Сертикан



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эверолимус

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки диспергируемые от белого до желтоватого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенными краями; допускается мраморность; на одной стороне нанесена гравировка "I", на другой - "NVR".

	1 таб.
эверолимус	100 мкг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 10 мкг, лактозы моногидрат - 890 мкг, гипромеллоза - 4 мг, магния стеарат - 500 мкг, кремния диоксид коллоидный безводный - 3 мг, кросповидон - 20 мг, лактоза безводная - 71.5 мг.

10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Таблетки диспергируемые от белого до желтоватого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями; допускается мраморность; на одной стороне нанесена гравировка "JO", на другой - "NVR".

	1 таб.
эверолимус	250 мкг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 25 мкг, лактозы моногидрат - 2.225 мг, гипромеллоза - 10 мг, магния стеарат - 1.25 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 7.5 мг, кросповидон - 50 мг, лактоза безводная - 178.75 мг.

10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Таблетки от белого до желтоватого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенными краями; допускается мраморность; на одной стороне нанесена гравировка "C", на другой - "NVR".

	1 таб.
эверолимус	250 мкг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 25 мкг, лактозы моногидрат - 2.225 мг, гипромеллоза - 10 мг, магния стеарат - 400 мкг, кросповидон - 16 мг, лактоза безводная - 51.1 мг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Таблетки от белого до желтоватого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенными краями; допускается мраморность; на одной стороне нанесена гравировка "CH", на другой - "NVR".

	1 таб.
эверолимус	500 мкг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 50 мкг, лактозы моногидрат - 4.45 мг, гипромеллоза - 20 мг, магния стеарат - 625 мкг, кросповидон - 25 мг, лактоза безводная - 74.375 мг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Таблетки от белого до желтоватого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенными краями; допускается мраморность; на одной стороне нанесена гравировка "CL", на другой - "NVR".

	1 таб.
эверолимус	750 мкг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 72.5 мкг, лактозы моногидрат - 6.675 мг, гипромеллоза - 30 мг, магния стеарат - 938 мкг, кросповидон - 37.5 мг, лактоза безводная - 111.562 мг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

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

	1 таб.
эверолимус	1 мг

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

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иммунодепрессивный препарат. Активное вещество препарата Сертикан - эверолимус - является ингибитором пролиферативного сигнала. Эверолимус оказывает иммуносупрессивный эффект за счет ингибирования антиген-активированной пролиферации Т-клеток и, соответственно, клональной экспансии, вызываемой специфическими интерлейкинами Т-клеток, например, интерлейкином-2 и интерлейкином-15. Эверолимус ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который в норме приводит к клеточной пролиферации, запускаемой связыванием этих факторов роста Т-клеток с соответствующими рецепторами. Блокада этого сигнала эверолимусом приводит к остановке деления клеток на стадии G_1 клеточного цикла.

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

Эффект эверолимуса не ограничивается влиянием на Т-клетки. Он ингибирует стимулируемую факторами роста пролиферацию как гемопоэтических, так и негемопоэтических клеток (например, гладкомышечных клеток). Стимулируемая фактором роста пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, которая запускается при повреждении эндотелиальных клеток и приводит к образованию неоинтимы, играет ключевую роль в патогенезе хронического отторжения.

В экспериментальных исследованиях показано ингибирование образования неоинтимы у крыс с аллотрансплантатом аорты.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь C_{max} достигается через 1-2 ч. У пациентов после пересадки концентрация эверолимуса в крови пропорциональна дозе в диапазоне доз от 0.25 мг до 15 мг. На основании показателя AUC относительная биодоступность диспергируемых таблеток по сравнению с таблетками составляет 0.90 (90% CI 0.76-1.07).

При приеме препарата с очень жирной пищей C_{max} и AUC эверолимуса уменьшались на 60% и на 16% соответственно. Чтобы свести вариабельность к минимуму, Сертикан следует принимать или одновременно с пищей, или без нее.

Распределение

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

Метаболизм

Эверолимус является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина. Основными путями метаболизма, выявленными у человека, были моногидроксилирование и O-деалкилирование. Два основных метаболита образуются путем гидролиза циклического лактона. Ни один из них не имеет существенной иммуносупрессивной активности. В системном кровотоке находится в основном эверолимус.

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 с мочой. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале.

Фармакокинетика в равновесном состоянии

Фармакокинетика у пациентов с почечным и сердечным трансплантатом, получающих эверолимус 2 раза/сут одновременно с циклоспорином в форме микроэмульсии, была сопоставима. Равновесное состояние достигалось на 4-й день с кумуляцией в крови в концентрациях, которые в 2-3 раза превышали концентрации в крови после применения первой дозы. После приема препарата T_{max} составляет 1-2 ч. При приеме препарата в дозах 0.75 мг и 1.5 мг 2 раза/сут средние значения C_{max} составляют 11.1±4.6 нг/мл и 20.3±8.0 нг/мл, средние значения AUC - 75±31 нг х ч/мл и 131±59 нг х ч/мл, соответственно. При приеме препарата в дозах 0.75 мг и 1.5 мг 2 раза/сут C_0 эверолимуса в крови составляют в среднем 4.1±2.1 нг/м или 7.1±4.6 нг/мл, соответственно (C_0 - базальная концентрация, определяемая утром до приема очередной дозы). Экспозиция эверолимуса остается стабильной все время в течение первого года после трансплантации. C_0 в высокой степени коррелировала с AUC с коэффициентом корреляции, колеблющимся между 0.86 и 0.94. На основании анализа фармакокинетики у пациентов после трансплантации общий клиренс составляет 8.8 л/ч (разброс - 27%), центральный V_d составляет 110 л (разброс - 36%). $T_{1/2}$ составляет 28±7 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У 8 пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) AUC эверолимуса увеличивалась приблизительно в 2 раза по сравнению с таковыми у 8 здоровых добровольцев. Показатель AUC положительно коррелировал с концентрацией сывороточного билирубина и увеличением протромбинового времени и отрицательно коррелировал с концентрацией сывороточного альбумина. Если концентрация билирубина составляла > 34 мкмоль/л, протромбиновое время было >1.3 INR (пролонгация > 4 сек) и/или концентрация альбумина составляла < 35 г/л, то наблюдалась тенденция к увеличению показателя AUC у пациентов с умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Воздействие тяжелой печеночной недостаточности (класс C по шкале Чайлд-Пью) на AUC не изучено, но, вероятно, оно такое же или более выраженное, чем воздействие умеренной печеночной недостаточности.

Посттрансплантационная почечная недостаточность (клиренс креатинина 11-107 мл/мин) не влияла на фармакокинетические параметры эверолимуса.

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

19 пациентов после пересадки почки в возрасте от 1 года до 16 лет получали Сертикан в форме таблеток диспергируемых в дозе 0.8 мг/$м^2$ (максимально - 1.5 мг) 2 раза/сут с циклоспорином в форме микроэмульсии. У этих пациентов AUC эверолимуса составляла 87±27 нг х ч/мл, которая соответствовала таковой у взрослых, получающих 0.75 мг 2 раза/сут. В равновесном состоянии базальная концентрация составляла 4.4±1.7 нг/мл.

У взрослых пациентов в возрасте от 16 до 70 лет наблюдалось снижение клиренса эверолимуса на 0.33% в год. Коррекции дозы не требуется.

На основании анализа фармакокинетики популяции общий клиренс был выше у пациентов негроидной расы, в среднем на 20%.

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

Трансплантация почки					
C_0 (нг/мл)	≤3.4	3.5-4.5	4.6-5.7	5.8-7.7	7.8-15
Отсутствие отторжения	68%	81%	86%	81%	91%
Тромбоцитопения (<100x10^9/л)	10%	9%	7%	14%	17%
Трансплантация сердца					
C_0 (нг/мл)	≤3,5	3.6-5.3	5.4-7.3	7.4-10.2	10.3-21.8
Отсутствие отторжения	65%	69%	80%	85%	85%
Тромбоцитопения (<75x10^9/л)	5%	5%	6%	8%	9%

Показания к применению:

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

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь.

Рекомендуемая начальная доза препарата для **взрослых** пациентов с почечными и сердечными трансплантатами составляет по 0.75 мг 2 раза/сут. Препарат следует начать применять как можно скорее после трансплантации. Суточную дозу Сертикана всегда разделяют на 2 приема; препарат принимают или всегда вместе с пищей, или всегда без нее. Сертикан принимают в одно и то же время с циклоспорином в форме микроэмульсии. Может потребоваться коррекция режима дозирования Сертикана с учетом достигнутых концентраций в плазме крови, переносимости, индивидуального ответа на лечение, изменений сопутствующей медикаментозной терапии и клинической ситуации. Коррекцию режима дозирования можно проводить с интервалами 4-5 дней.

Частота случаев развития острого отторжения, подтвержденного биопсией, была выше у представителей негроидной расы по сравнению с остальными. Согласно имеющейся ограниченной информации представителям негроидной расы может потребоваться более высокая доза Сертикана для достижения такого же эффекта, как у остальных пациентов, получающих препарат в рекомендуемых для взрослых дозах. Имеющихся в настоящее время данных по эффективности и безопасности недостаточно для предоставления специфических рекомендаций по использованию эверолимуса у представителей негроидной расы.

Клинический опыт применения Сертикана 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.

У **пациентов с нарушениями функции почек** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с печеночной недостаточностью** следует тщательно мониторировать базальную концентрацию эверолимуса в цельной крови. У **пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класс А или В по шкале Чайлд-Пью)** дозу Сертикана следует уменьшить приблизительно в 2 раза по сравнению со средней дозой в тех случаях, когда имеется сочетание двух показателей из перечисленных ниже: билирубин >34 мкмоль/л (> 2 мг/дл), альбумин <35 г/л (<3.5 г/дл), протромбиновое время >1.3 МНО (пролонгация >4 сек). Дальнейшее титрование дозы проводят, основываясь на данных терапевтического мониторинга. У **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью)** эверолимус не изучался.

Терапевтический мониторинг

Рекомендуется регулярный мониторинг терапевтической концентрации эверолимуса в цельной крови. На основании

анализа экспозиция-эффективность и экспозиция-безопасность было выяснено, что у пациентов с C_0>3 нг/мл частота подтвержденного биопсией острого отторжения как почки, так и сердца, была ниже, чем у пациентов с C_0<3 нг/мл. Рекомендуемый верхний предел диапазона терапевтической концентрации эверолимуса составляет 8 нг/мл. Концентрации выше 12 нг/мл не изучались. Концентрации эверолимуса определяли методом хроматографии.

Особенно важно контролировать концентрации эверолимуса в крови у пациентов с печеночной недостаточностью в период одновременного применения сильных индукторов и ингибиторов CYP3A4, при переходе на другую лекарственную форму и/или если доза циклоспорина значительно снижена. Концентрации эверолимуса в крови при применении таблеток диспергируемых могут быть несколько ниже, чем при применении обычных таблеток. Предпочтительно проводить коррекцию режима дозирования Сертикана, основываясь на значениях C_0 эверолимуса, определяемых более чем через 4-5 дней после предыдущего изменения дозы. Поскольку циклоспорин взаимодействует с эверолимусом, возможно снижение концентрации последнего, если концентрация циклоспорина существенно снижается (C_0<50 нг/мл).

Рекомендации по режиму дозирования циклоспорина при комбинированной терапии с сертиканом у пациентов после трансплантации почки

Сертикан не следует применять длительно с циклоспорином в полной дозе. Снижение дозы циклоспорина у пациентов после почечной трансплантации, получавших Сертикан, приводило к улучшению функции почек. Снижение дозы циклоспорина следует начинать через 1 месяц после трансплантации. На основании данных, полученных в ходе клинического исследования, рекомендуемые диапазоны концентраций циклоспорина (концентрацию циклоспорина в крови определяли через 2 ч после приема дозы) определены в протоколе этого исследования следующим образом: 0-4 неделя - 1000-1400 нг/мл; 5-8 неделя - 700-900 нг/мл; 9-12 неделя - 550-650 нг/мл; 13-52 неделя - 350-450 нг/мл. В этом исследовании значения базальных концентраций (C_0) циклоспорина составляли (нг/мл): месяц 1 - 239±114; месяц 3 -131±85; месяц 6 - 82±60; месяц 12 - 61±28.

Очень важно, чтобы в раннем периоде после трансплантации концентрации эверолимуса и циклоспорина не уменьшались ниже терапевтического диапазона, с целью минимизации риска отсутствия эффекта.

До снижения дозы циклоспорина следует удостовериться, что значение равновесной C_0 эверолимуса составляет >3 нг/мл.

Существуют ограниченные данные относительно дозирования Сертикана при концентрациях циклоспорина C_0<50 нг/мл или C_2<350 нг/мл в поддерживающей фазе. Если пациент не переносит снижение дозы циклоспорина, то следует пересмотреть последующее использование Сертикана.

Рекомендации по режиму дозирования циклоспорина при комбинированной терапии с сертиканом у пациентов после трансплантации сердца

Для пациентов после трансплантации сердца в поддерживающей фазе следует снижать дозу циклоспорина с целью улучшения функции почек. При прогрессировании нарушения функции почек или в том случае, если расчетное значение клиренса креатинина составляет <60 мл/мин, необходима коррекция режима терапии на основании данных ,полученных в ходе клинических исследований. В исследованиях Сертиан назначался в сочетании со сниженными дозами циклоспорина и значения базальной концентрации (C_0) циклоспорина составляли: в 1-й месяц - 200-350 нг/мл, во 2-й месяц - 150-250 нг/мл, в 3-4-й месяцы - 100-200 нг/мл, в 5-6-й месяцы - 75-150 нг/мл, в 7-12-й месяцы - 50-100 нг/мл. До снижения дозы циклоспорина следует удостовериться, что значение равновесной C_0 эверолимуса составляет >3 нг/мл.

При пересадке сердца имеются ограниченные данные относительно дозирования Сертикана при C_0 циклоспорина 50-100 нг/мг - после 12 месяцев.

Инструкции по применению препарата

Таблетки следует принимать целиком, не дробить перед использованием; запивать стаканом воды.

Пациентам, которые не могут глотать таблетки, назначают Сертикан в форме таблеток диспергируемых, из которых готовят дисперсию (мелкие твердые частицы в воде).

При приеме диспергируемых таблеток можно использовать пероральный шприц. Для этого следует поместить диспергируемые таблетки в шприц. Максимальное количество Сертикана, из которого можно приготовить дисперсию с объемом воды 10 мл (шприц 10 мл), составляет 1.25 мг. Далее следует добавить воды до отметки 5 мл, подождать 90 сек, при этом слегка встряхивая шприц. После образования дисперсии вводят содержимое шприца прямо в рот. Затем следует ополоснутье шприц, набрав 5 мл воды, и ввести одержимое в рот. После этого следует выпить 10-100 мл воды.

При приеме диспергируемых таблеток можно использовать пластмассовую чашку. Для этого следует поместить диспергируемые таблетки Сертикана в пластмассовую чашку, в которой находится приблизительно 25 мл воды. Максимальное количество Сертикана, из которого можно приготовить дисперсию с объемом воды 25 мл, составляет 1.5 мг. Далее следует оставить чашку примерно на 2 мин, чтобы образовалась дисперсия; перед употреблением взболтать содержимое чашки, чтобы позволить таблеткам раствориться. Затем следует сразу ополоснуть чашку, добавив 25 мл воды, и полностью выпить содержимое.

При приеме диспергируемых таблеток можно использовать назо-гастральный зонд. Для этого следует поместить диспергируемые таблетки Сертикана в небольшой пластмассовый медицинский стакан, содержащий 10 мл воды.

Подождать 90 сек, слегка вращая стакан. Затем следует наберать дисперсию в шприц и медленно (в течение 40 сек) ввести через носо-желудочный зонд. Затем следует ополоснуть стакан (и шприц) 3 раза, набирая по 5 мл воды, и ввести через зонд. После этого следует промыть зонд 10 мл воды. После введения Сертикана носо-желудочный зонд следует зажать минимум на 30 мин.

Если циклоспорин в форме микроэмульсии также вводят через носо-желудочный зонд, это необходимо производить до введения Сертикана. Не следует смешивать эти два препарата.

Побочное действие:

Данные о частоте нежелательных реакций были получены в ходе трех клинических исследований (объединенные данные от 1199 пациентов). В этих трех рандомизированных, двойных слепых, контролируемых, мультицентровых клинических исследованиях (2 исследования у пациентов с трансплантацией почки de novo и 1 исследование у пациентов с трансплантацией сердца de novo), в которых Сертикан применяли в дозе 1.5 мг/сут или 3 мг/сут в течение, по крайней мере, 12 мес в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Также данные о частоте возникновения нежелательных реакций получены в двух открытых исследованиях, в которых изучали эффективность и безопасность применения Сертикана в дозе 1.5 мг/сут и 3 мг/сут в комбинации с циклоспорином в сниженной дозе у пациентов с пересадкой почки de novo.

Для определения частоты нежелательных реакций использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); иногда (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Ниже перечислены нежелательные реакции, возможно или вероятно имеющие связь с применением Сертикана, которые были зарегистрированы в клинических исследованиях III фазы (трансплантация почки или сердца).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень часто - лейкопения[1]; часто - тромбоцитопения[1], анемия[1], коагулопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром; иногда - гемолиз.

Со стороны эндокринной системы: иногда - гипогонадизм у мужчин (снижение уровня тестостерона, повышение уровня ЛГ).

Со стороны обмена веществ: очень часто - гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; часто - гипертриглицеридемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - перикардиальный выпот[2]; часто - повышение АД, лимфоцеле[3], венозный тромбоз.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - плевральный выпот[2]*;* часто - пневмония; иногда - пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боли в животе, диарея, тошнота, рвота; иногда - гепатит, нарушения функции печени, желтуха, повышение АЛТ, АСТ , ГГТ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - ангионевротический отек[4], акне, осложнения со стороны хирургической раны; иногда - сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда - миалгия.

Со стороны мочевыделительнойсистемы: часто - инфекции мочевых путей; иногда - некроз почечных канальцев, пиелонефрит.

Прочие: часто - отек, боль, вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, сепсис; иногда - раневая инфекция.

1 - был установлен дозозависимый эффект или данное явление наблюдалось значительно чаще у пациентов, получавших препарат в дозе 3 мг/сут.

2 - при трансплантации сердца.

3 - при трансплантации почки.

4 - преимущественно у пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых пациентов наблюдали не менее одного года, лимфома или лимфопролиферативное заболевание развивались у 1.4% пациентов, получающих Сертикан (1.5 мг или 3 мг/сут) в комбинации с другими иммунодепрессантами. Злокачественные новообразования кожи были зарегистрированы у 1.3% пациентов, другие типы малигнизации - у 1.2% пациентов.

Возникновение этих нежелательных явлений может зависеть от степени и продолжительности иммуносупрессивной терапии. В основных исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке наблюдалось более часто у пациентов, получающих Сертикан в комбинации с полной дозой циклоспорина в форме микроэмульсии, чем у

пациентов контрольной группы. Общая частота нежелательных явлений была ниже при назначении уменьшенной дозы циклоспорина в форме микроэмульсии.

Профиль безопасности Сертикана в исследованиях при применении препарата вместе со сниженной дозой циклоспорина был таким же, как в 3 основных исследованиях, где назначалась стандартная доза циклоспорина. Однако при применении Сертикана вместе со сниженной дозой циклоспорина реже отмечалось повышение концентрации креатинина в плазме крови и наблюдались более низкое среднее значение и медиана концентрации креатинина в плазме, чем в других исследованиях III фазы.

При применении m-TOR-ингибиторов, включая Серикан, редко отмечалось поражение паренхимы легких, например, воспаление паренхимы легких (пневмониты) и/или фиброз легких неинфекционной этиологии, в единичных случаях с летальным исходом. В большинстве случаев после отмены терапии Сертиканом и/или назначения ГКС отмечалось исчезновение данных нежелательных реакций.

Передозировка:

В экспериментальных исследованиях было показано, что эверолимус обладает низким потенциалом острой токсичности. После приема внутрь препарата в дозе 2000 мг/кг однократно 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 проглатывания 1.5 мг эверолимуса ребенком в возрасте 2 лет, при этом нежелательных явлений не наблюдалось. При однократном приеме внутрь в дозах до 25 мг у пациентов после трансплантации отмечалась приемлемая переносимость препарата. Во всех случаях передозировки следует начать проведение общих поддерживающих мероприятий.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные по применению Сертикана при беременности отсутствуют.

В *экспериментальных исследованиях* показано наличие токсического влияния на репродуктивность, включая эмбриотоксичность и фетотоксичность. Неизвестно, существует ли потенциальный риск для человека. Не следует применять Сертикан при беременности за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Сертиканом и в течение 8 недель после окончания терапии.

Неизвестно, выделяется ли эверолимус с грудным молоком у человека.

В *экспериментальных исследованиях* было показано, что эверолимус и/или его метаболиты быстро проникали в молоко лактирующих крыс. Поэтому женщинам, получающим Сертикан, не следует кормить грудью.

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 P-гликопротеина. Следовательно, на абсорбцию и последующую элиминацию системно абсорбировавшегося эверолимуса могут оказывать влияние препараты, взаимодействующие с CYP3A4 и/или P-гликопротеином. Сочетанное применение Сертикана с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4 не рекомендуется. Ингибиторы P-гликопротеина могут снизить высвобождение эверолимуса из кишечных клеток и повысить концентрацию эверолимуса в сыворотке. In vitro эверолимус являлся конкурентным ингибитором CYP3A4 и CYP2D6, потенциально увеличивающим концентрации в плазме препаратов, выводящихся при участии этих ферментов. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении Сертикана с субстратами CYP3A4 и CYP2D6, имеющими узкий терапевтический индекс. Все исследования взаимодействия in vivo проводились без одновременного применения циклоспорина.

Биодоступность эверолимуса значительно увеличивалась при одновременном применении циклоспорина (ингибитор CYP3A4/P-гликопротеина). В исследовании однократной дозы у здоровых добровольцев циклоспорин в виде микроэмульсии (Сандиммун Неорал) увеличивал AUC эверолимуса на 168% (от 46% до 365%) и C_{max} - на 82% (от 25% до 158%) по сравнению с применением только одного эверолимуса. При изменении дозы циклоспорина может потребоваться коррекция режима дозирования эверолимуса.

Клиническая значимость влияния Сертикана на фармакокинетику циклоспорина минимальна у пациентов с пересадкой почки и сердца, получающих циклоспорин в форме микроэмульсии.

У здоровых добровольцев, получавших предшествующую терапию многократными дозами рифампицина (индуктор CYP3A4), при последующем применении Сертикана в однократной дозе наблюдалось почти 3-кратное повышение

клиренса эверолимуса и уменьшение C_{max} на 58% и AUC - на 63%. Комбинированное применение Сертикана с рифампицином не рекомендуется.

Прием однократной дозы Сертикана с аторвастатином (субстрат CYP3A4) или правастатином (субстрат P-гликопротеина) здоровыми добровольцами клинически значимо не влиял на фармакокинетику аторвастатина, правастатина и эверолимуса, так же как и на общую биореактивность ГМГ-КоА-редуктазы в плазме. Однако эти результаты не могут быть экстраполированы на другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-Ко А-редуктазы, следует мониторировать на предмет развития рабдомиолиза и других нежелательных явлений в соответствии с инструкциями по применению вышеуказанных средств.

Умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина могут повышать концентрацию эверолимуса в крови (например, противогрибковые средства: флуконазол; антибиотики группы макролидов /эритромицин/; блокаторы кальциевых каналов /верапамил, никардипин, дилтиазем/; ингибиторы протеазы /нелфинавир, индинавир, ампренавир/).

Индукторы CYP3A4 могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, зверобой продырявленный, противосудорожные средства /карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин/; препараты для лечения ВИЧ /эфавиренз, невирапин/).

Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность цитохрома P450 и P-гликопротеина, поэтому следует избегать их употребления на фоне применения Сертикана.

Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации; на фоне лечения Сертиканом вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать использования живых вакцин.

Особые указания и меры предосторожности:

Сертикан не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Эверолимус не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Рекомендуется тщательно мониторировать концентрацию эверолимуса в плазме крови у пациентов с нарушениями функции печени.

Всем пациентам рекомендуется регулярный контроль функции почек. При повышении концентрации креатинина в сыворотке следует рассмотреть вопрос о коррекции режима иммуносупрессивной терапии, в частности об уменьшении дозы циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении других лекарственных средств, оказывающих отрицательное влияние на функцию почек.

Лечение Сертиканом должны начинать и проводить только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов, и у которых имеется возможность мониторинга концентрации эверолимуса в цельной крови.

В клинических исследованиях Сертикан применяли одновременно с циклоспорином в форме микроэмульсии, базиликсимабом и глюкокортикостероидами. Применение Сертикана в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами недостаточно изучено. Применение Сертикана у пациентов с высоким иммунологическим риском недостаточно изучено.

Не рекомендуется совместное применение Сертикана с сильными ингибиторами 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 концентрации эверолимуса в цельной крови при одновременном применении с индукторами или ингибиторами CYP3A4 и после их отмены.

У пациентов, получающих терапию иммуносупрессивными средствами, включая Сертикан, повышается риск развития лимфом и других злокачественных заболеваний, особенно кожи. Абсолютный риск связан скорее с длительностью и интенсивностью иммуносупрессии, чем с использованием конкретного препарата. Следует регулярно контролировать состояние пациентов для выявления кожных новообразований, рекомендовать сведение к минимуму воздействие ультрафиолетового излучения, солнечного света и использовать соответствующие солнцезащитные средства.

Гипериммуносупрессия, в т.ч. и при использовании схем терапии на основе Сертикана предрасполагает к развитию инфекций, особенно вызываемых оппортунистическими патогенами. Имеются сообщения о развитии фатальных инфекций и сепсиса при применении Сертикана.

В клинических исследованиях Сертикана проводили профилактику развития пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, на протяжении 12 мес после трансплантации.

Профилактику развития цитомегаловирусной инфекции рекомендовали в течение 3 мес после трансплантации, особенно у пациентов с повышенным риском развития этой инфекции.

Совместное применение Сертикана с циклоспорином в форме микроэмульсии у пациентов после трансплантации связывали с повышением содержания в сыворотке холестирина и триглицеридов, что может потребовать соответствующего лечения. Пациентов, получающих Сертикан, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии и при необходимости проводить лечение гиполипидемическими средствами и назначать соответствующую корригирующую диету. Необходимо оценить соотношение риск/польза для пациентов, у которых выявлена гиперлипидемия до начала терапии иммуносупрессивными средствами, включая Сертикан. Также следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии Сертиканом у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперлипидемией.

Пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и/или фибраты, следует наблюдать на предмет развития нежелательных явлений, вызванных вышеуказанными лекарственными средствами.

Использование в педиатрии

Данных по применению Сертикана у детей и подростков недостаточно для того, чтобы рекомендовать использование препарата у данной категории пациентов. Однако имеются ограниченные данные о применении Сертикана в педиатрии при трансплантации почки.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния Сертикана на способность к вождению автотранспорта и вождению механизмами не проводились.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с нарушениями функции почек** коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

У **пациентов с печеночной недостаточностью** следует тщательно мониторировать базальную концентрацию эверолимуса в цельной крови. У **пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класс А или В по шкале Чайлд-Пью)** дозу Сертикана следует уменьшить приблизительно в 2 раза по сравнению со средней дозой в тех случаях, когда имеется сочетание двух показателей из перечисленных ниже: билирубин >34 мкмоль/л (> 2 мг/дл), альбумин <35 г/л (<3.5 г/дл), протромбиновое время >1.3 INR (пролонгация >4 сек). Дальнейшее титрование дозы проводят, основываясь на данных терапевтического мониторинга. У **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью)** эверолимус не изучался.

Применение в пожилом возрасте

Клинический опыт применения Сертикана 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.

Применение в детском возрасте

Данных по применению Сертикана у детей и подростков недостаточно для того, чтобы рекомендовать использование препарата у данной категории пациентов. Однако имеются ограниченные данные о применении Сертикана в педиатрии при трансплантации почки.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от влаги и света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Sertikan