Инструкция по применению
Афинитор таблетки 10мг N30

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Швейцария
Производитель: Новартис Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эверолимус
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 10 мг
Срок годности: 36.0

Действующее вещество

Эверолимус

Состав

на 1 таблетку: Активные вещества: эверолимус - 10 мг.Вспомогательные вещества: лактоза безводная - 287.5 мг, кросповидон - 100 мг, гипромеллоза - 90 мг, лактозы моногидрат - 9.8 мг, магния стеарат - 2.5 мг, бутилгидрокситолуол - 0.22 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

ВсасываниеПосле приема препарата внутрь в дозах от 5 до 70 мг (натощак или с небольшим количеством нежирной пищи) Cmax эверолимуса в крови достигается через 1-2 ч. При приеме препарата от 5 до 10 мг ежедневно или еженедельно Cmax в крови изменяется пропорционально дозе. При приеме эверолимуса в дозах 20 мг в неделю и выше возрастание Cmax происходит в меньшей степени, однако значения AUC увеличиваются пропорционально дозе при приеме от 5 мг до 70 мг препарата. При приеме препарата Афинитор; в дозе 10 мг с пищей с высоким содержанием жиров наблюдалось уменьшение Cmax и AUC препарата соответственно на 54% и 22%. Пища с низким содержание жиров снижала Cmax и AUC на 42% и 32% соответственно. Однако прием пищи не оказывал значимого влияния на показатели

элиминации эверолимуса.РаспределениеПроцентное отношение концентраций эверолимуса в крови и в плазме крови, которое является зависимым от его концентрации в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл, изменяется от 17% до 73%. Концентрация эверолимуса в плазме крови составляет примерно 20% от его концентрации в крови при концентрациях, регистрируемых в крови больных раком, принимающих Афинитор; в дозе 10 мг/сут.Связывание с белками плазмы составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с умеренно нарушенной функцией печени.В экспериментальных исследованиях было показано, что после в/в введения проницаемость эверолимуса через ГЭБ зависит от дозы нелинейно, что предполагает насыщение насоса ГЭБ, обеспечивающего попадание препарата из крови в ткани мозга. Проникновение эверолимуса через ГЭБ показано также у животных при введении препарата внутрь.После ежедневного или еженедельного приема эверолимуса величины AUC0-t были пропорциональны дозе препарата при дозах от 5 до 10 мг в сут и от 5 до 70 мг в неделю. Равновесное состояние достигалось в пределах 2 недель при ежедневном приеме эверолимуса. Cmax эверолимуса была пропорциональна дозе при приеме препарата в дозах от 5 до 10 мг в сут или в неделю. При дозах 20 мг в неделю и выше возрастание Cmax было менее выраженным. Tmax в плазме крови составляло 1-2 ч. При ежедневном приеме эверолимуса по достижении равновесного состояния имелась достоверная корреляция между величиной AUC0-t и концентрацией препарата в крови перед приемом очередной дозы. T1/2 эверолимуса составляет около 30 ч. МетаболизмЭверолимус является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина. После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизмененном виде. В крови человека определены 6 основных метаболитов эверолимуса: 3 моногидроксилированных метаболита, 2 продукта гидролитического превращения с открытым кольцом и фосфатидилхолиновый конъюгат эверолимуса. Указанные метаболиты по активности уступали эверолимусу примерно в 100 раз, поэтому принято считать, что большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного вещества.ВыведениеПосле введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса пациентам 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 особых клинических случаяхУ пациентов с нарушениями функции печени при приеме эверолимуса системное воздействие препарата повышается в 1.6, 3.3 и 3.6 раз соответственно при печеночной недостаточности легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Необходима коррекция дозы эверолимуса при нарушении функции печени.Не выявлено существенного влияния величины КК (от 25

до 178 мл/мин) на клиренс эверолимуса у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. Посттрансплатационные нарушения функции почек (КК от 11 до 107 мл /мин) не влияли на фармакокинетику эверолимуса у больных после трансплантации органов.Применение эверолимуса у детей и подростков до 18 лет по показаниям: распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак и распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, противопоказано.У пациентов с СЭГА индивидуальная равновесная минимальная терапевтическая концентрация (Cmin) эверолимуса была прямо пропорциональна суточной дозе и находилась в пределах 1.35-14.4 мг/м2.У пациентов с СЭГА среднее геометрическое значение Cmin эверолимуса нормализованное к дозе в мг/м2 у пациентов младше 10 лет и от 10 до 18 лет статистически значимо ниже, чем у взрослых пациентов, что может указывать на повышенный клиренс эверолимуса у молодых пациентов.Не выявлено существенного влияния возраста пациентов (от 27 до 85 лет) на клиренс эверолимуса (от 4.8 до 54.7 л /ч) после прием препарата внутрь.После приема препарата внутрь клиренс эверолимуса у лиц европеоидной и монголоидной рас при сходной функции печени не различается. По данным популяционного фармакокинетического анализа у лиц негроидной расы после пересадки органов при приеме препарата внутрь клиренс эверолимуса был в среднем на 20% больше, чем у представителей европеоидной расы.Имелась некоторая корреляция между снижением фосфорилирования 4E-BP1 в ткани опухоли и Cmin эверолимуса в крови в равновесном состоянии после ежедневного приема препарата в дозе 5 мг или 10 мг.Дополнительные данные свидетельствуют о том, что уменьшение фосфорилирования киназы S6 очень чувствительно к ингибированию mTOR под влиянием эверолимуса. Подавление фосфорилирования фактора инициации трансляции eIF-4G было полным при всех значениях Cmin эверолимуса, определяемых в крови при ежедневном приеме препарата в дозе 10 мг.У пациентов с СЭГА было показано, что увеличение Cmin в 2 раза ведет к уменьшению размера опухоли на 13%, при этом статистически значимым считается уменьшение размера опухоли на 5%.

Показания

— распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии;— распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли ЖКТ, легкого и поджелудочной железы; — гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии;— субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3 лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли;— ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.

Способ применения и дозы

Афинитор; следует принимать внутрь 1 раз/сут ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, их нельзя разжевывать или дробить. Если пациенты по состоянию здоровья не могут проглотить таблетку целиком, Афинитор; рекомендовано полностью растворить в стакане с водой (примерно 30 мл), осторожно помешивая, непосредственно перед приемом. После приема стакан рекомендуется ополоснуть тем же количеством воды и получившийся раствор выпить, чтобы обеспечить прием полной дозы препарата. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект и нет признаков непереносимой токсичности.Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии, распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли ЖКТ, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозомРекомендуемая доза препарата Афинитор; составляет 10 мг 1 раз/сут. При развитии тяжелых и/или трудноперенос имых нежелательных реакций следует снизить дозу препарата Афинитор; на 50% и/или временно прекратить терапию препаратом до разрешения клинической симптоматики нежелательных реакций с последующим восстановлением применения препарата в исходной дозе.В таблице 1 отражены рекомендации по изменению дозы препарата при развитии нежелательных реакций. Тактика ведения пациента должна основываться на индивидуальной оценке пользы и риска с учетом особенностей каждого больного.При применении одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и ингибиторами P-гликопротеина дозу препарата Афинитор; следует снизить на 50%. У пациентов, получающих Афинитор; в дозе 2.5 мг/сут,

дальнейшее снижение дозы при необходимости возможно при приеме препарата через день. Дальнейшее снижение дозы может потребоваться при развитии тяжелых и /или трудноперенос имых нежелательных реакций.При назначении препарата Афинитор; одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться на основании фармакокинетических данных увеличение дозы с 10 мг до 20 мг/сут с шагом в 5 мг (1 раз в 7-14 дней). Предполагается, что при указанном изменении дозы препарата Афинитор; значение AUC будет соответствовать AUC, наблюдаемому без приема индукторов изофермента, однако клинические данные с подобным изменением дозы у пациентов, получающих мощные индукторы изофермента CYP3A4, отсутствуют. При прекращении приема мощного индуктора изофермента CYP3A4 дозу препарата Афинитор; следует вернуть к исходной. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА), ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3 лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухолиПациентам, получающим терапию эверолимусом по поводу СЭГА, следует контролировать концентрацию эверолимуса в крови. Титрование дозы может потребоваться для достижения оптимального терапевтического эффекта. Дозы, которые хорошо переносятся и эффективны, отличаются от пациента к пациенту. Сопутствующая терапия противоэпилептическими препаратами может влиять на метаболизм эверолимуса и индивидуальную переносимость препарата.Начальная доза препарата определяется исходя из площади поверхности тела, рассчитанной по формуле Дюбуа.Рекомендуемая начальная доза препарата Афинитор; для лечения пациентов с СЭГА, составляет 4.5 мг /м2 , округленная до ближайшей дозировки препарата Афинитор;. Таблетки препарата Афинитор; различных дозировок можно комбинировать для получения необходимой дозы.Концентрацию эверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения. Cmin препарата в крови должна находиться в диапазоне 3-15 нг/мл. Доза может быть увеличена для достижения большей концентрации в пределах терапевтического диапазона с целью достижения оптимальной эффективности с учетом переносимости препарата. Если концентрация эверолимуса ниже 3 нг/мл, доза препарата может быть увеличена на 2.5 мг/сут каждые 2 недели с учетом переносимости препарата.После начала терапии препаратом Афинитор; объем опухоли СЭГА следует оценивать каждые 3 месяца. При индивидуальном подборе дозы следует учитывать ответ опухоли на лечение, концентрацию эверолимуса в крови и индивидуальную переносимость препарата. Коррекция тяжелых и/или трудноперенос имых нежелательных реакций может потребовать временного уменьшения дозы или прекращения терапии. Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей (см.таблицу 1). У пациентов, получающих Афинитор; в дозе 2.5 мг /сут, дальнейшее снижение дозы при необходимости возможно при приеме

препарата через день.При применении одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами P-гликопротеина дозу препарата Афинитор; следует снизить на 50%. Дальнейшее снижение дозы может потребоваться при развитии тяжелых и/или трудноперенос имых нежелательных реакций. Концентрацию эверолимуса следует проконтролировать через 2 недели после присоединения к терапии умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 или ингибиторов P-гликопротеина. При прекращении терапии умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами P-гликопротеина дозу препарата Афинитор; следует вернуть к исходной и через 2 недели определить концентрацию эверолимуса в плазме крови.При назначении препарата Афинитор; одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, противоэпилептическими препаратами) может потребоваться увеличение дозы препарата Афинитор; для достижения терапевтической концентрации 3-15 нг/мл. Если концентрация эверолимуса ниже 3 нг/мл и препарат хорошо переносится пациентом, суточную дозу можно увеличивать на 2.5 мг каждые 2 недели, при этом следует контролировать концентрацию эверолимуса в крови. При прекращении приема мощного индуктора изофермента CYP3A4 дозу препарата Афинитор; следует вернуть к исходной, и через 2 недели определить концентрацию эверолимуса в плазме крови.Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса в крови у пациентов с СЭГАУ пациентов с СЭГА следует мониторировать концентрацию эверолимуса в плазме крови с использованием валидированных биоаналитических методов жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса следует проводить в сроки через 2 недели после начала терапии, после любого изменения дозы препарата или присоединения к терапии ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 или появления признаков нарушения функции печени. Cmin эверолимуса в крови должна находиться в пределах 3-15 нг/мл. Дозу необходимо титровать до достижения значения минимальной терапевтической концентрации (3-15 нг/мл) с учетом переносимости терапии пациентом. Дозу можно увеличивать для достижения более высокой концентрации препарата в крови (в диапазоне терапевтической) и оптимального терапевтического эффекта, при этом необходимо учитывать переносимость препарата пациентом.Пациенты в возрасте до 18 летПри лечении СЭГА у детей и подростков рекомендованные дозы такие же, как и для лечения взрослых пациентов с СЭГА.Пациенты в возрасте ≥65 летКоррекция дозы препарата не требуется.Пациенты с нарушением функции почекКоррекция дозы препарата не требуется.Пациенты с нарушением функции печениПри распространенном и/или метастатическом почечно-клеточном раке или метастатических нейроэндокринных опухолях ЖКТ, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимом распространенном раке молочной железы, ангиомиолипоме почки, ассоциированной с туберозным склерозом у пациентов с нарушениями

функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 7.5 мг/сут. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза - 2.5 мг/сут. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. В случаях, когда потенциальная польза превышает риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2.5 мг/сут.При субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом Афинитор; у пациентов старше 18 лет при нарушениях функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью): - 75% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела (округленное до ближайшей дозировки). При нарушениях функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью): - 25% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела (округленное до ближайшей дозировки). При нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью): лечение препаратом противопоказано.Концентрацию эверолимуса в цельной крови следует определить приблизительно через 2 недели после начала лечения или после любого изменения функции печени (по классификации Чайлд-Пью). Следует титровать дозу для достижения концентрации препарата в диапазоне от 3 до 15 нг/мл. Доза может быть увеличена для достижения большей концентрации в пределах терапевтического диапазона с целью достижения оптимальной эффективности с учетом переносимости препарата. Если концентрация эверолимуса ниже 3 нг/мл, доза препарата может быть увеличена на 2.5 мг/сут с учетом переносимости препарата.

Противопоказания

— нарушения функции печени класса A, B, C по классификации Чайлд-Пью у пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами;— нарушения функции печени класса C по классификации Чайлд-Пью у пациентов старше 18 лет с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами;— беременность;— период лактации (грудного вскармливания);— возраст до 3 лет (субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы);— возраст до 18 лет (за исключением субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом);— одновременное применение эверолимуса с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами P-гликопротеина;— повышенная чувствительность к компонентам препарата;— повышенная чувствительность к другим производным рапамицина.С осторожностью следует применять препарат одновременно с умеренными ингибиторами CYP3A4 или ингибиторами P-гликопротеина; у пациентов перед хирургическими вмешательствами (поскольку при применении производных рапамицина, включая Афинитор;, может замедляться процесс заживления ран); у пациентов с непереносимостью лактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.Афинитор; не рекомендуется применять при тяжелой печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью) за исключением случаев, когда польза терапии препаратом превышает возможный риск (по всем показаниям, кроме субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом).

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).Во время терапии препаратом Афинитор; и как минимум в течение 2 месяцев после лечения пациентам следует использовать надежные методы контрацепции.

Побочные действия

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак или метастатические нейроэндокринные опухоли ЖКТ, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железыПри применении препарата наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥10%) являлись (по мере убывания частоты встречаемости): стоматит, кожная сыпь, диарея, повышенная утомляемость, инфекции, астения, тошнота, периферические отеки, снижение аппетита, головная боль, пневмонит, изменение восприятия вкуса, носовое кровотечение, воспаление слизистых оболочек, рвота, зуд, кашель, одышка, сухость кожи, поражение ногтей и повышение температуры тела. Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени тяжести (частота ≥2%) были: стоматит,

повышенная утомляемость, диарея, инфекции, пневмонит и сахарный диабет. Определение частоты нежелательных реакций, возникавших при приеме препарата Афинитор; в дозе 10 мг/сут: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекции (оппортунистические инфекции, обострение вирусного гепатита В).Со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение аппетита, уменьшение массы тела; часто - дегидратация.Со стороны эндокринной системы: часто - обострение имеющегося сахарного диабета; нечасто - впервые выявленный сахарный диабет.Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - кровотечения, повышение АД; нечасто - тромбоз глубоких вен, хроническая сердечная недостаточность.Со стороны нервной системы: очень часто - изменение восприятия вкуса, головная боль, головокружение; нечасто - потеря вкусовой чувствительности.Со стороны психики: часто - бессонница.Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит, отек век.Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель, пневмонит (включая альвеолит, интерстициальную болезнь легких, альвеолярные легочные кровотечения, инфильтрацию легких, легочную токсичность), носовое кровотечение, одышка; часто - легочная эмболия, кровохарканье; нечасто - острый респираторный дистресс-синдром.Со стороны пищеварительной системы: очень часто - стоматит (включая афтозный стоматит и изъязвление языка и слизистой оболочки полости рта), диарея, тошнота, рвота; часто - сухость во рту, боль в ротовой полости, боль в животе, диспепсия, дисфагия.Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия.Со стороны мочевыделительной системы: часто - протеинурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание в дневное время суток.Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь, сухость кожи, зуд, поражение ногтевых пластин; часто - угревая сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, эритема.Со стороны системы кроветворения: нечасто - истинная эритроцитарная аплазия костного мозга.Общие нарушения: очень часто - повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек, периферические отеки, повышение температуры тела, снижение массы тела; часто - боль в груди; нечасто - медленное заживление ран.Аллергические реакции: при применении эверолимуса отмечались случаи развития повышенной чувствительности, проявляющейся анафилактическими реакциями, одышкой, приливами крови к лицу, болью в груди или ангионевротическим отеком (например, отек дыхательных путей и языка без или с нарушением дыхания).Со стороны лабораторных показателей: ≥ 10% (по мере убывания) - снижение гемоглобина, лимфопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение концентрации холестерина, триглицеридов, глюкозы, повышение активности АСТ, повышение креатинина, повышение активности АЛТ, повышение билирубина в сыворотке крови, гипофосфатемия и гипокалиемия.

Большинство отклонений лабораторных показателей были легкой и средней степеней тяжести. Тяжелые (4 степени) отклонения включали лимфопению (2.2%), снижение гемоглобина (2%), гипокалиемию (2%), нейтропению (<1%), тромбоцитопению (<1%), гипофосфатемию (<1%), а также повышение креатинина (1%), холестерина (<1%), активности АСТ (<1%), АЛТ (<1%), билирубина (<1%), глюкозы (<1%) в сыворотке крови.Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомыДанные клинического исследования (средняя продолжительность терапии - 9.6 мес)Наиболее часто (≥ 10%): стоматит. Нежелательные реакции 3 степени (≥ 2%) были представлены стоматитом, нейтропенией, вирусным гастроэнтеритом. Нежелательные реакции 4 степени тяжести не были зарегистрированы.Определение частоты нежелательных реакций при применении препарата Афинитор;: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и <1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, средний отит, пневмония; часто - вирусный гастроэнтерит.Со стороны дыхательной системы: часто - кашель, носовые кровотечения, пневмонит.Со стороны системы кроветворения: часто - нейтропения, анемия.Со стороны пищеварительной системы: очень часто - стоматит (включает изъязвление слизистой оболочки полости рта, губ); часто - боль в ротовой полости, гастрит, рвота.Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь (включат макуло-папулезную сыпь, макулезную сыпь, генерализованную сыпь).Со стороны нервной системы: часто - судороги.Нарушения психики: часто - агрессивность, бессонница.Общие расстройства: часто - утомляемость, раздражительность, повышение температуры тела, нарушения походки.Со сторон половой системы: часто - аменорея, нерегулярный менструальный цикл.Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение концентрации общего холестерина в плазме крови, повышение уровня ЛПНП.Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой ≥10% (по мере убывания): гематологические - увеличение АЧТВ, снижение абсолютного количества нейтрофилов, анемия; биохимические - гиперхолестеринемия, повышение активности АСТ, гипертриглицеридемия, повышение активности АЛТ, гипофосфатемия, гипокалиемия. Большинство из вышеуказанных нежелательных реакций были легкой (1) или средней (2) степени тяжести.Отмечались случаи снижения абсолютного количества нейтрофилов 3 степени тяжести.Данные клинического исследования 2 фазы (средняя продолжительность лечения - 34 мес).Описанные ниже нежелательные реакции наблюдались только в клинических исследованиях 2 фазы.Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - синусит, воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, фарингит, воспаление наружного уха, инфекции кожных покровов,

опоясывающий лишай, желудочные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, назофарингит; часто - абсцесс конечностей, вирусный бронхит.Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - акнеформный дерматит, акне, фурункулез.Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, часто - рвота, гастрит.Со стороны органа зрения: очень часто - конъюнктивит.Со стороны мочевыделительной системы: часто - протеинурия.Лабораторные и инструментальные данные: часто - снижение концентрации иммуноглобулина G в крови.Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой ≥ 10%: гематологические - лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения; биохимические - повышение активности ЩФ, повышение концентрации глюкозы, креатинина, снижение концентрации глюкозы. Отмечались случаи повышения активности АСТ, ЩФ 3 степени тяжести и снижения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов 4 степени тяжести.Ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозомНаиболее часто (частота ≥ 1/10%): стоматит, гиперхолестеринемия, акне, повышенная утомляемость, анемия, повышение активности ЛДГ в плазме крови, лейкопения и тошнота. Наиболее частые побочные реакции 3-4 степени тяжести (частота ≥ 2%): стоматит, аменорея. Один летальный случай был зарегистрирован у пациента, получавшего Афинитор;; смерть явилась следствием эпилептического статуса. Связи между причиной смерти и приемом препарата Афинитор; отмечено не было.Определение частоты нежелательных реакций, возникавших при приеме препарата Афинитор; в дозе 10 мг /сут: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1 /1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1 /10 000), включая отдельные сообщения.Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - инфекции мочевыводящих путей, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.Со стороны системы кроветворения: очень часто - анемия, лейкопения; часто - тромбоцитопения.Со стороны обмена веществ: часто - снижение аппетита.Со стороны нервной системы: часто - головная боль, изменение восприятия вкуса, утрата вкусовой чувствительности.Со стороны дыхательной системы: часто - кашель, пневмонит, носовые кровотечения.Со стороны пищеварительной системы: очень часто - стоматит (включая афтозный стоматит и изъязвление языка и слизистой оболочки полости рта), тошнота; часто - диарея, рвота, боль в животе, метеоризм.Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - акне, часто - акнеформный дерматит, сухость кожи, папулы.Со стороны репродуктивной системы: часто - аменорея, нерегулярный менструальный цикл, маточные кровотечения, влагалищные кровотечения, опсоменорея.Общие нарушения: очень часто - повышенная утомляемость.Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности.Со стороны мочевыделительной системы: часто - острая почечная недостаточность.Со стороны лабораторных показателей: очень часто - повышение активности ЛДГ; часто -

гипофосфатемия, гиперлипидемия, дефицит железа; ≥10% (по мере убывания) - снижение гемоглобина в сыворотке крови, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение активности АСТ, АЛТ, повышение концентрации глюкозы, билирубина в крови, снижение содержания фосфора в сыворотке крови. Большинство из вышеуказанных побочных реакций были легкой (1-й) или средней (2-й) степени тяжести. Наиболее распространенные отклонения лабораторных показателей 3-4 степени тяжести - гипофосфатемия (5.1%), гипофибриногенемия (2.5%), лимфопения (1.3%) и нейтропения (1.3%), повышение активности ЩФ (1.3%), АСТ (1.3%), АЛТ (1.3%), гиперкалиемия (1.3%).Нежелательные реакции, представляющие особый клинический интересВ клинических исследованиях при применении препарата отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекций является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии.При применении эверолимуса по данным клинических исследований и спонтанных сообщений во время наблюдения в постмаркетинговый период отмечались случаи почечной недостаточности (в т.ч. с летальным исходом) и протеинурии.Рекомендуется контролировать функцию почек.При применении эверолимуса по данным клинических исследований и спонтанных сообщений, зарегистрированных в пострегистрационный период, отмечались случаи аменореи (включая вторичную аменорею).

Передозировка

О случаях передозировки препарата не сообщалось. При однократном приеме препарата внутрь в дозах до 70 мг его переносимость была удовлетворительной. Лечение: в случае передозировки необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также назначить соответствующую симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором Р-гликопротеина, обеспечивающего выделение из клеток многих лекарственных соединений. Поэтому на всасывание и последующее выведение эверолимуса могут влиять вещества, которые взаимодействуют с CYP3A4 и /или Р-гликопротеином.In vitro эверолимус проявляет свойства конкурентного ингибитора CYP3A4 и смешанного ингибитора CYP2D6.Препараты, которые способны повышать концентрацию эверолимуса в кровиКонцентрация эверолимуса в крови может повышаться при одновременном применении с препаратами, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 (уменьшение метаболизма эверолимуса) или Р-гликопротеина (уменьшение выделения эверолимуса из клеток кишечника). Следует

избегать одновременного применения эверолимуса с сильными ингибиторами CYP3A4 или P-гликопротеина (включая кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир и другие препараты с подобной активностью).Системная биодоступность эверолимуса существенно возрастала (увеличение Cmax и AUC соответственно в 4.1 и 15.3 раз) у здоровых добровольцев при совместном применении эверолимуса с кетоконазолом, являющимся мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина.Необходима осторожность при одновременном применении эверолимуса с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (включая эритромицин, верапамил, циклоспорин, флуконазол, дилтиазем, ампренавир, фосампренавир или апрепитант) или ингибиторами P-гликопротеина.При применении вместе с умеренными ингибиторами CYP3A4 или ингибиторами P-гликопротеина дозу препарата Афинитор; следует уменьшить.Системная биодоступность препарата у здоровых добровольцев возрастала при одновременном применении с эритромицином (умеренно активный ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина; Cmax и AUC эверолимуса увеличивались соответственно в 2 и 4.4 раза); с верапамилом (умеренно активный ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина; Cmax и AUC эверолимуса возрастали соответственно в 2.3 и 3.5 раза); с циклоспорином (субстрат CYP3A4 и ингибитор P-гликопротеина; Cmax и AUC эверолимуса увеличивались соответственно в 1.8 и 2.7 раза).К другим умеренным ингибиторам CYP3A4 и P-гликопротеина, которые могут повышать концентрацию эверолимуса в крови, относятся некоторые противогрибковые средства (например, флуконазол) и некоторые блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем).Не было выявлено различий в Cmin эверолимуса, применяемого в ежедневной дозе 5 мг или 10 мг, при применении совместно или без субстратов изофермента CYP3A4 и/или P-гликопротеина.Совместное применение со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A4 совместно или без ингибиторов P-гликопротеина не оказывало влияние на Cmin эверолимуса, применяемого в ежедневной дозе 5 или 10 мг.Препараты, которые способны уменьшать концентрацию эверолимуса в кровиКонцентрация эверолимуса в крови может снижаться при применении с препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (повышение метаболизма эверолимуса) или P-гликопротеина (увеличение выделения эверолимуса из клеток кишечника). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с сильными индукторами CYP3A4 или индукторами P-гликопротеина. При необходимости применения препарата Афинитор; вместе с сильными индукторами CYP3A4 или индукторами P-гликопротеина (например, рифампицином или рифабутином) дозу препарата следует увеличить.У здоровых добровольцев, получавших предшествующую терапию рифампицином (600 мг/сут в течение 8 дней), при последующем применении эверолимуса в однократной дозе наблюдалось почти 3-кратное повышение клиренса последнего и уменьшение

Cmax на 58% и AUC на 63%.Другие сильные индукторы CYP3A4 также могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, зверобой продырявленный; ГКС, в т.ч. дексаметазон, преднизон, преднизолон; некоторые противосудорожные средства - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; препараты для лечения ВИЧ - эфавиренз, невирапин).Влияние эверолимуса на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапииУ здоровых добровольцев одновременное применение эверолимуса с аторвастатином (субстрат CYP3A4) или правастатином (не является субстратом CYP3A4) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено также влияния симвастатина (субстрат CYP3A4) на клиренс эверолимуса.In vitro эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм циклоспорина (субстрата CYP3A4) и проявлял свойства смешанного ингибитора метаболизма декстрометорфана (субстрата CYP2D6). Cmax эверолимуса в равновесном состоянии при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг/сут или 70 мг/нед. в среднем была более чем в 12-36 раз ниже значений Ki эверолимуса по ингибирующему действию in vitro на изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. Поэтому влияние эверолимуса in vivo на метаболизм субстратов CYP3A4 и CYP2D6 маловероятно.Комбинированное применение эверолимуса и мидазолама приводит к увеличению Cmax мидазолама на 25% и возрастанию AUC(0-inf) мидазолама на 30%, при этом метаболическое отношение AUC (1-гидроксимидазолам/мидазолам) и T1/2 мидазолама не изменяются. Это свидетельствует о том, что повышенная экспозиция мидазолама является следствием эффектов эверолимуса в ЖКТ, когда оба препарата принимаются в одно и то же время. Поэтому эверолимус может влиять на биодоступность одновременно принимаемых внутрь лекарственных средств, которые являются субстратами изофермента CYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, в/в, п/к и трансдермально.Совместное применение эверолимуса и экземестана приводит к увеличению Cmax и C2ч последнего соответственно на 45% и 71%. Тем не менее, соответствующие уровни эстрадиола в равновесном состоянии (4 недели) не отличались в двух группах терапии. У пациенток в постменопаузе с гормонозависимым распространенным раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, получавших соответствующую комбинацию, не наблюдалось увеличения частоты развития побочных эффектов. Маловероятно, чтобы увеличение концентрации экземестана оказывало влияние на эффективность и безопасность эверолимуса.Комбинированное применение эверолимуса и октреотида пролонгированного действия приводит к увеличению Cmin октреотида, оказывающее незначительное влияние на клинический эффект эверолимуса у пациентов с метастазирующими нейроэндокринными опухолями.

Другие виды взаимодействия, которые могут повлиять на концентрацию эверолимусаСледует избегать одновременного применения эверолимуса с грейпфрутом, грейпфрутовым соком, плодами карамболы (тропической звезды), горьким апельсином и другими продуктами, влияющими на активность цитохрома P450 и P-гликопротеина.ВакцинацияИммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации; на фоне лечения препаратом Афинитор; вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать использования живых вакцин.

Особые указания

Лечение препаратом Афинитор; следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.До начала лечения препаратом Афинитор; и периодически во время терапии следует контролировать функцию почек, включая определение концентрации азота мочевины крови, белка в моче или содержания креатинина в сыворотке крови и проводить клинический анализ крови (в т.ч. содержание форменных элементов крови), а также контролировать концентрацию препарата у пациентов с СЭГА.Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала и во время лечения препаратом Афинитор;.Неинфекционный пневмонит является классоспецифичным побочным эффектом производных рапамицина. При применении препарата Афинитор; также отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких). В ряде случаев наблюдались тяжелые формы заболевания (редко со смертельным исходом). Диагноз неинфекционного пневмонита следует предположить при развитии таких неспецифических проявлений со стороны органов дыхания, как гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка, а также при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. Пациентам следует сообщать лечащему врачу о появлении любых новых или усилении имеющихся респираторных симптомов. При наличии только рентгенологических признаков неинфекционного пневмонита (при отсутствии клинически значимых симптомов) можно продолжать лечение препаратом Афинитор; без изменения дозы. Если симптомы пневмонита выражены умеренно, необходимо рассмотреть вопрос о временной приостановке терапии до исчезновения симптомов. Для купирования симптомов можно применять ГКС. Лечение препаратом можно возобновить в дозе на 50% ниже исходной. При развитии выраженных симптомов неинфекционного пневмонита (степень 3 или 4) терапию препаратом Афинитор; следует прекратить. Для купирования симптомов можно применять ГКС. В зависимости от конкретных клинических условий после излечения пневмонита терапию Афинитором можно возобновить в дозе на 50% ниже исходной.Афинитор; обладает

иммуносупрессивными свойствами и может способствовать развитию у больных бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций, в особенности вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. У пациентов, принимавших Афинитор;, были описаны местные и системные инфекции, включая пневмонию, другие бактериальные инфекции, а также грибковые инфекции, такие как аспергиллез или кандидоз, и вирусные инфекции, включая обострение вирусного гепатита В. Некоторые из этих инфекций были тяжелыми (с развитием дыхательной или печеночной недостаточности) и иногда с летальным исходом. Пациенты должны быть проинформированы о повышенном риске развития инфекций при применении препарата Афинитор;, и в случае появления симптомов инфекций своевременно обращаться к врачу. Пациентам с инфекциями перед назначением препарата Афинитор; следует провести надлежащее лечение.В случае развития инвазивной системной грибковой инфекции терапию препаратом Афинитор; следует отменить и назначить соответствующую противогрибковую терапию.У пациентов, получавших лечение препаратом Афинитор;, наблюдались язвенные поражения слизистой оболочки ротовой полости, стоматит и воспаление слизистой оболочки полости рта. В таких случаях рекомендуют местную терапию, однако следует избегать использования средств для полоскания полости рта, содержащих спирт или перекись водорода, поскольку их применение может ухудшить состояние. Противогрибковые средства следует применять только в случае подтверждения грибковой инфекции.Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении эверолимуса и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 или ингибиторов Р-гликопротеина.Следует избегать одновременного назначения эверолимуса и мощных индукторов изофермента CYP3A4.Использование в педиатрииПротивопоказано применение эверолимуса у детей и подростков в возрасте до 18 лет по следующим показаниям: распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии, распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли ЖКТ, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом.Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмамиИсследования влияния препарата Афинитор; на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных эффектов на фоне приема препарата Афинитор; (усталость, головокружение, сонливость) пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Условия хранения

В сухом темном месте