

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Николимус, 2,5 мг, таблетки

Николимус, 5 мг, таблетки

Николимус, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эверолимус.

Николимус, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг эверолимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Николимус, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг эверолимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Николимус, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг эверолимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Николимус, 2,5 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета с фаской и риской.

Николимус, 5 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета с фаской.

Николимус, 10 мг, таблетки

Двойковыпуклые капсуловидные таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- 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 (СЭГА), ассоциированные с туберозным склерозом (ТС) 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Николимус следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами или лечения пациентов с туберозным склерозом.

Режим дозирования

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность и нет признаков непереносимой токсичности.

Смена лекарственной формы препарата эверолимуса

Нельзя комбинировать разные лекарственные формы препарата эверолимуса (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 СЭГА, ассоциированными с ТС) следует подбирать дозу препарата, максимально близкую к применяемой ранее. Следует проконтролировать C_{min} 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 Николимус 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 Николимус для лечения пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, определяют исходя из площади поверхности тела (BSA, m^2), рассчитанной по формуле Дюбуа.

Начальная доза препарата Николимус и целевая C_{min} эверолимуса в крови у пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС

Рекомендуемая начальная доза препарата Николимус для лечения пациентов с СЭГА, составляет $4,5 \text{ мг}/m^2$, округленная до ближайшей дозировки препарата Николимус. Таблетки препарата Николимус различных дозировок одной лекарственной формы можно комбинировать для получения необходимой дозы, однако комбинировать разные лекарственные формы эверолимуса с этой целью нельзя.

Контроль концентрации эверолимуса в крови

У пациентов, получающих терапию эверолимусом по поводу СЭГА, следует контролировать C_{min} эверолимуса в крови. Определять C_{min} эверолимуса в крови следует через 1–2 недели после начала терапии и/или любой коррекции дозы. Дозу корректируют для поддержания целевой C_{min} 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 C_{min} эверолимуса в крови. При планировании подбора дозы следует принимать во внимание эффективность и безопасность проводимого лечения, одновременно проводимую медикаментозную терапию и текущую C_{min} эверолимуса в крови. Индивидуальный подбор дозы может быть проведен исходя из следующей формулы:

новая доза эверолимуса = применяемая доза $\times$ (целевая C_{min} / текущая C_{min} эверолимуса)

Например, применяемая доза препарата, рассчитанная исходя из площади поверхности тела, в настоящее время составляет 2,5 мг, $C_{\min}$ эверолимуса в крови в равновесном состоянии составляет 4 нг/мл. Для достижения целевой $C_{\min}$ эверолимуса в крови составляющей > 5 нг/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 $C_{\min}$ 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 Николимус с последующей коррекцией дозы с учетом изменения объема опухоли на фоне лечения, $C_{\min}$ эверолимуса в крови и индивидуальной переносимости препарата.

После достижения стабильной дозы препарата при СЭГА, ассоциированными с ТС, следует контролировать $C_{\min}$ 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 Николимус при развитии нежелательных явлений

Коррекция тяжелых и/или труднопереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребовать временного прекращения терапии с/без уменьшения дозы. Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей. В таблице № 1 отражены рекомендации по коррекции дозы препарата при развитии НЛР. У пациентов, получающих препарат Николимус 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 Николимус при развитии нежелательных явлений

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Рекомендации по изменению дозы и коррекции нежелательных явлений ²
Неинфекционный пневмонит	Степень 1 Субклинические, 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 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	Прекращение терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии препаратом Николимус в прежней дозе. При повторном развитии симптомов стоматита до 2 степени - прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин , бутиламинобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидов для местного применения ³ .
	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 , бутиламинобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидов для наружного применения ³ .
Другая не гематологическая токсичность (исключая метаболические нарушения)	Степень 4 Жизнеугрожающие последствия, показано экстренное вмешательство	Прекращение терапии, лечение стоматита соответствующими методами.
	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 Николимус в сниженной дозе. При повторном развитии симптомов до 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 соответствующими методами.
Тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов)	Степень 1 ($< \text{НГН}$ (нижняя граница нормы) – $75000/\text{мм}^3$; $< \text{НГН} - 75,0 \times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы не требуется.
	Степень 2 ($< 75000 - 50000/\text{мм}^3$; $75,0 - 50,0 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
	Степень 3 ($< 50000 - 25000/\text{мм}^3$; $50,0 - 25,0 \times 10^9/\text{л}$) или Степень 4 ($< 25000/\text{мм}^3$; $< 25,0 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.

Нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов)	Степень 1 ($< \text{НГН} - 1500/\text{мм}^3$; $< \text{НГН} - 1,5 \times 10^9/\text{л}$) или Степень 2 ($< 1500 - 1000/\text{мм}^3$; $1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы не требуется.
	Степень 3 ($< 1000 - 500/\text{мм}^3$; $1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
	Степень 4 ($< 500/\text{мм}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
Фебрильная нейтропения	Степень 3 (АЧН (абсолютное число нейтрофилов) $< 1000/\text{мм}^3$ при однократном повышении температуры тела $> 38,3^\circ\text{C}$ или при продолжительном повышении температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$, 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.
¹Степени 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) ²Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей. ³Избегать применения препаратов, содержащих спирт, пероксид водорода, йод и производные чабреца (тимьяна) в лечении стоматита (могут провоцировать усиление изъязвления в ротовой полости).		

Одновременная терапия умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-ГП

Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать совместного применения препарата Николимус и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-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, ангиомиолиптома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом

Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами СYP3A4 или Р-ГП, доза препарата Николимус 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 СYP3A4 или Р-ГП, следует учитывать продолжительность «отмывочного» периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения препарата Николимус в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата Николимус и умеренных ингибиторов СYP3A4 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 СYP3A4 или Р-ГП, доза препарата Николимус в большинстве случаев должна быть снижена на 50%. При возникновении побочных эффектов может потребоваться дополнительное снижение дозы. Следует определить $C_{\min}$ эверолимуса в крови по меньшей мере через 1 неделю после начала одновременного применения умеренного ингибитора изофермента СYP3A4 или Р-ГП. При отмене одновременно применяемых ингибиторов изофермента СYP3A4 или Р-ГП дозу препарата Николимус следует вернуть к исходной после 2–3 дней «отмывочного» периода и, по меньшей мере, через 1 неделю определить $C_{\min}$ эверолимуса в крови.

Применение одновременно с мощными индукторами изофермента СYP3A4

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, ангиомиолиптома

почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом

При применении препарата Николимус 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 Николимус 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 3–5 дней «отмывочного» периода (адекватный период для значительного снижения индукции изофермента), до снижения дозы препарата Николимус 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 Николимус одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, противосудорожными препаратами, такими как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин) может потребоваться увеличение начальной дозы препарата Николимус для достижения терапевтической концентрации 5–15 нг/мл; следует увеличить суточную дозу препарата Николимус в 2 раза и оценить переносимость лечения. Приблизительно через 2 недели следует измерить $C_{\min}$ эверолимуса в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Николимус на 2,5 мг для достижения терапевтической концентрации 5–15 нг/мл. При прекращении приема мощного индуктора изофермента CYP3A4 дозу препарата Николимус следует вернуть к исходной после 3–5 дней «отмывочного» периода, и приблизительно через 2 недели измерить $C_{\min}$ эверолимуса в крови.
- При добавлении к терапии эверолимусом мощного индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться увеличение дозы препарата Николимус. Дозу следует увеличить в 2 раза и оценить переносимость терапии. Приблизительно через 2 недели после удваивания дозы следует определить $C_{\min}$ эверолимуса в крови. Далее при необходимости дозу следует корректировать на 2,5 мг для поддержания целевой $C_{\min}$ эверолимуса в крови.
- Добавление еще одного мощного индуктора изофермента CYP3A4 к уже проводимой одновременной терапии препаратом Николимус и мощным индуктором изофермента CYP3A4 может не потребовать дополнительной коррекции дозы препарата Николимус. Приблизительно через 2 недели после добавления еще одного мощного

индуктора изофермента CYP3A4 следует определить $C_{\min}$ эверолимуса в крови и при необходимости дозу следует изменить на 2,5 мг для поддержания целевой $C_{\min}$ эверолимуса в крови.

- Отмена терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента CYP3A4, применяемых одновременно с препаратом Николимус, может не потребовать дополнительной коррекции дозы препарата Николимус. Следует определить $C_{\min}$ эверолимуса в крови приблизительно через 2 недели после прекращения одновременной терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента CYP3A4. При отмене всех одновременно применяемых мощных индукторов изофермента CYP3A4 дозу препарата Николимус следует вернуть к исходной после 3–5 дней «отмывочного» периода, и приблизительно через 2 недели определить $C_{\min}$ эверолимуса в крови.

Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса у пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС

У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, следует контролировать $C_{\min}$ эверолимуса в крови с помощью валидированных биоаналитических методов жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Рекомендовано по возможности использовать один и тот же метод анализа и лабораторию для терапевтического контроля концентрации эверолимуса в крови на протяжении всего периода лечения.

Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса следует проводить в сроки через 1–2 недели после начала терапии, после любого изменения дозы или смены лекарственной формы препарата или добавления к терапии ингибиторов изофермента CYP3A4 или Р-ГП, или при появлении признаков нарушения функции печени. Концентрацию эверолимуса следует оценить приблизительно через 2 недели после добавления к терапии индукторов изофермента CYP3A4 или Р-ГП.

Дозу необходимо подбирать до достижения значения $C_{\min}$ (5–15 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 с учетом переносимости препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет: коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек: коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

При распространенном и/или метастатическом почечно-клеточном раке или метастатических нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта, легкого и

поджелудочной железы, при гормонозависимом распространенном раке молочной железы, при ангиомиолипоме почки, ассоциированной с ТС:

- У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день.
- У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 5 мг в день; при плохой переносимости препарата возможно снижение дозы до 2,5 мг в день.
- У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. В случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. В случае изменения степени тяжести нарушения функции печени (по классификации Чайлд-Пью) необходимо провести коррекцию дозы препарата Николимус.

При субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом

Пациенты ≥ 18 лет

Нарушение функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью): 75 % от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (округленная до ближайшей дозировки).

Нарушения функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью): 50 % от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (округленная до ближайшей дозировки).

Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью): применение препарата не рекомендовано. В случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск, возможно применение препарата в дозе, не превышающей 25 % от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела.

$C_{\min}$ эверолимуса в цельной крови следует определить приблизительно через 1–2 недели после начала лечения или после изменения функции печени (по классификации Чайлд-Пью). Следует корректировать дозу для достижения $C_{\min}$ препарата в диапазоне от 5 до 15 нг/мл с учетом переносимости препарата. При изменении степени тяжести нарушения функции печени дозу препарата следует корректировать.

Дети

Препарат Николимус не показан для лечения онкологических заболеваний у детей и подростков.

Препарат Николимус не показан для лечения детей и подростков с ангиомиолипомой почки, ассоциированной с ТС.

Препарат Николимус в таблетках не показан для лечения детей с СЭГА в возрасте < 3 лет.

Для лечения пациентов данной категории следует применять эверолимус в форме диспергируемых таблеток.

При лечении СЭГА у детей и подростков рекомендованные дозы такие же, как для лечения взрослых пациентов с СЭГА, за исключением пациентов с нарушениями функции печени.

Не рекомендуется применение препарата Николимус у пациентов < 18 лет с СЭГА и нарушением функции печени.

Применение препарата Николимус у пациентов < 18 лет с нарушениями функции печени не рекомендовано.

Способ применения

Лечение препаратом Николимус следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами или лечения пациентов с туберозным склерозом.

Препарат Николимус следует принимать внутрь один раз в день 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 не следует разжевывать или дробить. Для пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Николимус непосредственно перед приемом можно полностью растворить в стакане воды (примерно 30 мл), осторожно помешивая содержимое стаканчика до полного распада 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Нарушение функции печени (класс А, В, С 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 с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-ГП.

Следует избегать одновременного применения с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами Р-ГП.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При одновременном применении эверолимуса с умеренными ингибиторами CYP3A4 или ингибиторами P-ГП.
- У пациентов >18 лет с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью) в случае, когда польза от приема препарата превышает возможный риск.
- У пациентов до и после хирургических вмешательств.

Лечение препаратом Николимус следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами или лечения пациентов с ТС.

Особые указания

Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или P-ГП и с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами P-ГП (см. раздел 4.5.).

Контрацепция

Во время терапии препаратом Николимус 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 эверолимуса 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 Николимус 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 Николимус 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 4.2.). При повторном развитии симптомов до 3 степени следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Николимус. При развитии неинфекционного пневмонита 4 степени терапию препаратом следует прекратить. Также получено сообщение о развитии пневмонита при приеме эверолимуса в сниженной дозе.

У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики развития пневмоцистной пневмонии.

Инфекции

Препарат Николимус обладает иммуносупрессивными свойствами и может способствовать развитию у пациентов бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций, в особенности вызываемых условно патогенными микроорганизмами. У пациентов, принимавших эверолимус, 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 Николимус, быть внимательными к симптомам и признакам инфекций и при их появлении своевременно обращаться к врачу. У пациентов с инфекционными заболеваниями перед применением препарата Николимус 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 Николимус 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 иммунодепрессивных 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 эверолимус (см. раздел 4.8). 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 4.2.). 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 эверолимусом в комбинации с эксместаном позволило достигнуть клинически значимого снижения частоты и тяжести стоматита (см. раздел 4.8.).

Почечная недостаточность

При применении эверолимуса 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 4.8.).

Лабораторные исследования и контроль

Функция почек

При применении эверолимуса были отмечены случаи повышения концентрации креатинина в сыворотке крови (обычно легкой степени) и протеинурии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Николимус и периодически во время терапии следует

контролировать функцию почек, включая измерение концентраций 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 эверолимуса были отмечены случаи гипергликемии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Николимус и периодически во время терапии следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак. Более частый контроль рекомендуется проводить у пациентов, одновременно получающих другие препараты, провоцирующие гипергликемию. Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала лечения препаратом Николимус.

Липиды крови

При применении эверолимуса были отмечены случаи дислипидемии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Николимус 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 эверолимуса были отмечены случаи снижения концентрации гемоглобина, количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов (см. раздел 4.8.). Необходимо проводить развернутый анализ крови до начала терапии и периодически в течение всего курса лечения.

Нарушения 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 5). Препарат Николимус не рекомендован для лечения пациентов ≥ 18 лет с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.2. и 5.2.).

Препарат Николимус не рекомендован для лечения пациентов < 18 лет с СЭГА и нарушением функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.2. и 5.2.).

Вакцинация

Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами (см. раздел 4.5.). В случае применения препарата

Николимус 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 Николимус 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 облученной области у пациентов, принимавших эверолимус после предшествующей лучевой терапии.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором Р-ГП (Р-ГП-насоса), обеспечивающего вывод многих лекарственных соединений из клеток, в связи с чем вещества, которые взаимодействуют с изоферментом CYP3A4 и/или Р-ГП, могут влиять на всасывание и последующее выведение эверолимуса.

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	Изменение AUC и максимальной концентрации (C _{max})	Рекомендации по одновременному применению
Мощные ингибиторы CYP3A4/P-ГП		
Кетоконазол	AUC повышалась в 15,3 раз C _{max} повышалась в 4,1 раз	Одновременное применение с препаратом Николимус не рекомендовано.
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Одновременное применение не изучено, ожидается	

Телитромицин Кларитромицин	значительное повышение концентрации эверолимуса.		
Нефазодон			
Ритонавир Атазанавир Саквинавир Дарунавир Индинавир Нелфинавир			
<i>Ингибиторы CYP3A4/P-ГП с умеренной активностью</i>			
Эритромицин			AUC повышалась в 4,4 раз C _{max} повышалась в 2,0 раза
Иматиниб	AUC повышалась в 3,7 раз C _{max} повышалась в 2,2 раза		
Верапамил	AUC повышалась в 3,5 раз C _{max} повышалась в 2,3 раза		
Циклоспорин	AUC повышалась в 2,7 раз C _{max} повышалась в 1,8 раз		
Флуконазол	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса.		
Дилтиазем			
Дронедазон	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 P450 и P-ГП.	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса.	Одновременного применения с препаратом Николимус следует избегать.	
<i>Мощные индукторы CYP3A4</i>			
Рифампицин	AUC уменьшалась на 63% C _{max} уменьшалась на 58%	Одновременного применения с препаратом Николимус следует избегать. При необходимости одновременного применения следует увеличить дозу препарата Николимус (см. раздел 4.2., <i>Одновременная терапия умеренными</i>	
Глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)	Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса.		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Одновременное применение не изучено, ожидается		

	уменьшение концентрации эверолимуса.	ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-ГП).
Эфавиренз Невирапин	Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса.	
Зверобой продырявленный	Одновременное применение не изучено, ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса.	Одновременное применение с препаратом Николимус 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 C_{max} эверолимуса при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг в день или 70 мг в неделю более чем в 12–36 раз ниже значений K_i 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 C_{max} 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 (клоназепам, диазепам, фелбамат и зонисамид), 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, фенobarбитала, фенитоина и пиримидона, перед приемом очередной их дозы.

Одновременное применение эверолимуса и эксеместана приводит к увеличению C_{min} и C_{24} 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, положительным по гормональным рецепторам, 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 C_{min} 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 Николимус вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Сводная характеристика рисков

Нет данных о применении эверолимуса у беременных женщин. Потенциальный риск для человека неизвестен. В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность, включая эмбрио- и фетотоксичность.

Препарат Николимус противопоказан к применению во время беременности.

Исследования у животных

При применении эверолимуса внутрь у самок крыс в дозе $\geq 0,1$ 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 < 1%) во время терапии препаратом и минимум в течение 8 недель после ее завершения. Пациентам мужского пола, принимающим эверолимус, не следует отказываться от попыток зачатия.

Фертильность

Исследования у животных

В исследованиях у животных фертильность самок не изменялась, однако были зарегистрированы случаи преимплантационных потерь. У самцов крыс наблюдались морфологические изменения в яичках при применении эверолимуса в дозе 0,5 мг/кг и выше, а также снижение подвижности и уменьшение количества сперматозоидов и активности тестостерона при применении дозы 5 мг/кг, что соответствует терапевтической концентрации (52 нг*ч/мл и 414 нг*ч/мл соответственно в сравнении с терапевтической концентрацией 560 нг*ч/мл при применении препарата у человека в дозе 10 мг/сут) и приводит к снижению фертильности у самцов. Имеются данные об обратимости данного эффекта.

Исследования у человека

Терапия эверолимусом может отрицательно сказаться на фертильности у пациентов мужского и женского пола.

У пациенток, принимавших эверолимус, отмечались нерегулярный менструальный цикл, вторичная аменорея и нарушение баланса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). У пациентов мужского пола на фоне применения эверолимуса отмечалось повышение активности ФСГ и ЛГ, снижение активности тестостерона, азооспермия.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния эверолимуса на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных реакций на фоне приема препарата Николимус (усталость, головокружение, сонливость), пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 $\geq 1/10$) 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 $\geq 1/100 - < 1/10$) были: стоматит, анемия, гипергликемия, повышенная утомляемость, инфекции, пневмонит, диарея, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, лимфопения, протеинурия, кровотечение, гипофосфатемия, кожная сыпь, артериальная гипертензия, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), пневмония и сахарный диабет.

Субэпидимальные 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 $\geq 1/10$; 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 $\geq 1/100$) являлись: пневмония, стоматит, аменорея, нейтропения, лихорадка, нерегулярный менструальный цикл, гипофосфатемия, диарея и воспаление подкожной жировой клетчатки.

Табличное резюме нежелательных реакций

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак, метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы

Ниже представлены НЛР, возникавшие при применении эверолимуса (в дозе 10 мг в день) с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Системно-органный класс	Частота встречаемости	
Инфекции и инвазии	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 метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита, гипергликемия, гиперхолестеринемия
	Часто	Гипертриглицеридемия, гипофосфатемия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипокалиемия, дегидратация, гипокальциемия
Психические нарушения	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	Очень часто	Пневмонит (включая часто: пневмонит,

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		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
Желудочно-кишечные нарушения	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 эритродизестезии, алопеция
	НРедко	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Нерегулярный менструальный цикл*
	Нечасто	Аменорея
Общие нарушения и реакции 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

*у пациенток в возрасте от 10 до 55 лет, получавших терапию препаратом во время клинических исследований

[#]Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой $\geq 1/10$ (градация «очень часто», НЛР 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.

Субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли, ангиомиолиптома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства

Ниже представлены НЛР, возникавшие при применении эверолимуса с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в том числе отдельные сообщения. НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
-------------------------	-----------------------	-----------------------

Инфекции и инвазии	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 метаболизма и питания	Очень часто	Ухудшение аппетита, гиперхолестеринемия
	Часто	Гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гипергликемия
Психические нарушения	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
Желудочно-кишечные нарушения	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	Очень часто	Кожная сыпь (включая очень часто: сыпь;

кожи и подкожных тканей		часто: эритематозная сыпь, эритема, нечасто: генерализованная сыпь, макуло-папулезная сыпь, макулезная сыпь), акне
	Часто	Сухость кожи, акнеформный дерматит
	Нечасто	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	Аменорея*, нерегулярный менструальный цикл*
	Часто	Меноррагия, киста яичника, влагалищное кровотечение
	Нечасто	Опсоменорея*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка, повышенная утомляемость
Лабораторные и инструментальные показатели [#]	Часто	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение активности ЛГ в крови
	Нечасто	Повышение активности ФСГ в крови

*у пациенток в возрасте от 10 до 55 лет, получавших терапию препаратом во время клинических исследований

[#]Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой $\geq 1/10$ (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 (ЩФ), повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

Большинство из вышеуказанных отклонений 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 ЩФ, повышение активности АЛТ и АСТ, гиперхолестеринемия; нечасто – повышение концентрации глюкозы крови натощак.

Пострегистрационный опыт применения

Информация о следующих нежелательных реакциях на эверолимус была получена в результате пострегистрационного опыта применения эверолимуса 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 облученной области (кожа, легкие или другие ранее облученные органы).

Описание отдельных НЛР по данным клинических исследований и при применении эверолимуса в клинической практике в пострегистрационном периоде

Отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекций является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии.

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 положительным по гормональным рецепторам и HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с момента начала терапии эверолимусом 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.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста (≥ 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.

Дети

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата Николимус через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы киназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих).

Код АТХ: L01EG02

Механизм действия

Эверолимус является избирательным ингибитором серин-треониновой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), специфически воздействующим на комплекс mTORC1 сигнал-преобразующей mTOR-киназы и регуляторного raptor-протеина (regulatory associated protein of mTOR). Эверолимус проявляет свою активность за счет высокоаффинного взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком FKBP12. Комплекс FKBP12-эверолимус связывается с mTORC1, ингибируя его способность к передаче сигналов. mTOR является ключевой серин-треониновой киназой, играющей центральную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживаемости. Регуляция сигнального пути mTORC1 является сложным процессом, зависящим от митогенов, факторов роста, энергетической составляющей и питательных веществ.

Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части PI3K/AKT-зависимого каскада, регуляция которого нарушена в большинстве злокачественных опухолей человека, а также при генетических заболеваниях, таких как туберозный склероз (ТС).

Сигнальная функция mTORC1 реализуется через модулирование фосфорилирования дистальных эффекторов, из которых наиболее полно охарактеризованы регуляторы трансляции: киназа рибосомального белка S6 (S6K1) и фактор инициации эукариотных клеток, 4E-связывающий белок (4E-BP1). Нарушение функции S6K1 и 4E-BP1 вследствие ингибирования mTORC1 нарушает трансляцию кодируемых мРНК основных белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода (гипоксии). Это подавляет рост опухоли и экспрессию индуцируемых гипоксией факторов (например, транскрипционного фактора HIF-1). Последнее приводит к уменьшению экспрессии факторов, обеспечивающих усиление процессов ангиогенеза в опухоли (например, сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF) во множественных опухолях, таких как почечно-клеточный рак и ангиомиолипома. Сигнальная передача через mTORC1 регулируется генами-супрессорами опухолевого роста: генами туберозного склероза 1 и 2 (TSC1, TSC2). Отсутствие или инактивация TSC1 или TSC2 приводит к повышению уровня RHEB-GTP (гуанозинтрифосфат-связывающий белок, ГТФ-связывающий белок), относящийся к Ras семейству ГТФаз, который

взаимодействует с комплексом mTORC1, вызывая его активацию. Активация mTORC1 приводит к нисходяще-направленному сигнальному каскаду, в том числе активации S6K1. Субстрат mTORC1, S6K1, фосфорилирует рецептор эстрогена, который отвечает за лиганд-независимую активацию рецептора.

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Соответственно центральному регуляторному действию комплекса mTORC1, эверолимус уменьшает пролиферацию клеток, гликолиз и ангиогенез в солидных опухолях *in vivo*, таким образом, реализуя два независимых пути подавления роста опухоли: прямая противоопухолевая активность и ингибирование стромальной составляющей опухоли.

Активация mTOR сигнального пути – ключевой адаптивный механизм развития резистентности к эндокринной терапии у пациенток с раком молочной железы. Различные пути передачи сигнала активируются при развитии устойчивости к эндокринной терапии. Основным из них является PI3K/АКТ/mTOR, который активирован в клетках рака молочной железы, резистентных к ингибиторам ароматазы и длительно находящихся в состоянии эстрогенной депривации. В исследованиях *in vitro* показано, что клетки опухоли при гормонозависимом и HER2+ раке молочной железы чувствительны к ингибирующим эффектам эверолимуса, а противоопухолевая активность комбинированной терапии эверолимусом и ингибитором ароматазы усиливает таковую активность эверолимуса вследствие синергии. Резистентность клеток рака молочной железы к ингибиторам ароматазы вследствие активации АКТ может быть преодолена посредством комбинирования с эверолимусом. Комбинированная терапия эверолимусом и ингибитором ароматазы позволяет увеличить медиану выживаемости без прогрессирования в 2,7 раза и на 62 % снизить вероятность прогрессирования заболевания и смерти.

При ТС, генетически обусловленном заболевании, инактивирующие мутации генов TSC1 или TSC2 приводят к образованию гамартом различной локализации.

У пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами (СЭГА), ассоциированными с ТС, после 6 месяцев лечения эверолимусом отмечалось статистически значимое уменьшение объема опухоли, при этом у 75 % пациентов объем опухоли сократился не менее чем на 30 %, а у 32 % пациентов – не менее чем на 50 %. При этом новых очагов, усиления гидроцефалии, признаков повышения внутричерепного давления и необходимости в хирургическом лечении СЭГА не возникло.

Продолжительное наблюдение за пациентами с СЭГА, ассоциированными с ТС, подтвердили устойчивую эффективность эверолимуса.

Фармакодинамические эффекты

После ежедневного применения эверолимуса в дозе 5 мг или 10 мг отмечалась умеренная зависимость уменьшения фосфорилирования белка 4E-BP1 опухолевой ткани от средней минимальной концентрации ($C_{\min}$) эверолимуса в крови в равновесном состоянии. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что уменьшение фосфорилирования киназы S6 крайне чувствительно к ингибированию mTOR эверолимусом. Ингибирование фосфорилирования eIF-4G было полным при всех значениях $C_{\min}$ после ежедневного применения эверолимуса в дозе 10 мг.

Имелась тенденция к увеличению срока выживаемости без прогрессирования заболевания при увеличении $C_{\min}$ эверолимуса, нормализованной по времени (определяемой по формуле: (площадь под кривой $C_{\min}$ -время от начала исследования до времени события)/ (время от начала исследования до события)) у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (отношение рисков 0,73) и у пациентов с распространенными карциноидами (отношение рисков 0,66). Величина $C_{\min}$ эверолимуса повлияла на вероятность уменьшения размера опухоли ($p < 0,001$) при изменении экспозиции от 5 до 10 нг/мл у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и у пациентов с распространенными карциноидами (отношение шансов 1,62 и 1,46 соответственно).

Эверолимус достоверно снижал риск прогрессирования заболевания и смерти пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком после прогрессии на антиангиогенной терапии на 67 %, медиана выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания составила 4,9 месяцев. В течение 6 месяцев у 36 % пациентов, получавших эверолимус, не отмечалось прогрессирования заболевания. Применение эверолимуса позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов (оценивалось влияние симптомов заболевания на различные сферы жизни пациента).

При применении эверолимуса у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями выживаемость без прогрессирования в течение 18 месяцев составила 34,2 %.

У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, увеличение $C_{\min}$ в 2 раза ведет к уменьшению объема опухоли на 13 %.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) 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. $C_{\max}$ при ежедневном приеме препарата изменяется пропорционально дозе в диапазоне от 5

до 10 мг. При приеме однократной дозы эверолимуса 20 мг и выше возрастание $C_{\max}$ происходит менее чем пропорционально дозе, однако значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе при приеме от 5 мг до 70 мг препарата.

При приеме эверолимуса в дозе 10 мг в форме таблеток с пищей с высоким содержанием жиров AUC и $C_{\max}$ препарата снижались соответственно на 22 % и 54 %. Одновременный прием пищи с низким содержанием жиров снижал AUC и $C_{\max}$ на 32 % и 42 %, соответственно. 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.

Биотрансформация

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-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. Поэтому принято считать, что большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного соединения.

Элиминация

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 большая часть (80 %) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5 %) выделялось почками. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале.

Фармакокинетика в равновесном состоянии

После ежедневного приема эверолимуса величина площади под фармакологической кривой «концентрация-время» от момента приема препарата до момента отбора пробы ($AUC_{0-\tau}$) была пропорциональна дозе препарата при его применении в дозах от 5 до 10 мг в день. Равновесное состояние достигалось в пределах двух недель. C_{max} эверолимуса была пропорциональна дозе при применении препарата в дозах от 5 до 10 мг в день. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляло 1–2 часа.

При ежедневном приеме эверолимуса по достижении равновесного состояния имела достоверная корреляция между величиной $AUC_{0-\tau}$ и концентрацией препарата в крови перед приемом очередной дозы. Период полувыведения эверолимуса составляет около 30 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме эверолимуса пациентами с нарушениями функции печени системное воздействие препарата повышается в 1,6; 2,0-3,3 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 у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

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 ≥ 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 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.

Дети в возрасте до 18 лет

- 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 минимальная концентрация ($C_{\min}$) 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 $C_{\min}$ 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бутилгидрокситолуол

Гипромеллоза Е15

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон

Лактозы моногидрат

Лактоза безводная

Натрия стеарилфумарат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 112

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После вскрытия пакета таблетки хранить при температуре не выше 25 °С в течение 1 месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке производителя (контурные ячейковые упаковки, помещенные в пакет, в пачке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или из пленки поливинилхлоридной с поливинилиденхлоридным покрытием и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с пакетиком силикагеля помещают в пакет термосвариваемый из буфлена, или фольги ламинированной, или из полимерных материалов. По 1 пакету термосвариваемому вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Николимус доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.