МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СЕРТИКАН®

Таблетки диспергируемые, 0,1 мг, 0,25 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №2

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИС-002281- 260220
СОГЛАСОВАНО

Дата внесения изменения с «_____» 260220 20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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***	**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***

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	*Представители негроидной расы* Частота случаев развития острого отторжения трансплантата почки, подтвержденного биопсией, была выше у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами в общей популяции. Согласно имеющейся ограниченной информации для достижения эффективности, сопоставимой с рекомендованной для взрослых дозой в общей популяции, представителям негроидной расы может потребоваться более высокая доза препарата Сертикан®. Имеющихся в настоящее время данных по эффективности и безопасности недостаточно для предоставления специфических рекомендаций по применению эверолимуса у представителей негроидной расы.
Пациенты пожилого возраста (≥65 лет) Клинический опыт применения препарата Сертикан® у пациентов в возрасте ≥65 лет ограничен. Тем не менее, явных различий фармакокинетики эверолимуса у пациентов в возрасте ≥65-70 лет по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами не отмечалось (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).	*Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)* Клинический опыт применения препарата Сертикан® у пациентов в возрасте ≥65 лет ограничен. Тем не менее, явных различий фармакокинетики эверолимуса у пациентов в возрасте ≥65-70 лет по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами не отмечалось (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).
Пациенты с нарушениями функции почек	*Пациенты с нарушениями функции почек*

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.	У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.
Пациенты с нарушениями функции печени	*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.	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.

Старая редакция

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

Новая редакция

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

Старая редакция	Новая редакция
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 ≥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.	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 ≥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 диспергирумых таблеток.	Особенно важно контролировать концентрацию эверолимуса в крови у пациентов с нарушением функции печени, при одновременном применении мощных индукторов и/или ингибиторов изофермента CYP3A4, при переходе на другую лекарственную форму препарата и/или при значительном уменьшении дозы циклоспорина. Концентрация эверолимуса в крови может быть несколько ниже при приеме препарата в форме диспергирумых таблеток.
Оптимально корректировать дозу препарата исходя из его	Оптимально корректировать дозу препарата исходя из его

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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/мг).
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®
<table>
<tr><th></th><th>Месяц 1</th><th>Месяц 2-3</th><th>Месяц 4-5</th><th>Месяц 6-12</th></tr>
<tr><td>Целевой диапазон C_0 концентрации циклоспорина, нг/мл</td><td>100-200</td><td>75-150</td><td>50-100</td><td>25-50</td></tr>
</table></td><td>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/мг).
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®
<table>
<tr><th></th><th>Месяц 1</th><th>Месяц 2-3</th><th>Месяц 4-5</th><th>Месяц 6-12</th></tr>
<tr><td>Целевой диапазон C_0 концентрации циклоспорина, нг/мл</td><td>100-200</td><td>75-150</td><td>50-100</td><td>25-50</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
Перед снижением дозы циклоспорина необходимо удостовериться, что равновесная C_0 концентрация эверолимуса в крови равна или выше 3 нг/мл.	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 циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан®. *Коррекция режима дозирования циклоспорина в комбинированной терапии с препаратом Сертикан® у пациентов после трансплантации сердца* У реципиентов сердца в поддерживающей фазе следует снижать дозу циклоспорина, исходя из переносимости, через месяц после трансплантации с целью улучшения функции почек. При прогрессировании нарушения функции почек или при уменьшении КК <60 мл/мин необходима коррекция режима терапии. Коррекцию режима дозирования циклоспорина у пациентов, получающий препарат Сертикан®, следует проводить в пределах указанного ниже рекомендованного диапазона концентрации на основании данных, полученных в клинических исследованиях.	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 циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан®. *Коррекция режима дозирования циклоспорина в комбинированной терапии с препаратом Сертикан® у пациентов после трансплантации сердца* У реципиентов сердца в поддерживающей фазе следует снижать дозу циклоспорина, исходя из переносимости, через месяц после трансплантации с целью улучшения функции почек. При прогрессировании нарушения функции почек или при уменьшении КК <60 мл/мин необходима коррекция режима терапии. Коррекцию режима дозирования циклоспорина у пациентов, получающий препарат Сертикан®, следует проводить в пределах указанного ниже рекомендованного диапазона концентрации на основании данных, полученных в клинических исследованиях.

Старая редакция

Таблица 4: рекомендованный диапазон C_0 концентрации циклоспорина у реципиентов сердца, получающих препарат Сертикан®

	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3-4	Месяц 5-6	Месяц 7-12
Целевой диапазон C_0 концентрации циклоспорина, нг/мл	200-350	150-250	100-200	75-150	50-10

Перед снижением дозы циклоспорина 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 циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан®.

Коррекция режима дозирования такролимуса в комбинированной терапии с препаратом Сертикан® у пациентов после трансплантации печени

У пациентов после трансплантации печени следует снижать дозу такролимуса с целью минимизировать токсическое влияние ингибиторов кальциневрина на почки. Снижение дозы такролимуса следует начинать примерно через 3 недели после начала

Новая редакция

Таблица 4: рекомендованный диапазон C_0 концентрации циклоспорина у реципиентов сердца, получающих препарат Сертикан®

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

Перед снижением дозы циклоспорина 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 циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения препарата Сертикан®.

Коррекция режима дозирования такролимуса в комбинированной терапии с препаратом Сертикан® у пациентов после трансплантации печени

У пациентов после трансплантации печени следует снижать дозу такролимуса с целью минимизировать токсическое влияние ингибиторов кальциневрина на почки. Снижение дозы такролимуса следует начинать примерно через 3 недели после начала

Старая редакция	Новая редакция
комбинированной терапии с препаратом Сертикан® до достижения в крови целевой C_0 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.	комбинированной терапии с препаратом Сертикан® до достижения в крови целевой C_0 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Стародубова М. В.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»