Инструкция по применению
Афинитор Таблетки 5 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Швейцария
Производитель: Новартис Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эверолимус
Количество в упаковке: 1



Описание

Таблетки 5 мг: продолговатые таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с тиснением &ldquo,NVR&rdquo, на одной стороне и &ldquo,5&rdquo, на другой.

Действующее вещество

Эверолимус

Состав

1 таблетка содержит: действующее вещество - эверолимус 5,00 мг, вспомогательные вещества: лактоза безводная, кросповидон, гипромеллоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, бутилгидрокситолуол.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Максимальная концентрация (Cmax) эверолимуса в крови у пациентов с распространенными солидными опухолями после приема эверолимуса в форме таблеток внутрь в дозе от 5 до 70 мг (натощак или с небольшим количеством нежирной пищи) достигается через 1-2 часа. Cmax при ежедневном приеме изменяется пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 10 мг. При приеме

однократной дозы эверолимуса 20 мг и выше возрастание Cmax происходит менее чем пропорционально дозе, однако значение площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) увеличивается пропорционально дозе при приеме от 5 до 70 мг препарата. При приеме эверолимуса в дозе 10 мг в форме таблеток с пищей с высоким содержанием жиров AUC и Cmax снижались соответственно на 22% и 54%. Одновременный прием пищи с низким содержанием жиров снижал AUC и Cmax на 32% и 42% Одновременный прием пищи, однако, не оказывал значимого влияния на профиль концентрация-время после всасывания в течение 24 часов. Распределение Процентное отношение концентрации эверолимуса в крови и плазме крови, которое является зависимым от концентрации соединения 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 цельной крови при концентрациях вещества, регистрируемых в крови онкологических пациентов, принимающих эверолимус по 10 мг в день. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. В экспериментальных исследованиях было показано, что после внутривенного введения проникновение эверолимуса через гематоэнцефалический барьер зависит от дозы нелинейно, что предполагает насыщение насоса гематоэнцефалического барьера, обеспечивающего попадание препарата из крови в ткани мозга. Проникновение эверолимуса через гематоэнцефалический барьер продемонстрировано также у животных, получавших препарат внутрь. Метаболизм Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ГП). После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизмененном виде. В крови человека определены шесть основных метаболитов эверолимуса, представленных тремя моногидроксилированными метаболитами, двумя продуктами гидролитического превращения с открытым кольцом и фосфатидилхолиновым конъюгатом эверолимуса. Указанные метаболиты по активности уступали эверолимусу примерно в 100 раз. Принято считать, что большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного соединения. Выведение Специальных исследований по изучению выведения эверолимуса у онкологических пациентов не проводилось, однако имеются соответствующие данные у пациентов, принимающих препарат после трансплантации органов. После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса пациентам большая часть (80%) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5%) выводилось почками. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале. Фармакокинетика в равновесном состоянии После ежедневного приема эверолимуса в форме таблеток величина AUC0-&tau, была пропорциональна дозе при применении в дозах от 5 до 10 мг в день. Равновесное состояние достигалось в пределах двух

недель. Cmax эверолимуса была пропорциональна дозе при применении в дозах от 5 до 10 мг в день. Время достижения Cmax (Tmax) составляло 1-2 часа. При ежедневном приеме эверолимуса по достижении равновесного состояния имелась достоверная корреляция между величиной и концентрацией эверолимуса в крови перед приемом очередной дозы. Период полувыведения эверолимуса составляет около 30 часов. Фармакокинетика у отдельных групп пациентов Пациенты с нарушениями функции печени При применении эверолимуса у пациентов с нарушениями функции печени 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) системная экспозиция препарата повышается в 1,6, 2,0-3,3 и 3,6 раз соответственно. Необходима коррекция дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел "Способ применения и дозы"). Пациенты с нарушением функции почек Существенного влияния величины клиренса креатинина (от 25 до 178 мл/мин) на клиренс (CL/F) эверолимуса не выявлено у пациентов с распространенными солидными опухолями. Посттрансплантационные нарушения функции почек (клиренс креатинина от 11 до 107 мл/мин) не влияли на фармакокинетику эверолимуса у пациентов после трансплантации органов. Пациенты в возрасте Применение эверолимуса у детей и подростков до 18 лет противопоказано 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 ТС при отсутствии СЭГА. У пациентов с СЭГА Cmin эверолимуса при применении в форме таблеток была приблизительно 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. Пациенты в возрасте ⩾ 65 лет Существенного влияния возраста пациентов (от 27 до 85 лет) на клиренс эверолимуса (CL/F от 4,8 до 54,7 л/ч) после приема препарата внутрь не было выявлено. Влияние расовой и этнической принадлежности Клиренс эверолимуса (CL /F) после приема препарата внутрь у лиц европеоидной и монголоидной рас при сходной функции печени не различается. По данным популяционного фармакокинетического анализа у лиц негроидной расы после пересадки органов клиренс эверолимуса (CL/F) (после приема внутрь) был в среднем на 20% больше, чем у представителей европеоидной расы.

Показания

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, 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-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Афинитор, следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами или лечения пациентов с ТС. Препарат Афинитор, следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) постоянно натощак или постоянно после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, их нельзя разжевывать или дробить. Для пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Афинитор, непосредственно перед приемом можно полностью растворить в стакане воды (примерно 30 мл), осторожно помешивая содержимое стаканчика до полного распадения таблетки (примерно 7 минут). Для обеспечения приема полной дозы следует еще раз набрать в стаканчик такой же объем воды (примерно 30 мл), смыть со стенок оставшиеся частицы препарата и выпить получившийся раствор. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность и нет признаков непереносимой токсичности. Смена лекарственной формы препарата Афинитор, Нельзя комбинировать разные лекарственные формы препарата (таблетки и диспергируемые таблетки) для достижения необходимой дозы. Следует всегда использовать одну и ту же лекарственную форму в соответствии с показанием к применению. При смене лекарственной формы (только для пациентов с СТА, ассоциированными с ТС) следует подбирать дозу препарата, максимально близкую к применяемой ранее. Следует проконтролировать Cmin эверолимуса приблизительно через 1 или 2 недели после смены лекарственной формы. Пропуск дозы В случае пропуска приема очередной дозы препарата, ее можно принять в течение 6 часов после запланированного времени, по истечении 6 часов после запланированного времени дозу следует пропустить. На следующий день дозу препарата следует принять в запланированное

время. Недопустим прием двойной дозы препарата с целью восполнения пропущенной. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии, распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом Рекомендуемая доза препарата Афинитор, составляет 10 мг один раз в сутки. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом. у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Дозу препарата Афинитор, для лечения пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, определяют исходя из площади поверхности тела (BSA, м2), рассчитанной по формуле Дюбуа. Начальная доза препарата Афинитор, и целевая Cmin эверолимуса в крови у пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС. 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 одной лекарственной формы (таблетки или диспергируемые таблетки) можно комбинировать для получения необходимой дозы, однако комбинировать разные лекарственные формы препарата Афинитор, с этой целью нельзя. Контроль концентрации эверолимуса в крови У пациентов, получающих терапию эверолимусом по поводу СЭГА, следует контролировать Cmin эверолимуса в крови. Определять Cmin эверолимуса в крови следует через 1-2 недели после начала терапии и/или любой коррекции дозы. Дозу корректируют для поддержания целевой Cmin эверолимуса в крови в диапазоне 5-15 нг/мл. Подбор дозы Для оптимального клинического ответа дозу препарата следует подбирать индивидуально, увеличивая на 2,5 мг для достижения целевой Cmin эверолимуса в крови. При планировании подбора дозы следует принимать во внимание эффективность и безопасность проводимого лечения, одновременно проводимую медикаментозную терапию и текущую Cmin эверолимуса в крови. Индивидуальный подбор дозы может быть проведен исходя из следующей формулы: новая доза эверолимуса применяемая доза х (целевая Cmin /текущая Cmin эверолимуса) Например, применяемая доза препарата, рассчитанная исходя из площади поверхности тела, в настоящее время составляет 2,5 мг, Cmin эверолимуса в крови в равновесном состоянии составляет 4 нг /мл. Для достижения целевой Cmin эверолимуса в крови составляющей >5нг/мл, например, 8 нг/мл, новая скорректированная доза препарата должна составлять 5 мг (применяемая суточная доза 2,5 мг, увеличенная на 2,5 мг). После коррекции дозы следует определить Cmin в крови через 1-2 недели. Долгосрочный контроль дозы У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, объем опухоли следует измерить через 3 месяца после начала терапии препаратом Афинитор, с последующей коррекцией

дозы с учетом изменения объема опухоли на фоне лечения, Cmin эверолимуса в крови и индивидуальной переносимости препарата. После достижения стабильной дозы препарата при СЭГА, ассоциированными с ТС, следует контролировать Cmin эверолимуса в крови на протяжении всего срока лечения каждые 3-6 месяцев у пациентов с меняющейся площадью поверхности тела и каждые 6-12 месяцев у пациентов с неизменной площадью поверхности тела. Рекомендации по коррекции дозы препарата Афинитор, при развитии нежелательных реакций Коррекция тяжелых и/или трудноперенос имых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребовать временного прерывания терапии с/без уменьшения дозы. Если требуется снижение дозы препарата, рекомендовано применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей. В таблице 1 отражены рекомендации по коррекции дозы препарата при развитии НЛР. У пациентов, получающих препарат Афинитор, в наименьшей доступной дозировке, дальнейшее снижение дозы при необходимости возможно при приеме препарата через день. Тактика ведения пациента должна основываться на индивидуальной оценке пользы и риска с учетом особенностей каждого пациента. Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Афинитор, при развитии нежелательных реакций Нежелательная реакция Степень тяжести1 Рекомендации по изменению дозы2 и коррекции нежелательных явлений Неинфекционный пневмонит Степень 1 Субклинический, отдельные признаки или симптомы, вмешательство не показано Коррекции дозы не требуется. Контроль состояния. Степень 2 Проявляющийся клинически, показано вмешательство, ограничение бытовой ежедневной активности Рассмотреть возможность прерывания терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Прекращение терапии, если снижения степени тяжести симптомов до 1 степени не наступило в течение 4 недель. Степень 3 Тяжелые симптомы, ограничение способности к самообслуживанию, показана кислородотерапия Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов. Рассмотреть возможность возобновления терапии в сниженной дозе. При повторном развитии симптомов 3 степени - рассмотреть возможность прекращения терапии. Степень 4 Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность, показано экстренное вмешательство (например, трахеотомия или и интубация Прекращение терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов. Стоматит Степень 1 Субклинические симптомы, или симптомы легкой степени, вмешательство не показано Коррекции дозы не требуется. Полоскание рта бесспиртовым или водно-солевым (0,9%) раствором несколько раз в день. Степень 2 Умеренные болевые ощущения, не препятствующие приему пищи,

показана специальная диета Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии препаратом Афинитор, в прежней дозе. При повторном развитии симптомов стоматита 2 степени - прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин, бутил-аминобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) слез глюкокортикостероидов для местного применения3 Степень 3 Тяжелые болевые ощущения, препятствующие приему пищи Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин, бутил-аминобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидами для местного применения3 Степень 4 Жизнеугрожающие последствия, показано экстренное вмешательство Прекращение терапии, лечение стоматита соответствующими методами. Другая не гематологическая токсичность (исключая метаболические нарушения) Степень 1 Коррекции дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Степень 2 Коррекции дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. При непереносимости симптомов прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе. При повторном развитии симптомов 2 степени прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Степень 3 Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Рассмотреть возможность возобновления терапии препаратом Афинитор, в сниженной дозе. При повторном развитии симптомов 3 степени - рассмотреть возможность прекращения терапии. Степень 4 Прекращение терапии, лечение соответствующими методами. Метаболические нарушения (например, гипергликемия, дислипидемия) Степень 1 Коррекции дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Степень 2 Коррекции дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Степень 3 Прерывание терапии. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Степень 4 Прекращение терапии, лечение соответсвующими методами. Тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов) Степень 1 (Коррекции дозы не требуется. Степень 2 (Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе. Степень 3 (или Степень 4 (Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов) Степень 1 (или Степень 2 (Коррекции дозы не требуется. Степень 3 (Прерывание терапии до

снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в прежней дозе. Степень 4 (Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Фебрильная нейтропения Степень 3 (АЧН (абсолютное число нейтрофилов)38,3 ос или при продолжительном повышении температуры тела &ge,38 оС, сохраняющемся более 1 часа Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени и отсутствия лихорадки. Возобновление терапии в сниженной дозе. Степень 4 Жизнеугрожающие последствия, показано экстренное вмешательство Прекращение терапии. 1 Степени тяжести: 1 = минимальные симптомы, 2 = умеренные симптомы, 3 = выраженные симптомы, 4 = жизнеугрожающие симптомы. Оценочная шкала основана на рекомендованных Национальным институтом онкологии США стандартных терминологических критериях оценки нежелательных явлений (NCI CTCAE v4.03) 2 Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей. 3 Избегать применения препаратов, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные чабреца (тимьяна) в лечении стоматита (могут провоцировать усиление изъязвления слизистой ротовой полости). Одновременная терапия умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или Р-ГП Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать совместного применения препарата Афинитор, и умеренных ингибиторов CYP3A4 или Р-ГП. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии: распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы. ангиомиолипома почки. не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 или Р-ГП, доза препарата Афинитор, в большинстве случаев должна быть снижена до 5 мг или 2,5 мг в сутки. Однако точные клинические данные по корректировке дозы отсутствуют, рекомендуемая коррекция дозы может варьировать у отдельных групп пациентов, поэтому рекомендуется проведение тщательного лекарственного мониторинга с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов. В случае прекращения одновременного применения умеренных ингибиторов CYP3A4 или Р-ГП, следует учитывать продолжительность "отмывочного" периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения препарата Афинитор, в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата Афинитор, и умеренных ингибиторов CYP3A4 или Р-ГП. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли Если пациентам показано одновременное

применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 или P-ГП, доза препарата Афинитор, в большинстве случаев должна быть снижена на 50%. При возникновении побочных эффектов может потребоваться дополнительное снижением дозы. Следует определить Cmin эверолимуса в крови по меньшей мере через 1 неделю после начала одновременного применения умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 или P-ГП. При отмене одновременно применяемых ингибиторов изофермента CYP3A4 или P-ГП дозу препарата Афинитор, следует вернуть к исходной после 2-3 дней "отмывочного" периода и, по меньшей мере, через 1 неделю определить Cmin эверолимуса в крови. Применение одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 Несмотря на то, что одновременного применения препарата с мощными индукторами следует избегать, имеются данные по коррекции режима дозирования препарата в случае, если невозможно избежать одновременного приема препаратов. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии: распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы. ангиомиолипома почки не требующая немедленного хирургического вмешательства. у пациентов с туберозным склерозом При применении препарата Афинитор, одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 на основании фармакокинетических данных может потребоваться увеличение суточной дозы в 2 раза с шагом в 5 мг или меньше. 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 следует обеспечить 2-3 дней "отмывочного" периода (адекватный период для значительного снижения индукции изофермента), до снижения дозы препарата Афинитор, к исходной дозе. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом. у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли При применении препарата Афинитор, одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, противоэпилептическими препаратами, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) может потребоваться увеличение начальной дозы препарата Афинитор, для достижения терапевтической концентрации 5-15 нг/мл, следует увеличить суточную дозу препарата Афинитор, в 2 раза и оценить переносимость лечения. Приблизительно через 2 недели следует измерить Cmin эверолимуса в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Афинитор, на 2,5 мг для достижения терапевтической концентрации 5-15 нг/мл. При прекращении приема мощного индуктора изофермента CYP3A4 дозу препарата

Афинитор, следует вернуть к исходной после 2-3 дней "отмывочного" периода, и приблизительно через 2 недели измерить Cmin эверолимуса в крови. При добавлении к терапии эверолимусом мощного индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться увеличение дозы препарата Афинитор,. Дозу следует увеличить в 2 раза и оценить переносимость терапии. Приблизительно через 2 недели после удваивания дозы следует определить Cmin эверолимуса в крови. Далее при необходимости дозу следует корректировать на 2,5 мг для поддержания целевой Cmin эверолимуса в крови. Добавление еще одного мощного индуктора изофермента CYP3A4 к уже проводимой одновременной терапии препаратом Афинитор, и мощным индуктором изофермента CYP3A4 может не потребовать дополнительной коррекции дозы препарата Афинитор,. Приблизительно через 2 недели после добавления еще одного мощного индуктора изофермента CYP3A4 следует определить Cmin эверолимуса в крови и при необходимости дозу следует изменить на 2,5 мг для поддержания целевой Cmin эверолимуса в крови. Отмена терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента CYP3A4, применяемых одновременно с препаратом Афинитор,, может не потребовать дополнительной коррекции дозы препарата Афинитор,. Следует определить Cmin эверолимуса в крови приблизительно через 2 недели после прекращения одновременной терапии одн

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных веществ препарата. Беременность и период кормления грудью. Нарушение функции печени (класс A, B, C по классификации Чайлд-Пью) у пациентов от 3-х до 18 лет с СЭГА. Возраст до 3-х лет (СЭГА), до 18 лет (по остальным показаниям). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-ГП. Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами Р-ГП.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Сводная характеристика рисков Нет данных о применении препарата Афинитор, у беременных женщин. Потенциальный риск для человека не известен. В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность, включая эмбрио- и фетотоксичность. Препарат Афинитор, противопоказан к применению во время беременности. Исследования у животных При применении эверолимуса внутрь у самок крыс в дозе ⩾0,1 мг/кг (приблизительно 4% от суточной AUC у пациентов, принимающих препарат в дозе 10 мг/сут) частота преимплантационных потерь увеличивалась. эверолимус проходит через гематоплацентарный барьер и оказывает токсическое действие на оплодотворенную яйцеклетку. У крыс эверолимус проявлял эмбрио- и фетотоксичность при системной экспозиции ниже терапевтической, что приводило к увеличению смертности или уменьшению массы тела плода. Частота возникновения вариантов развития скелета и скелетных мальформаций (например, расщелина грудной клетки) увеличивалась при применении эверолимуса в дозах 0,3 и 0,9 мг/кг. У кроликов эмбриотоксичность проявлялась увеличением частоты поздней резорбции плода при применении эверолимуса в дозе 0,8 мг/кг (9,6 мг/м2), что приблизительно в 1,6 раз выше дозы 10 мг для взрослых при применении по показанию СЭГА и в 1,3 раз выше средней дозы, применяемой при ТС и рефрактерной эпилепсии, рассчитанной по площади поверхности тела. Не было выявлено побочных действий на эмбрион и плод при применении эверолимуса у самцов крыс. Исследования у человека Описаны случаи воздействия эверолимуса на плод во время беременности в результате приема препарата как матерью, так и отцом (беременность у женщины, являвшейся партнером пациента, принимавшего эверолимус). Сообщений о возникновении пороков развития плода не зарегистрировано. В некоторых случаях беременность протекала без осложнений и закончилась родами здоровым плодом без какой-либо патологии. Лактация Сводная характеристика рисков Не известно проникает ли эверолимус в грудное молоко человека. Не зарегистрировано случаев воздействия эверолимуса на ребенка в период грудного вскармливания у человека. В исследованиях у животных эверолимус и/или его метаболиты легко и быстро проникали в молоко крыс в концентрации, в 3,5 раза превосходящей концентрацию в плазме крови матери. Женщинам, получающим эверолимус, не следует кормить грудью во время терапии и спустя 2 недели после приема последней дозы. Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом Контрацепция Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом следует проинформировать, что в исследованиях у животных было выявлено неблагоприятное влияние эверолимуса на развивающийся плод. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом, ведущим активную половую жизнь, необходимо применять надежные способы контрацепции (при правильном и длительном применении которых частота наступления беременности составляет

Побочные действия

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак, метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы При применении препарата наиболее частыми НЛР (частота ≥1/10) являлись (по мере убывания частоты встречаемости): стоматит, кожная сыпь, повышенная утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, изменение восприятия вкуса, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, кожный зуд, уменьшение массы тела, гиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель, головная боль. Наиболее частыми НЛР 3-4 степени тяжести (частота ≥l/100 - Ниже представлены НЛР, возникавшие при применении препарата Афинитор, (в дозе 10 мг в день) с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥l/10), часто (≥1/100 и Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекции (включая часто пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, нечасто - бронхит, опоясывающий лишай, сепсис, абсцесс, единичные случаи оппортунистических инфекций (например, аспергиллез, кандидоз, вирусный гепатит В), редко - миокардит вирусной этиологии). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - анемия, часто - тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения, нечасто панцитопения, редко - истинная эритроцитарная аплазия костного мозга. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение аппетита, гипергликемия, гиперхолестеринемия, часто - гипертриглицеридемия, гипофосфатемия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипокалиемия, дегидратация, гипокальциемия. Нарушения психики: часто - бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - изменение восприятия вкуса, головная боль, нечасто - потеря вкусовой чувствительности. Нарушения со стороны органа зрения: часто - отек век, нечасто - конъюнктивит. Нарушения со стороны сердца: нечасто - хроническая сердечная недостаточность. Нарушения со стороны сосудов: часто - артериальная гипертензия, кровотечения различной локализации, лимфатический отек, нечасто - "приливы", тромбоз глубоких вен. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - пневмонит (включая часто: пневмонит, интерстициальную болезнь легких, инфильтрацию легких, редко: альвеолярное легочное кровотечение, легочную токсичность, альвеолит), носовое кровотечение, кашель, часто - одышка, нечасто - кровохарканье, легочная эмболия, редко - острый респираторный дистресс-синдром. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - стоматит (включая очень часто: стоматит, часто: афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки языка и полости рта, нечасто: глоссит, глоссалгию), диарея, тошнота, часто - рвота, сухость слизистой оболочки полости рта,

боль в ротовой полости, боль в животе, диспепсия, дисфагия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь, кожный зуд, часто - сухость кожи, поражение ногтевых пластин, угревая сыпь, эритема, шелушение кожи, повышенная ломкость ногтевых пластин, синдром ладонно-подошвенной эритродизэстезии, алопеция, редко - ангионевротический отек. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - артралгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - протеинурия, почечная недостаточность, нечасто - учащенное мочеиспускание в дневное время суток, острая почечная недостаточность. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - нерегулярный менструальный цикл*, нечасто - аменорея. * - у пациенток в возрасте от 10 до 55 лет, получавших терапию препаратом во время клинических исследований Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость, астения, периферические отеки, часто - повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек, нечасто - некардиогенная боль в груди, медленное заживление ран. Лабораторные и инструментальные показатели: очень часто - снижение массы тела. Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой ≥l/10 (градация "очень часто", НИР перечислены по мере снижения частоты встречаемости): гематологические снижение концентрации гемоглобина, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения (или их сочетание - панцитопения), Биохимические повышение концентрации глюкозы крови натощак, холестерина, триглицеридов, повышение активности АСТ, гипофосфатемия, повышение активности АЛТ, повышение концентрации креатинина, гипокалиемия, снижение концентрации альбумина. Большинство отклонений лабораторных показателей были легкой и средней степени тяжести. Тяжелые (3-4 степени) отклонения включали: гематологические - очень часто: лимфопению, снижение концентрации гемоглобина, часто - нейтропению, тромбоцитопению, лейкопению, биохимические очень часто - повышение концентрации глюкозы крови натощак, часто - гипофосфатемию, гипокалиемию, повышение активности АСТ, АЛТ, а также повышение концентрации креатинина, общего холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, снижение концентрации альбумина. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом. у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли, ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом. не требующая немедленного хирургического вмешательства При применении препарата наиболее частыми НЛР (частота ≥1/10, НЛР перечислены по мере убывания частоты встречаемости) являлись: стоматит, лихорадка, назофарингит, диарея, инфекции верхних дыхательных путей, рвота, кашель, кожная сыпь, головная боль, аменорея, угревая сыпь, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, синусит, нерегулярный менструальный цикл,

фарингит, ухудшение аппетита, повышенная утомляемость, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия. Наиболее частыми НЛР 3-4 степени тяжести (частота ≥1 /100) являлись: пневмония, стоматит, аменорея, нейтропения, лихорадка, нерегулярный менструальный цикл, гипофосфатемия, диарея и воспаление подкожной жировой клетчатки. Ниже представлены НЛР, возникавшие при применении препарата Афинитор, с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥ l/10), часто (≥ 1/100 и Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, синусит, фарингит, часто - средний отит, воспаление подкожной клетчатки, стрептококковый фарингит, гастроэнтерит вирусной этиологии, гингивит, нечасто - опоясывающий лишай, сепсис, бронхит вирусной этиологии. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения. Нарушения со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - ухудшение аппетита, гиперхолестеринемия, часто - гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гипергликемия. Нарушения психики: часто - бессонница, агрессивность, раздражительность. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, часто - изменение восприятия вкуса. Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипертензия, часто- лимфедема. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - кашель, часто - носовое кровотечение, пневмонит. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - стоматит (включая очень часто - стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, афтозная язва, часто - изъязвление слизистой оболочки губ и языка, нечасто - боль в деснах, глоссит), диарея, рвота, часто - запор, тошнота, боль в животе, метеоризм, боль в ротовой полости, гастрит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь (включая очень часто - сыпь, часто - эритематозная сыпь, эритема, нечасто - генерализованная сыпь, макуло-папуллезная сыпь, макулезная сыпь), акне, часто сухость кожи, акнеформный дерматит, нечасто - ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - протеинурия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто - аменорея*, нерегулярный менструальный цикл*, часто - меноррагия, киста яичника, влагалищное кровотечение, нечасто - опсоменорея*. * - у пациенток в возрасте от 10 до 55 лет, получавших терапию препаратом во время клинических исследований Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - лихорадка, повышенная утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение активности ЛГ в крови, нечасто - повышение активности ФСГ в крови. Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой ≥1/10 (по мере убывания

частоты встречаемости): Гематологические: увеличение частичного тромбопластинового времени, снижение абсолютного количества нейтрофилов, снижение концентрации гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения. Биохимические: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ПАФ), повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Большинство из вышеуказанных НЛР были легкой (1-й) или средней (2-й) степени тяжести. Тяжелые (3-4 степени) отклонения включали: - гематологические: часто - снижение абсолютного количества нейтрофилов, увеличение частичного тромбопластинового времени, снижение концентрации гемоглобина, нечасто - лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения, - биохимические: часто гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, повышение активности ГЦФ, повышение активности АЛТ и АСТ, гиперхолестеринемия, нечасто - повышение концентрации глюкозы крови натощак. Пострегистрационный опыт применения Информация о следующих побочных реакциях на эверолимус была получена в результате пострегистрационного опыта применения препарата Афинитор, с помощью сообщений о спонтанных случаях и литературных данных. Поскольку данные об этих реакциях собираются добровольно от популяции неопределенного размера, невозможно надежно оценить частоту возникновения, поэтому она классифицируется как "неизвестно". Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: местная воспалительная реакция в ранее облучённой области (кожа, легкие или другие ранее облучённые органы). Отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекций является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии. Описание отдельных НЛР по данным клинических исследований и при применении эверолимуса в клинической практике в пострегистрационном периоде Отмечались случаи почечной недостаточности (в том числе с летальным исходом) и протеинурии. Рекомендуется контролировать функцию почек. Отмечались случаи аменореи (включая вторичную аменорею). Отмечались случаи развития пневмоцистной пневмонии (вызванной Pneumocystis jirovecii), некоторые с летальным исходом. Отмечались случаи развития ангионевротического отека как при одновременном применении с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), так и при изолированном применении эверолимуса. В пострегистрационном исследовании у пациенток в постменопаузе с гормон зависимым HER- раком молочной железы с момента начала терапии препаратом Афинитор, в дозе 10 мг/сутки в комбинации с эксеместаном (25 мг/сутки) с целью уменьшения частоты возникновения и степени тяжести стоматита местно применяли бесспиртовой раствор дексаметазона 0,5 мг/5 мл (10 мл раствора, полоскание полости рта в течение 2 минут 4 раза в сутки на протяжении 8 недель) с последующим приемом пищи не ранее чем через 1 час после полоскания. Частота возникновения стоматита ≥2 степени тяжести составила 2,4%, что

ниже относительно ранее зарегистрированной частоты (27,4%) в клинических исследованиях у пациентов данной категории. Частота возникновения стоматита 1 степени составила 18,8%, при этом не зарегистрировано случаев стоматита 3 или 4 степени. Сводный профиль безопасности в данном исследовании был сравним с определенным ранее у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТС, за исключением явлений кандидозного поражения слизистой полости рта, которые отмечались у 2,2% пациентов в данном исследовании по сравнению с 0,2% в ранее проведенном исследовании у пациентов данной популяции. Пациенты в возрасте У пациентов данной категории основные характер, тип и частота НЛР, выявленных в клинических исследованиях, были схожими, за исключением инфекций, которые регистрировались с более высокой частотой и тяжестью у пациентов младше 6 лет. Результаты клинических исследований не выявили негативного влияния эверолимуса на рост и развитие в пубертатном периоде. Пациенты в возрасте ⩾ 65 лет НЛР, развивавшиеся при применении эверолимуса у пациентов в возрасте 65 лет и старше, чаще требовали прекращения терапии. Наиболее часто такие явления включали: пневмонит (в т.ч. интерстициальную болезнь легких), стоматит, повышенную утомляемость и одышку. Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметит любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

О случаях передозировки препаратом не сообщалось. В случае передозировки препаратом Афинитор, симптоматическую терапию. При однократном приеме препарата внутрь в дозах до 70 мг его переносимость была удовлетворительной.

Взаимодействие с другими препаратами

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором Р- гликопротеина (Р-ГП-насоса), обеспечивающего эффлюкс из клеток многих лекарственных соединений. Поэтому на всасывание и последующее выведение эверолимуса могут влиять вещества, которые взаимодействуют сизоферментом CYP3A4 и/или Р-ГП. In vitro эверолимус проявляет свойства конкурентного ингибитора изофермента CYP3A4 и смешанного ингибитора изофермента CYP2D6. Лекарственные средства (ЛС), которые могут изменять концентрацию эверолимуса в крови: ЛС ИзменениеAUC и Cmахэверолимуса Рекомендации по одновременному применению Мощные ингибиторы CYP3A4/P-ГП Кетоконазол AUC повышалось в 15,3 раз Cmax повышалось в 4,1 раз Одновременное применение с препаратом Афнннтор, не рекомендовано. Итраконазол Позаконазол Вориконазол Одновременное применение не изучено, ожидается значительное

повышение концентрации эверолимуса. Телитромицин Кларитромицин Нефазодон Ритонавир Атазанавир Саквинавир Дарунавир Индинавир Нелфинавир Ингибиторы CYP3A4/P-ГП с умеренной активностью Эритромицин AUC повышалось в 4,4 раз Cmax повышалось в 2,0 раза Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать совместного применения препарата Афинитор, и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-ГП. Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии: распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы ангиомиолипома почки не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 или P-ГП, доза препарата Афинитор, в большинстве случаев должна быть снижена до 5 мг или 2,5 мг в сутки. Однако точные клинические данные по корректировке дозы отсутствуют, рекомендуемая коррекция дозы может варьировать у отдельных групп пациентов, поэтому рекомендуется проведение тщательного лекарственного мониторинга с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов. в случае прекращения одновременного применения умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-ГП, следует учитывать продолжительность "отмывочного" периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения препарата Афинитор, в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата Афинитор, и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-ГП. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом. у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 или P-ГП, доза препарата Афинитор, в большинстве случаев должна быть снижена на 50%. При возникновении побочных эффектов может потребоваться дополнительное снижение дозы. Следует определить Cmin эверолимуса в крови по меньшей мере через 1 неделю после начала одновременного применения умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 или P-ГП. При отмене одновременно применяемых ингибиторов изофермента CYP3A4 или P-ГП дозу препарата Афинитор, вернуть к исходной после 2-3 дней "отмывочного" периода и, по меньшей мере, через 1 неделю определить Cmin эверолимуса в крови. Иматнниб AUC повышалось в 3,7 раз Cmax повышалось в 2,2 раза Верапамил AUC повышалось в 3,5 раз Cmax повышалось в 2,3 раз Циклоспорин AUC повышалось в 2,7 раз Cmax повышалось в 1,8 раз Флуконазол Дилтиазем Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Дронедарон Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Ампренавир Фосампренавир Одновременное

применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Грейпфрут, грейпфрутовый сок, плоды карамболы (тропической звезды), горький апельсин и другие продукты, влияющие на активность цитохрома Р450 и Р-ГП. Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Одновременного применения с препаратом Афинитор, следует избегать. Мощные индукторы CYP3A4 Рифамиицин AUC уменьшалось на 63% Cmax уменьшалось в 58% Одновременного применения с препаратом Афинитор, следует избегать. При необходимости одновременного применения следует увеличить дозу препарата Афинитор,. Глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон) Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Карбамазепин Фенобарбитал Фснитоин Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Эфавиренз Невирапин Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса. Зверобой продырявленный Одновременное применение не изучено, ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса. Одновременное применение с препаратом Афинитор, не рекомендовано. Влияние эверолимуса на концентрацию в плазме ЛС, применяемых в качестве сопутствующей терапии У здоровых добровольцев при одновременном применении-эверолимуса с аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4) или правастатином (не является субстратом изофермента CYP3A4) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено также влияния симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) на клиренс эверолимуса. In vitro эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм субстрата изофермента CYP3A4 - циклоспорина и являлся смешанным ингибитором субстрата изофермента CYP2D6 - декстрометорфана в равновесном состоянии. Средняя равновесная Cmax эверолимуса при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг в день или 70 мг в неделю более чем в 12-36 раз ниже значений Ki эверолимуса по ингибирующему действию in vitro на изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. В связи с вышесказанным влияние эверолимуса in vivo на метаболизм субстратов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 маловероятно. Одновременное применение эверолимуса и мидазолама приводит к увеличению Cmax мидазолама на 25% и увеличению AUC(0-inf) мидазолама на 30%, при этом метаболическое отношение AUC (1 -гидроксимидазолам/мидазолам) и период полувыведения мидазолама не изменяются. Это свидетельствует о том, что повышенная экспозиция мидазолама является следствием эффектов эверолимуса в желудочно-кишечном тракте, при приеме указанных препаратов в одно и то же время. Таким образом, эверолимус может влиять на биодоступность одновременно принимаемых внутрь ЛС, которые являются субстратами изофермента CYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других ЛС, являющихся

субстратами CYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально. При одновременном применении с эверолимусом отмечено 10%-ое увеличение концентрации в плазме крови противоэпилептических лекарственных средств - карбамазепина, клобазама и его метаболита, N-дезметилклобазама, перед приемом очередной дозы. Данное явление может быть клинически незначимым, однако, следует принять во внимание возможность коррекции дозы противоэпилептических ЛС с узким терапевтическим индексом, например, карбамазепина. При одновременном применении эверолимус не влиял на концентрацию в плазме крови противоэпилептических ЛС, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (клоназепама, диазепама, фелбамата и зонисамида), перед приемом очередной их дозы. Также не отмечено влияния эверолимуса на концентрацию в плазме крови других противоэпилептических ЛС, в т.ч. вальпроевой кислоты, топирамата, окскарбазепина, фенобарбитала, фенитоина и пиримидона, перед приемом очередной их дозы. Одновременное применение эверолимуса и эксеместана приводит к увеличению Cmin 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. Влияние данного увеличения концентрации эксеместана на его эффективность и безопасность маловероятно. Одновременное применение эверолимуса и октреотида пролонгированного действия приводит к увеличению Cmin октреотида, оказывающее незначительное влияние на клинический эффект эверолимуса у пациентов с метастазирующими нейроэндокринными опухолями. Вакцинация Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации, на фоне лечения препаратом Афинитор, вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами.

Особые указания

Лечение препаратом Афинитор, следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами или лечения пациентов с ТС. Контрацепция Во время терапии препаратом Афинитор, и как минимум в течение 8 недель после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Неинфекционный пневмонит Неинфекционный пневмонит является класс-специфичным 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 у пациентов 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. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключать оппортунистические инфекции, например, пневмоцистную пневмонию. Пациента следует проинструктировать о необходимости сообщать лечащему врачу о появлении любых новых или усилении имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы. У пациентов, имеющих только рентгенологические признаки неинфекционного пневмонита (при отсутствии или при наличии минимальных клинически значимых симптомов), возможно продолжение лечения препаратом Афинитор, без изменения дозы препарата. В случае если симптомы пневмонита выражены умеренно, необходимо рассмотреть вопрос о временной приостановке терапии до улучшения состояния. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50% ниже исходной. При развитии выраженных симптомов (степень 3 или 4) неинфекционного пневмонита терапию препаратом Афинитор, следует прекратить до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. В зависимости от клинических условий после излечения пневмонита терапия препаратом может быть возобновлена в дозе на 50% ниже исходной (см. раздел "Способ применения и дозы"). При повторном развитии симптомов до 3 степени следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Афинитор,. При развитии неинфекционного пневмонита 4 степени терапию препаратом следует прекратить. Также получено сообщение о развитии пневмонита при приеме препарата Афинитор, в сниженной дозе. У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики развития пневмоцистной пневмонии. Инфекции Препарат Афинитор, обладает иммуносупрессивными свойствами и может способствовать развитию у пациентов бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций, в особенности вызываемых условно патогенными микроорганизмами. У пациентов, принимавших препарат Афинитор,, были описаны местные и системные инфекции, включая пневмонию, другие бактериальные инфекции, грибковые инфекции, такие как аспергиллез или кандидоз, пневмоцистную пневмонию и вирусные инфекции, включая обострение вирусного гепатита В. Некоторые из этих инфекций были тяжелыми (с развитием сепсиса [включая септический шок], дыхательной или печеночной недостаточности) и иногда приводили к летальному исходу у детей и взрослых. Пациента следует проинформировать о повышенном риске развития инфекций при применении

препарата Афинитор,, быть внимательными к симптомам и признакам инфекций и при их появлении своевременно обращаться к врачу. У пациентов с инфекционными заболеваниями перед применением препарата Афинитор, следует провести надлежащее лечение. При подтверждении диагноза инфекционного поражения следует незамедлительно начать соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о временном приостановлении или полной отмене терапии препаратом. В случае развития инвазивной системной грибковой инфекции терапию препаратом Афинитор, следует отменить и провести соответствующую противогрибковую терапию. У пациентов, получающих терапию эверолимусом, описаны случаи развития пневмоцистной пневмонии, некоторые с летальным исходом. Развитие пневмоцистной пневмонии может быть связано с одновременным применением глюкокортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов. в случае одновременного лечения глюкокортикостероидами или другими препаратами, угнетающими иммунную систему, следует рассмотреть возможность проведения профилактики развития пневмоцистной пневмонии. Реакции гиперчувствительности Реакции гиперчувствительности при применении эверолимуса включали (но не ограничивались) анафилактический шок, одышку, покраснение кожных покровов, боль в грудной клетке и ангионевротический отек (например, отек дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). Ангионевротический отек при одновременном применении с ингибиторами АПФ У пациентов, получающих одновременное лечение ингибиторами АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). Стоматит Стоматит, включая изъязвление слизистой оболочки полости рта, воспаление слизистой полости рта, является наиболее частой НЛР у пациентов, получающих препарат Афинитор, (см. раздел "Побочное действие"). Стоматит, как правило, развивается в первые 8 недель терапии. В случае возникновения стоматита рекомендуется применение местной терапии. Следует избегать применения средств, содержащих спирт, перекись водорода, йод, чабрец (тимьян), так как они могут усугубить состояние (см. раздел "Способ применения и дозы"). Не следует применять противогрибковые средства, если наличие грибковой инфекции не подтверждено. В исследовании у пациенток в постменопаузе с раком молочной железы применение в качестве средства для полоскания полости рта глюкокортикостероидного раствора, не содержащего спирта, в течение первых 8 недель терапии препаратом Афинитор, в комбинации с эксеместаном позволило достигнуть клинически значимого снижения частоты и тяжести стоматита (см. раздел "Побочное действие"). Почечная недостаточность При применении препарата Афинитор, были отмечены случаи развития почечной недостаточности (включая острую почечную недостаточность), некоторые с летальным исходом. Необходимо контролировать функцию почек во время терапии препаратом, особенно у пациентов

с дополнительными факторами риска (см. раздел "Побочное действие"). Лабораторные исследования и контроль Функция почек При применении препарата Афинитор, были отмечены случаи повышения концентрации креатинина в сыворотке крови (обычно легкой степени) и протеинурии (см. раздел "Побочное действие"). До начала лечения препаратом Афинитор, и периодически во время терапии следует контролировать функцию почек, включая измерение концентрации мочевины в сыворотке крови, концентрации белка в моче или концентрации креатинина в сыворотке крови, проводить клинический анализ крови и определять концентрацию эверолимуса у пациентов с СЭГА. Глюкоза крови При применении препарата Афинитор, были отмечены случаи гипергликемии (см. раздел "Побочное действие"). До начала лечения препаратом Афинитор, и периодически во время терапии следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак. Более частый контроль рекомендуется проводить у пациентов, одновременно получающих другие препараты, провоцирующие гипергликемию. Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала лечения препаратом Афинитор, Липиды крови При применении препарата Афинитор, были отмечены случаи дислипидемии (см. раздел "Побочное действие"). До начала лечения препаратом Афинитор, и периодически во время терапии следует контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови. При отклонении данных показателей от нормы рекомендуется применять соответствующие средства терапии. Гематологические нарушения При применении препарата Афинитор, были отмечены случаи снижения концентрации гемоглобина, количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов (см. раздел "Побочное действие"). Необходимо проводить развернутый анализ крови до начала терапии и периодически в течение всего курса лечения. Нарушение функции печени Концентрация эверолимуса была выше у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степеней (см. раздел "Фармакологические свойства"). У пациентов старше 18 лет с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Препарат Афинитор, противопоказан пациентам с СЭГА, ассоциированными с ТС, в возрасте до 18 лет с нарушением функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью. Вакцинация. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия"). В случае применения препарата Афинитор, у пациентов младше 18 лет следует провести все рекомендованные местным календарем прививок противовирусные вакцинации. Заживление ран Нарушение процесса заживления ран является класс-эффектом производных рапамицина, включая эверолимус.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Афинитор, в периоперационном периоде. Осложнения лучевой терапии Сообщалось о тяжелых реакциях на лучевую терапию (включая лучевой эзофагит, лучевой пневмонит и лучевое поражение кожи), при применении эверолимуса во время или вскоре после проведения лучевой терапии. Необходимо проявлять осторожность у данной категории пациентов. Сообщалось о местной воспалительной реакции в ранее облучённой области у пациентов, принимавших эверолимус после предшествующей лучевой терапии.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Исследования влияния препарата Афинитор, на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных реакций 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 оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.