

**ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению препарата**

**СЕРТИКАН  
(CERTICAN®)**

**Состав**

*Действующее вещество:* эверолимус; 1 таблетка содержит 0,25 мг или 0,75 мг эверолимуса;

*Вспомогательные вещества:* бутилгидрокситолуол (Е 321), магния стеарат, лактоза, гипромеллоза, кросповидон, лактоза безводная.

**Лекарственная форма**

Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа**

Селективные иммуносупрессанты. Код АТС L04A A18.

**Клинические характеристики****Показания*****Трансплантация почек и сердца***

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых пациентов с низким и умеренным иммунологическим риском после аллогенной трансплантации почки или сердца. Сертикан следует применять в комбинации с микроэмульсией циклоспорина и кортикостероидами.

***Трансплантация печени***

Профилактика отторжения трансплантата у пациентов после трансплантации печени. Сертикан следует применять в комбинации с такролимусом и кортикостероидами.

**Противопоказания**

Сертикан противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к эверолимусу, сиролимусу или к любому из вспомогательных веществ.

**Способ применения и дозы**

Лечение Сертиканом должен назначать и проводить только врач, имеющий опыт иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов, у которого имеется возможность определения уровней эверолимуса в цельной крови.

*Взрослые.* Начальную дозу препарата 0,75 мг 2 раза в день, рекомендованную пациентам, перенесшим трансплантацию почки или сердца, необходимо назначить как можно скорее после трансплантации. Доза 1,0 мг 2 раза в день рекомендована в качестве начальной при трансплантации печени через 4 недели после трансплантации. Суточную дозу Сертикана следует назначать перорально, распределив на 2 приема (2 раза в сутки). Сертикан следует принимать всегда либо с пищей, либо между приемами пищи, в одно и то же время, с циклоспорином в виде микроэмульсии или с такролимусом (см. «Мониторинг терапевтических концентраций»).

Сертикан предназначен только для перорального применения. Таблетки Сертикана проглатывают целиком, запивая 1 стаканом воды. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, имеются также диспергируемые таблетки.

Для пациентов, получающих Сертикан, может потребоваться коррекция дозы, зависящая от достигнутых уровней эверолимуса в крови, переносимости, индивидуальной ответной реакции, изменения в сопутствующем лечении и клинической картине. Коррекцию дозы можно проводить с интервалами 4-5 дней (см. «Мониторинг терапевтических концентраций»).

Чернокожие пациенты. Частота подтвержденных биопсией случаев острого отторжения трансплантата была значительно выше у чернокожих пациентов, чем у нечернокожих. Ограниченная информация указывает на то, что чернокожим пациентам может потребоваться более высокая доза Сертикана для достижения такой же эффективности, как у нечернокожих пациентов при применении рекомендуемой для взрослых дозы. Данные об эффективности и безопасности препарата ограничены, чтобы дать определенные рекомендации по лечению эверолимусом чернокожих пациентов.

Применение у детей и подростков. Нет адекватных данных о применении Сертикана для лечения детей и подростков, чтобы подтвердить целесообразность назначения препарата в этой возрастной группе. Существует ограниченная информация о пересадке почки у педиатрических пациентов.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Клинический опыт применения препарата пациентам старше 65 лет ограничен. Однако нет очевидных различий в фармакокинетике эверолимуса у пациентов 65-70 лет и старше по сравнению с фармакокинетикой у пациентов более молодого возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью. Модификация дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов с нарушением функции печени необходимо тщательно контролировать минимальные уровни эверолимуса в цельной крови (C<sub>0</sub>). Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по Child-Pugh) дозу необходимо уменьшить приблизительно до 2/3 от нормальной дозы. Для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Child-Pugh) дозу необходимо уменьшить приблизительно до половины нормальной дозы. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Child-Pugh) дозу необходимо уменьшить, как минимум, до половины нормальной дозы. Дальнейшее титрование дозы должно основываться на данных терапевтического мониторинга.

Мониторинг терапевтических концентраций. Рекомендуется контроль терапевтического уровня эверолимуса в цельной крови. Согласно данным анализа экспозиция-эффективность и экспозиция-безопасность установлено, что у пациентов, у которых минимальные уровни эверолимуса в цельной крови (C<sub>0</sub>) достигали  $\geq 3$  нг/мл, наблюдалась более низкая частота подтвержденного биопсией острого отторжения как почечного, так и сердечного трансплантата, чем у пациентов, у которых минимальные уровни (C<sub>0</sub>) были ниже 3 нг/мл. Рекомендованный верхний предел диапазона терапевтической концентрации эверолимуса - 8 нг/мл. Концентрация выше 12 нг/мл не исследовалась. Эти рекомендуемые диапазоны концентрации эверолимуса основываются на данных, полученных хроматографическими методами.

Особенно важно контролировать концентрацию эверолимуса в крови пациентов с печеночной недостаточностью при одновременном применении сильных индукторов и ингибиторов CYP3A4, а также после окончания их применения; при существенном снижении дозы циклоспорина либо прекращении его применения. Концентрации эверолимуса могут быть несколько снижены после применения диспергируемых таблеток.

Оптимально, чтобы коррекция дозы Сертикана осуществлялась на основании более чем одного определения минимальной концентрации (C<sub>0</sub>), измеренной не ранее чем через 4-5 дней после предыдущего изменения дозы. Поскольку циклоспорин взаимодействует с эверолимусом, уровни эверолимуса могут снижаться при уменьшении уровня циклоспорина (то есть C<sub>0</sub> < 50 нг/мл).

Рекомендуемые дозы циклоsporина при трансплантации почек. Сертикан не следует применять в течение длительного времени одновременно с полными дозами циклоsporина. При снижении уровня циклоsporина у пациентов с почечным трансплантатом, применяющих Сертикан, улучшается функция почек. Основываясь на опыте, полученном в исследовании A2309, снижение уровня циклоsporина следует начинать немедленно после трансплантации, с учетом следующих рекомендованных минимальных диапазонов концентраций циклоsporина (C<sub>0</sub>, нг/мл): 1-й месяц: 100 - 200; 2-3-й месяцы: 75 - 150; 4-5-й месяцы: 50-100; 6-12-й месяцы: 25-50.

Перед снижением дозы циклоsporина необходимо убедиться, что равновесные минимальные концентрации эверолимуса в цельной крови (C<sub>0</sub>) равны или выше 3 нг/мл.

Существуют ограниченные данные относительно дозы Сертикана, которая применяется вместе с минимальными концентрациями циклоsporина ниже 50 нг/мл, или уровнями C<sub>2</sub> ниже 350 нг/мл для поддерживающей терапии. Если пациент не переносит снижение уровня циклоsporина, следует пересмотреть вопрос о продолжительности применения Сертикана.

Рекомендуемые дозы циклоsporина при трансплантации сердца. Для улучшения функции почек у пациентов после трансплантации сердца в поддерживающей фазе лечения следует начать снижение дозы циклоsporина с учетом переносимости через 1 месяц после трансплантации. Если нарушение функции почек прогрессирует или если измеряемый клиренс креатинина <60 мл/мин, требуется коррекция режима лечения. У пациентов, перенесших трансплантацию сердца, доза циклоsporина основывается на данных исследования 2411 и подтверждается исследованием 2310, в котором Сертикан применяется с циклоsporином с учетом следующих рекомендованных минимальных уровней циклоsporина в крови (C<sub>0</sub>, нг/мл): 1-й месяц: 200 - 350; 2-й месяц: 150-200; 3-4-й месяцы: 100-200; 5-6 месяцы: 75-150; 7-12-й месяцы: 50-100.

Перед снижением дозы циклоsporина необходимо установить, что равновесные минимальные концентрации эверолимуса в цельной крови (C<sub>0</sub>) равны или выше 3 нг/мл.

При трансплантации сердца существуют ограниченные данные относительно дозы Сертикана и минимальных концентраций циклоsporина (C<sub>0</sub>) ниже 50-100 нг/мл через 12 месяцев. Если пациент плохо переносит снижение дозы циклоsporина, следует пересмотреть возможность дальнейшего применения Сертикана.

Рекомендуемые дозы такролимуса при трансплантации печени. Пациенты, перенесшие трансплантацию печени, должны получать уменьшенную дозу такролимуса для снижения почечной токсичности, связанной с кальциневрином. Доза такролимуса должна быть уменьшена приблизительно через 3 недели после начала совместной с Сертиканом терапии, с целью доведения минимальных уровней концентрации такролимуса в крови (C<sub>0</sub>) до значения 3-5 нг/мл. В контролируемых клинических исследованиях не проводилась оценка применения Сертикана с полной дозой такролимуса.

### **Побочные реакции**

Возникновение нежелательных явлений может зависеть от степени и продолжительности иммуносупрессивной терапии. В исследованиях, где Сертикан применялся в комбинации с полными дозами микроэмульсии циклоsporина, чаще наблюдались повышенные концентрации креатинина в сыворотке крови, чем в контрольной группе. Частота повышения концентраций креатинина в сыворотке крови была меньшей, а средние и медианные значения креатинина в сыворотке крови были ниже в исследованиях, где Сертикан применялся со сниженными дозами циклоsporина.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых в течение не менее 1 года проводился мониторинг 3256 пациентов, принимающих Сертикан в комбинации с другими иммуносупрессантами, у 3,1% пациентов развились злокачественные

новообразования, а именно, злокачественные новообразования кожи у 1,0% пациентов и лимфома или лимфопролиферативное заболевание у 0,6% пациентов. Частота возникновения побочных реакций, перечисленных ниже, основана на анализе 12-месячной частоты встречаемости явлений, о которых сообщалось в ходе мультицентровых, рандомизированных, контролируемых исследований Сертикана в комбинации с ингибиторами кальциневрина (ИКН) и кортикостероидами у пациентов после трансплантации. Во всех исследованиях были группы пациентов, проходящих стандартную терапию ИКН без применения Сертикана.

В таблице представлены полученные в ходе клинических исследований III фазы побочные реакции, для которых причинно-следственная связь с применением Сертикана была вероятной или возможной. Если не указано иначе, все нарушения были выявлены по повышенной частоте встречаемости в ходе исследований III фазы при сравнении пациентов, принимавших Сертикан, с пациентами, получавшими стандартную терапию без Сертикана, а также по одинаковой частоте встречаемости, если явление известно, как побочное для препарата сравнения (натрия микофенолат в исследованиях при пересадке почки и сердца) (см. раздел Фармакодинамика). Если не указано иначе, профиль побочных реакций достаточно однороден для всех видов трансплантации. Побочные реакции перечислены по классам систем органов согласно MedDRA и приведены в соответствии с частотой возникновения: очень часто > 1/10, часто > 1/100 и < 1/10, иногда > 1/1000 и < 1/100, редко > 1/10000 и < 1/1000, очень редко < 1/10000.

Таблица 1

Процент пациентов, у которых наблюдались нежелательные лекарственные реакции в ходе клинических исследований

Клинические исследования III фазы по показаниям							
Нежелательные лекарственные реакции	Категория по частоте возникновения	Трансплантат почки (Исследование A2309)		Трансплантат сердца (Исследование A2310)		Трансплантат печени (Исследование H2304)	
		EVR <sup>9</sup> 1,5 мг N=274 (100%)	MPA <sup>9</sup> N=273 (100%)	EVR 1,5 мг N=279 (100%)	MPA N=268 (100%)	EVR + TAC <sup>9</sup> N=245 (100%)	TAC <sup>9</sup> контроль N=241 (100%)
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>							
Инфекция (бактериальная, грибковая, вирусная)	Очень часто	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Инфекции нижних дыхательных путей и инфекции лёгких (в том числе пневмония)	Очень часто <sup>1</sup>	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Инфекции мочевыводящих путей	Очень часто <sup>2</sup>	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Сепсис	Часто	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Раневая инфекция	Часто	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
<b>Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования</b>							
Злокачественные или неуточнённые новообразования	Часто	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Новообразования кожи, злокачественные и неуточнённые	Часто	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)

Сертикан – текст инструкции (одновременно листка-вкладыша)

ВУ

Клинические исследования III фазы по показаниям							
Нежелательные лекарственные реакции	Категория по частоте возникновения	Трансплантат почки (Исследование A2309)		Трансплантат сердца (Исследование A2310)		Трансплантат печени (Исследование H2304)	
		EVR <sup>9</sup> 1,5 мг N=274 (100%)	MPA <sup>9</sup> N=273 (100%)	EVR 1,5 мг N=279 (100%)	MPA N=268 (100%)	EVR + TAC <sup>9</sup> N=245 (100%)	TAC <sup>9</sup> контроль N=241 (100%)
Лимфомы / Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания	Иногда	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
<b>Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы</b>							
Анемия/эритропения	Очень часто	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Лейкопения	Очень часто	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Тромбоцитопения	Очень часто	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Панцитопения	Часто	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Тромботические микроангиопатии (в том числе тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико- уремический синдром)	Часто	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0
<b>Нарушения со стороны эндокринной системы</b>							
Гипогонадизм у мужчин (снижение уровня тестостерона, повышение уровней ФСГ и ЛГ)	Иногда	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>							
Гиперлипидемия (холестерин и триглицериды)	Очень часто	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Развитие сахарного диабета	Очень часто	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Гипокалиемия	Очень часто	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
<b>Нарушения психики</b>							
Бессонница	Очень часто	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Беспокойство	Очень часто	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>							
Головная боль	Очень часто	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
<b>Нарушения со стороны сердца</b>							
Перикардальный выпот	Очень часто <sup>3</sup>	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Тахикардия	Часто	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>							

Клинические исследования III фазы по показаниям							
Нежелательные лекарственные реакции	Категория по частоте возникновения	Трансплантат почки (Исследование A2309)		Трансплантат сердца (Исследование A2310)		Трансплантат печени (Исследование H2304)	
		EVR <sup>9</sup> 1,5 мг N=274 (100%)	MPA <sup>9</sup> N=273 (100%)	EVR 1,5 мг N=279 (100%)	MPA N=268 (100%)	EVR + TAC <sup>9</sup> N=245 (100%)	TAC <sup>9</sup> контроль N=241 (100%)
Гипертензия	Очень часто	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Венозные тромбоземболические осложнения	Очень часто	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Эпистаксис	Часто	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Лимфоцеле	Часто <sup>4</sup>	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Тромбоз трансплантата почки	Часто	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>							
Плевральный выпот	Очень часто <sup>1</sup>	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Кашель	Очень часто <sup>1</sup>	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Одышка	Очень часто <sup>1</sup>	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Интерстициальная болезнь легких	Иногда <sup>5</sup>	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>							
Диарея	Очень часто	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Тошнота	Очень часто	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Рвота	Очень часто	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Боль в животе	Очень часто	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Орофарингеальная боль	Часто	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Панкреатит	Часто	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Стоматит/ язвы в ротовой полости	Часто	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>							
Гепатит, неинфекционный	Иногда	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Желтуха	Иногда	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>							
Акне	Часто	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Ангioneвротический отёк	Часто <sup>6</sup>	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Сыпь	Часто	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>							
Миалгия	Часто	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)

Клинические исследования III фазы по показаниям

Нежелательные лекарственные реакции	Категория по частоте возникновения	Трансплантат почки (Исследование A2309)		Трансплантат сердца (Исследование A2310)		Трансплантат печени (Исследование H2304)	
		EVR <sup>9</sup> 1,5 мг N=274 (100%)	MPA <sup>9</sup> N=273 (100%)	EVR 1,5 мг N=279 (100%)	MPA N=268 (100%)	EVR + TAC <sup>9</sup> N=245 (100%)	TAC <sup>9</sup> контроль N=241 (100%)
Артралгия	Часто	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>							
Протеинурия	Часто <sup>2</sup>	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Некроз почечных канальцев	Часто <sup>7</sup>	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0
<b>Нарушение со стороны половых органов и молочной железы</b>							
Эректильная дисфункция	Часто	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>							
Боль	Очень часто	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Лихорадка	Очень часто	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Периферический отёк	Очень часто	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)
Осложнение процесса заживления ран	Очень часто	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Послеоперационная грыжа	Часто	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>							
Нарушение показателей печёночных ферментов	Часто <sup>8</sup>	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

<sup>1</sup> часто при трансплантации почки или печени

<sup>2</sup> часто при трансплантации сердца или печени

<sup>3</sup> при трансплантации сердца

<sup>4</sup> при трансплантации почки или сердца

<sup>5</sup> Поиск по интерстициальной болезни лёгких (ИБЛ) с помощью стандартных запросов с использованием терминов MedDRA показал частоту возникновения ИБЛ, указанную в таблице 7-1. Этот широкий поиск также включал случаи, вызванные подобными явлениями, например, инфекциями. Категория по частоте возникновения, указанная здесь, основана на медицинском анализе всех известных случаев.

<sup>6</sup> в основном у пациентов, проходящих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ

<sup>7</sup> при трансплантации почки

<sup>8</sup> Повышенные уровни АСТ, АЛТ, ГГТ, частота возникновения, указанные здесь, основана на термине предпочтительного употребления (MedDRA) - изменённые показатели функции печени, при этом также анализировались уровни печёночных ферментов во всех исследованиях

<sup>9</sup> EVR: эверолимус, MPA: натрия микофенолат, TAC: такролимус

**Нежелательные лекарственные реакции из спонтанных сообщений, полученных в ходе пострегистрационного применения препарата**

Следующие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были получены в ходе пострегистрационного применения Сертикана из спонтанных сообщений и случаев из литературы. Так как сообщения об этих реакциях спонтанны, а точное количество пациентов в выборке не установлено, невозможно достоверно оценить частоту их возникновения, и, поэтому, частота их возникновения классифицируется как

«неизвестно». Побочные реакции перечислены по классам систем органов согласно MedDRA.

*Нарушения со стороны сосудов:* лейкоцитокластический васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* легочно-альвеолярный протеиноз.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* эритродермия.

*Нарушения со стороны репродуктивной функции и молочных желез:* киста яичника.

### **Передозировка**

Данные о передозировке очень ограничены. Известно единичное случайное применение 1,5 мг эверолимуса 2-х летним ребенком, но никакие побочные действия не наблюдались. Однократные дозы до 25 мг у пациентов после трансплантации хорошо переносились. Общие поддерживающие мероприятия необходимо проводить во всех случаях передозировки.

### **Беременность, грудное вскармливание, фертильность**

Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о том, что им следует использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии Сертиканом и в течение 8 недель после прекращения лечения.

Не существует адекватных данных относительно применения Сертикана в период беременности. Исследования на животных продемонстрировали эффекты репродуктивной токсичности, включая эмбрио- и фетотоксичность. Потенциальный риск не установлен. Сертикан нельзя назначать в период беременности, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли эверолимус в грудное молоко, но в исследованиях на животных эверолимус и/или его метаболиты хорошо проникали в молоко лактирующих мышей. Поэтому на период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

В литературе имеются сообщения об обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших лечение ингибиторами mTOR.

### **Дети**

Адекватные данные относительно применения Сертикана для лечения детей отсутствуют.

### **Меры предосторожности**

Данные по применению Сертикана без ингибиторов кальциневрина (ИКН) (циклоспорина или такролимуса) ограничены. У пациентов, прекративших прием ИКН, отмечался повышенный риск острого отторжения по сравнению с пациентами, продолжавшими прием ИКН.

В клинических испытаниях Сертикан применялся одновременно с микроэмульсией циклоспорина, базиликсимабом и кортикостероидами. Адекватных исследований применения Сертикана в комбинации с другими иммуносупрессантами, кроме указанных, не проводилось. Также не проводились адекватные исследования применения Сертикана у пациентов с высоким иммунологическим риском.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении тимоглобулиновой индукции (кроличий антиtimoцитарный глобулин) и Сертикана/циклоспорина/стероидных препаратов. В клинических испытаниях у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, в течение трех месяцев после трансплантации повышалась частота возникновения серьезных инфекций в подгруппе пациентов, которые получали индукцию кроличьим антиtimoцитарным глобулином одновременно с приемом Сертикана, стероидов и циклоспорина в концентрациях,



рекомендованных при пересадке сердца (выше, чем при пересадке почки). Это было связано с более высокой смертностью среди пациентов, которые были госпитализированы и, которым требовался желудочковый аппарат вспомогательного кровообращения перед трансплантацией, поскольку они могли быть особенно уязвимы к увеличению иммуносупрессии.

Рекомендуется тщательный мониторинг уровней эверолимуса в цельной крови (C0) и корректировка дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени.

Совместное применение Сертикана с сильными ингибиторами СУР3А4 (например, с такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) и индукторами СУР3А4 (например, с рифампицином, рифабутином) не рекомендуется, если польза не превышает риск. Мониторинг минимальных концентраций эверолимуса в цельной крови (C0) рекомендуется во время одновременного применения индукторов или ингибиторов СУР3А4, а также после отмены их приема.

У пациентов, применяющих иммуносупрессанты, включая Сертикан, может быть повышен риск развития лимфом или других злокачественных новообразований, особенно кожи. Предполагается, что абсолютный риск скорее связан с продолжительностью и интенсивностью иммуносупрессии, чем с применением определенного лекарственного средства. Пациентам необходимо регулярно обследоваться на наличие новообразований кожи; рекомендуется ограничивать воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения; следует использовать соответствующие солнцезащитные средства.

Чрезмерное подавление функции иммунной системы повергает пациентов к развитию инфекций, особенно вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. Сообщалось также о летальных инфекциях и сепсисе. К оппортунистическим инфекциям, по отношению к которым могут быть уязвимы пациенты на иммуносупрессивной терапии, относятся: полиомавирусные инфекции, включая нефропатию, вызванную ВК вирусом, которая может приводить к потере почечного трансплантата, и потенциально фатальная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вызываемая JC вирусом. Данные инфекции, часто связанные с общей иммуносупрессивной нагрузкой, должны приниматься во внимание при дифференциальной диагностике иммуносупрессивных пациентов с ослабленной функцией почечного трансплантата или неврологическими симптомами.

В клинических испытаниях Сертикана была рекомендована противомикробная профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci (carinii)*, и профилактика цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) после трансплантации, особенно у пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций.

Совместное применение Сертикана и микроэмульсии циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию, было связано с увеличением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что может потребовать соответствующего лечения. У пациентов, которым назначен Сертикан, нужно контролировать уровень липидов и в случае необходимости провести терапию, включающую препараты, которые снижают уровень липидов, и назначить соответствующую диету. В отношении пациентов с имеющейся гиперлипидемией, перед началом иммуносупрессивной терапии, включая Сертикан, следует взвесить потенциальную пользу от лечения препаратом и возможный риск. Также необходимо еще раз взвесить пользу и риск продолжения терапии Сертиканом у больных с тяжелой устойчивой гиперлипидемией.

У пациентов, применяющих Сертикан в сочетании с ингибитором ГМК-КоА-редуктазы и/или фибратами, следует контролировать возможное развитие побочных эффектов, как описано в соответствующей информации о назначении этих лекарственных средств.

Применение препарата с высокими дозами циклоспорина повышает риск возникновения нарушений функции почек, поэтому необходимо снижение дозы

циклоспорина в комбинации с Сертиканом для профилактики нарушений функции почек. Следует иметь в виду, что у пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови потребуются соответствующая модификация режима иммуносупрессии.

У пациентов после трансплантации печени применение Сертикана со снижением дозы такролимуса не приводило к ухудшению функции почек по сравнению со стандартной дозировкой такролимуса.

Регулярный мониторинг функции почек рекомендуется всем пациентам. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении с другими препаратами, оказывающими повреждающее действие на функцию почек.

Применение Сертикана с ингибиторами кальциневрина у пациентов после трансплантации может сопровождаться усилением протеинурии. Риск увеличивается при повышении концентрации эверолимуса в крови.

У пациентов с почечным трансплантатом при слабо выраженной протеинурии при проведении поддерживающей терапии иммунодепрессантами, включая ингибитор кальциневрина (ИКН), были сообщения об увеличении уровня протеинурии, когда вместо ИКН назначали Сертикан. При прекращении применения Сертикана и возвращении к применению ИКН отмечалась обратная реакция. Безопасность и эффективность перехода от ИКН на Сертикан у таких пациентов не была установлена. У пациентов, которые получают Сертикан, необходимо контролировать уровень протеинурии.

Имели место сообщения об увеличении риска возникновения тромбоза артерий и вен почки, что приводило к отторжению трансплантата. Это явление чаще наблюдалось в течение первых 30 дней после трансплантации.

Сертикан может ослаблять процесс заживления ран и приводить к таким осложнениям после трансплантации, как расхождение краев раны, накопление жидкости, раневая инфекция, при которых может потребоваться дополнительное хирургическое вмешательство. Лимфоцеле является наиболее часто встречаемым побочным эффектом у пациентов, перенесших трансплантацию почек, и более часто встречается у пациентов с более высоким индексом массы тела. Частота перикардального и плеврального выпота увеличивается у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, и частота возникновения инцизионной грыжи больше у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

При применении Сертикана наблюдалось увеличение риска возникновения сахарного диабета после трансплантации. Поэтому следует контролировать концентрацию глюкозы в крови пациентов, принимающих препарат.

В литературе имеются сообщения об обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших лечение ингибиторами mTOR. Поскольку в доклинических токсикологических исследованиях продемонстрировано, что эверолимус может снижать сперматогенез, мужское бесплодие следует рассматривать как потенциальный риск при длительной терапии Сертиканом.

При одновременном применении Сертикана и ингибитора кальциневрина (ИКН) может повышаться риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитико-уремического синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и тромботической микроангиопатии.

Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или с синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять этот препарат.

Совместное применение Сертикана и ингибиторов АПФ часто приводило к возникновению ангиоэдемы.

У пациентов, получавших рапамицины и их производные, включая Сертикан, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая интрапаренхимальное воспаление легких (пневмонит) и/или фиброз неинфекционной этиологии, иногда фатальные. Диагноз ИБЛ необходимо дифференцировать у пациентов с

симптомами инфекционной пневмонии, не поддающейся лечению антибиотиками, когда инфекционные, неопластические и другие немедикаментозные причины были исключены при соответствующем обследовании. Обычно состояние разрешается после отмены Сертикана и/или назначения глюкокортикоидов. Однако наблюдались также летальные исходы.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами**

Исследование влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Эверолимус метаболизируется, главным образом, в печени и, в некоторой степени, в стенке кишечника при участии CYP3A4-изофермента. Он также является субстратом для системы выведения многих лекарственных препаратов, Р-гликопротеина (Pgp). Поэтому лекарственные препараты, влияющие на CYP3A4 и/или Pgp, могут влиять на всасывание эверолимуса и его последующее выведение.

#### ***Установленные взаимодействия, из-за которых одновременное применение не рекомендуется***

*Рифампицин (индуктор CYP3A4).* У здоровых добровольцев, получавших предварительно многократные дозы рифампицина, при последующем применении однократной дозы Сертикана наблюдалось увеличение клиренса эверолимуса почти в 3 раза, снижение  $C_{max}$  на 58% и AUC на 63%. Комбинация с рифампицином не рекомендуется (см. раздел Меры предосторожности).

*Кетоконазол (ингибитор CYP3A4).* У здоровых добровольцев, получавших предварительно многократные дозы кетоконазола, при последующем применении однократной дозы Сертикана  $C_{max}$  и AUC эверолимуса увеличивались в 3,9 и 15,0 раз, соответственно (см. раздел Меры предосторожности).

#### ***Предполагаемые взаимодействия, из-за которых одновременное применение не рекомендуется***

*Сильные ингибиторы и индукторы CYP3A4.* Не рекомендуется сопутствующая терапия сильными ингибиторами и/или индукторами CYP3A4 (например, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир и/или рифампицин, рифабутин) (см. раздел Меры предосторожности).

#### ***Установленные взаимодействия, которые следует учитывать***

##### ***Взаимодействия, влияющие на применение Сертикана***

*Циклоспорин (ингибитор CYP3A4/Pgp).* Биодоступность эверолимуса существенно повышалась при одновременном применении с циклоспорином. В исследовании однократной дозы препарата у здоровых добровольцев циклоспорин в форме микроэмульсии увеличивал AUC эверолимуса на 168% (диапазон 46-365%) и  $C_{max}$  на 82% (диапазон 25-158%) по сравнению с таковыми при применении только эверолимуса. В случае изменения дозы циклоспорина может потребоваться коррекция дозы эверолимуса (см. раздел Способ применения и дозы).

*Эритромицин (ингибитор CYP3A4).* У здоровых добровольцев, получавших предварительно многократные дозы эритромицина, при последующем применении однократной дозы Сертикана  $C_{max}$  и AUC эверолимуса увеличивались в 2,0 и 4,4 раза, соответственно.

*Верапамил (ингибитор CYP3A4).* У здоровых добровольцев, получавших предварительно многократные дозы верапамила, при последующем применении

однократной дозы Сертикана  $C_{\max}$  и AUC эверолимуса увеличивались в 2,3 и 3,5 раза, соответственно.

**Взаимодействия, влияющие на другие препараты**

**Циклоспорин (ингибитор CYP3A4/PgP).** У пациентов после трансплантации почки или сердца, получавших циклоспорин в форме микроэмульсии, клиническая значимость влияния Сертикана на фармакокинетику циклоспорина была минимальной.

**Октреотид.** Сопутствующее применение эверолимуса с депо-октреотидом вызывало повышение  $C_{\min}$  октреотида со средним геометрическим соотношением (эверолимус/плацебо) в 1,47 раз.

**Аторвастатин (субстрат CYP3A4) и правастатин (субстрат PgP).** Однократное применение Сертикана у здоровых добровольцев одновременно с аторвастатином или правастатином не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику аторвастатина, правастатина и эверолимуса, а также на общую биореактивность ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Однако эти результаты не могут экстраполироваться на другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Пациентов необходимо контролировать на возможное развитие рабдомиолиза и других нежелательных явлений, как описано в соответствующих инструкциях по медицинскому применению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

**Мидазолам (субстрат CYP3A4).** В клиническом исследовании по изучению взаимодействия препаратов 25 здоровых добровольцев получали на первом этапе однократную дозу 4 мг мидазолама. На втором этапе они получали 10 мг эверолимуса один раз в день в течение 5 дней и однократно 4 мг мидазолама с последней дозой эверолимуса.  $C_{\max}$  мидазолама увеличилась в 1,25 раз (90% ДИ, 1,14 – 1,37) и  $AUC_{\inf}$  увеличилась в 1,30 раз (1,22 – 1,39). Период полувыведения мидазолама не изменился. Данное исследование показало, что эверолимус является слабым ингибитором CYP3A4.

**Предполагаемые взаимодействия, которые следует учитывать**

**Взаимодействия, влияющие на применение Сертикана**

**Умеренные индукторы CYP3A4.** Индукторы CYP3A4 могут усиливать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, зверобой (*Hypericum perforatum*), противосудорожные средства (например, карбамазепин), фенobarбитал, фенитоин, анти-ВИЧ препараты (эфавиренц, невирапин)).

**Умеренные ингибиторы CYP3A4.** Умеренные ингибиторы CYP3A4 и PgP могут повышать уровни эверолимуса в крови (например, противогрибковые средства: флуконазол; блокаторы кальциевых каналов: никардипин, дилтиазем; ингибиторы протеазы: нелфинавир, индинавир, ампренавир).

**Ингибиторы PgP.** Ингибиторы PgP могут снижать выведение эверолимуса из клеток кишечника и повышать концентрацию эверолимуса в крови.

**Ингибиторы АПФ.** Одновременное применение Сертикана и ингибиторов АПФ может привести к развитию отека Квинке.

**Вакцинация**

Иммуносупрессанты могут влиять на ответ при вакцинации, поэтому вакцинация во время лечения Сертиканом может оказаться менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин.

**Лекарственные взаимодействия с продуктами питания/напитками**

Грейпфрут и грейпфрутовый сок снижают активность цитохрома P450 и PgP, поэтому его употребления следует избегать.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Эверолимус, ингибитор активации T-клеток, предотвращает отторжение аллогенного трансплантата на моделях аллотрансплантации у грызунов и обезьян-

приматов. Он оказывает иммуносупрессивное действие путем ингибирования антиген-активированной пролиферации Т-клеток и, соответственно, клональной экспансии, вызываемой специфическими интерлейкинами Т-клеток, например, интерлейкином-2 и интерлейкином-15. Эверолимус ингибирует внутриклеточную передачу сигнала, что обычно приводит к пролиферации клеток, запускаемой связыванием этих факторов роста Т-клеток с их рецепторами. Блокада этого сигнала эверолимусом вызывает угнетение деления клеток на стадии G1-клеточного цикла.

На молекулярном уровне эверолимус образует комплекс с цитоплазматическим белком FKBP-12. В присутствии эверолимуса подавляется фосфорилирование p70 S6-киназы, стимулируемое фактором роста. Поскольку фосфорилирование p70 S6-киназы находится под контролем FRAP (так называемого mTOR), эти данные предполагают, что комплекс эверолимус-FKBP-12 связывается с FRAP и, таким образом, подавляет функцию последнего. FRAP - основной регуляторный белок, управляющий метаболизмом клеток, ростом и пролиферацией; таким образом, нарушение функции FRAP приводит к угнетению клеточного цикла, вызванного эверолимусом.

Таким образом, эверолимус отличается от циклоспорина по механизму действия. На доклинических моделях аллотрансплантации комбинация эверолимуса и циклоспорина была более эффективной, чем каждого соединения в отдельности.

Действие эверолимуса не ограничивается Т-клетками. В целом, эверолимус подавляет стимулируемую фактором роста пролиферацию кроветворных клеток и некроветворных клеток, таких как гладкомышечные клетки сосудов. Стимулируемая фактором роста пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, вызываемая повреждением эндотелиальных клеток и приводящая к образованию неоинтимы, играет главную роль в патогенезе хронического отторжения. Доклинические исследования эверолимуса продемонстрировали подавление образования неоинтимы на модели аллотрансплантата аорты крысы.

#### ***Фармакокинетика***

***Всасывание.*** Пиковые концентрации эверолимуса достигались через 1-2 часа после приема внутрь. Концентрации эверолимуса в крови пациентов после трансплантации дозопропорциональны в диапазоне доз 0,25 мг-15 мг. На основании показателя AUC относительная биодоступность диспергируемой таблетки по сравнению с обычной таблеткой составляет 0,90 (90%, CI 0,76-1,07).

***Влияние пищи.*** C<sub>max</sub> и AUC эверолимуса снижались на 60% и 16%, соответственно, при приеме препарата с очень жирной пищей. Чтобы минимизировать вариабельность, Сертикан следует принимать или только во время еды, или только между приемами пищи.

***Распределение.*** Соотношение концентраций эверолимуса в крови и в плазме составляет от 17% до 73% и зависит от концентрации в диапазоне 5 нг/мл до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 74% у здоровых добровольцев и у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Объем распределения в конечной фазе (V<sub>z</sub>/F) у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся на поддерживающей терапии, составляет 342 ± 107 л.

***Метаболизм.*** Эверолимус является субстратом для CYP3A4 и P-гликопротеина. После приема внутрь эверолимус является основным компонентом, циркулирующим в крови у человека. Шесть основных метаболитов эверолимуса обнаружены в крови у человека, в том числе три моногидроксилированных метаболита, два метаболита с гидролитически открытыми кольцами и конъюгат эверолимуса с фосфатидилхолином. Эти метаболиты также определялись у животных в исследованиях токсичности, они показали примерно в 100 раз меньшую активность, чем сам эверолимус. Таким образом, исходное вещество считается ответственным за большую часть общей фармакологической активности эверолимуса.

Выведение. После однократной дозы меченого радиоизотопом эверолимуса у пациентов после трансплантации, получавших циклоспорин, основная часть радиоактивности (80%) была обнаружена в кале, и лишь незначительная часть (5%) выводилась с мочой. Неизмененное лекарственное средство не было обнаружено ни в моче, ни в кале.

Фармакокинетика в равновесном состоянии. Фармакокинетические параметры были сравнимы у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, получавших эверолимус 2 раза в день и циклоспорин в виде микроэмульсии. Равновесное состояние было достигнуто на 4-й день, с кумуляцией в крови в концентрациях, которые в 2-3 раза превышали концентрации в крови после первой дозы. Значение  $T_{max}$  достигалось через 1-2 часа после применения дозы. При приеме дозы 0,75 мг и 1,5 мг 2 раза в день  $C_{max}$  составлял в среднем  $11,1 \pm 4,6$  нг/мл и  $20,3 \pm 8,0$  нг/мл, соответственно, а AUC составлял в среднем  $75 \pm 31$  нг час/мл и  $131 \pm 59$  нг час/мл, соответственно. При дозе 0,75 мг и 1,5 мг 2 раза в день минимальные уровни в крови ( $C_{min}$ ) составляли в среднем  $4,1 \pm 2,1$  нг/мл и  $7,1 \pm 4,6$  нг/мл, соответственно (утром до применения очередной дозы). Действие эверолимуса оставалось стабильным в течение 1-го года после трансплантации. Значение  $C_{min}$  существенно коррелировало с AUC, создавая коэффициент корреляции между 0,86 и 0,94. Исходя из анализа фармакокинетических параметров популяции после перорального применения, клиренс (CL/F) составлял - 8,8 л/ч (разброс между пациентами - 27%), а центральный объем распределения ( $V_c/F$ ) составлял 110 л (разброс между пациентами - 36%). Остаточная вариабельность в концентрациях препарата в крови составляла 31%. Период полувыведения -  $28 \pm 7$  часов.

Нарушение функции печени. Среднее значение AUC эверолимуса у 7 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) было в 1,6 раз выше, чем у пациентов без нарушения функции печени. В двух независимых группах из 8 пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) среднее значение AUC эверолимуса было в 2,1 и 3,3 раза выше. У 6 пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) среднее значение AUC эверолимуса было в 3,6 раза выше. Средний период полувыведения при легкой, умеренной и тяжелой степени нарушения функции печени составлял, соответственно, 52, 59 и 78 ч. Удлиненный период полувыведения замедляет достижение равновесного состояния уровня эверолимуса в крови (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек у пациентов после трансплантации (диапазон клиренса креатинина 11-107 мл/мин) не влияло на фармакокинетические параметры эверолимуса.

Применение в педиатрии. Клиренс эверолимуса линейно повышался в зависимости от возраста пациента (от 1 до 16 лет), площади поверхности тела ( $0,49-1,92$  м<sup>2</sup>) и массы тела (11-77 кг). В равновесном состоянии клиренс составлял  $10,2 \pm 3,0$  л/час/м<sup>2</sup>, а период полувыведения -  $30 \pm 11$  часов. 19 пациентов детского возраста (от 1 до 16 лет) с почечным трансплантатом *de novo* применяли диспергируемые таблетки Сертикана в дозе  $0,8$  мг/м<sup>2</sup> (максимум 1,5 мг) 2 раза в день, одновременно с циклоспорином в виде микроэмульсии. У этой категории пациентов значение AUC эверолимуса составляло  $87 \pm 27$  нг час/мл и было таким же у взрослых, которые применяли 0,75 мг препарата 2 раза в день. В равновесном состоянии минимальная концентрация ( $C_0$ ) составляла  $4,4 \pm 1,7$  нг/мл.

Пожилые пациенты. Предельное снижение CL перорально применяемого эверолимуса до 0,33% на один год было оценено у взрослых (исследуемый возрастной диапазон составлял 16-70 лет). Коррекция дозы не требуется.

**Этническая принадлежность.** Согласно анализу фармакокинетических параметров популяции, клиренс препарата после перорального применения (CL/F) был, в среднем, на 20% выше у чернокожих пациентов, перенесших трансплантацию.

**Зависимость ответа на препарат от экспозиции.** В течение первых 6 месяцев после трансплантации почки и сердца наблюдается связь между средней минимальной концентрацией эверолимуса (C<sub>0</sub>) и частотой случаев подтвержденного биопсией острого отторжения и тромбоцитопении. У пациентов после трансплантации печени взаимосвязь между минимальной концентрацией эверолимуса и клиническими явлениями менее очевидна, однако более высокая экспозиция не коррелирует с увеличением частоты побочных явлений (см. Таблицу 2).

Таблица 2

<b>Трансплантация почки</b>					
Мин. уровень (C <sub>0</sub> ) (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 (<100 x 10 <sup>9</sup> /л)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
<b>Трансплантация сердца</b>					
Мин. уровень (C <sub>0</sub> ) (нг/мл)	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Отсутствие отторжения	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Тромбоцитопения (<75 x 10 <sup>9</sup> /л)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
<b>Трансплантация печени</b>					
Мин. уровень (C <sub>0</sub> ) (нг/мл)	≤ 3		3-8		≥ 8
Отсутствие терапии ВРАР	88%		98%		92%
Тромбоцитопения (<75 x 10 <sup>9</sup> /л)	35%		13%		18%
Нейтропения (<1.75 x 10 <sup>9</sup> /л)	70%		31%		44%

### Фармацевтические характеристики

#### Основные физико-химические свойства

Таблетки от белого до желтоватого цвета с вкраплениями, круглые, плоские, со скошенными краями;

0,25 мг: тиснение «С» с одной стороны и «NVR» - с другой;

0,75 мг: тиснение «CL» с одной стороны и «NVR» - с другой.

#### Срок годности

3 года. Не использовать после окончания срока годности.

#### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от воздействия света и влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

#### Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной коробке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Материал первичной упаковки: фольга ПА/алюминий/ПВХ, алюминиевая фольга.

#### Категория отпуска

По рецепту.

#### Производитель

Новартис Фарма Штейн АГ/Novartis Pharma Stein AG.

#### Местонахождение

НД РБ

8238 - 2016

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Сертикан – текст инструкции (одновременно листка-вкладыша)

ВУ

Шаффхаузерштрассе, СН-4332 Штейн, Швейцария/  
Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland.

*При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)*