев циклоспорин в виде микроэмульсии увеличивал АUC эверолимуса на 168% (46-365%) и  $C_{max}$  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  $C_{max}$  эверолимуса в 2 раза, и АUC в 4,5 раз.

*Верапамил (ингибитор изофермента CYP3A4)*

После приема многократных доз верапамила с последующей однократной дозой препарата Сертикан® у здоровых добровольцев  $C_{max}$  эверолимуса возрастала в 2,3 раза, а АUC – 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  $C_{min}$  последнего увеличивалась со средним геометрическим отношением (эверолимус к плацебо) в 1,47 раз.

*Аторвастатин (субстрат изофермента CYP3A4) и правастатин (субстрат P-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 CYP3A4)*

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 пяти дней, а также 4 мг мидазолама однократно с последней дозой эверолимуса.  $C_{max}$  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 P-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 P-гликопротеина*

Ингибиторы P-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 P450 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 циклоспирином 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 антиtimoцитарный глобулин) и комбинированным режимом иммуносупрессии Сертикан®/циклоспорин/глюкокортикостероид. В клиническом исследовании у подгруппы реципиентов сердца, получавших индукционную терапию кроличьим антиtimoцитарным глобулином в комбинации с препаратом Сертикан®, циклоспирином 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<sup>®</sup>, 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 C<sub>0</sub> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>. Также следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии препаратом Сертикан<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 легких (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 ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

Исследования влияния препарата Сертикан® на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки диспергируемые 0,1 мг: по 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки диспергируемые 0,25 мг: по 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

*Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:*

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)