

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Олирамус, 2,5 мг, таблетки

Олирамус, 5 мг, таблетки

Олирамус, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эверолимус.

Олирамус, 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.).

Олирамус, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг эверолимуса.

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

Олирамус, 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.

Олирамус, 2,5 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «E9VS» на одной стороне, «2.5» – на другой.

Олирамус, 5 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «E9VS 5» на одной стороне, с риской – на другой.

Олирамус, 10 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «E9VS 10» на одной стороне, с риской – на другой.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Олирамус показан к применению у взрослых (в возрасте старше 18 лет).

- Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии.
- Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легкого.
- Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Олирамус следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Режим дозирования

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

Смена лекарственной формы

Нельзя комбинировать разные лекарственные формы эверолимуса (таблетки и диспергируемые таблетки) для достижения необходимой дозы. Следует всегда использовать одну и ту же лекарственную форму в соответствии с показанием к применению.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легкого, гормонозависимый распространенный рак молочной железы

Рекомендуемая доза препарата Олирамус составляет 10 мг один раз в сутки.

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.

Рекомендации по коррекции дозы препарата Олирамус при развитии нежелательных реакций

Коррекция тяжелых и/или труднопереносимых 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 Олирамус 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 Олирамус
при развитии нежелательных реакций.

Побочная реакция	Степень тяжести ¹	Рекомендации по изменению дозы ² и коррекции нежелательных явлений
Неинфекционный пневмонит	1 степень Субклинический, отдельные признаки или симптомы; вмешательство не показано	Коррекция дозы не требуется. Контроль состояния.
	2 степень 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.

	3 степень 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.
	4 степень Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; показано экстренное вмешательство (например, трахеотомия или интубация)	Прекращение терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов.
Стоматит	1 степень Субклинические симптомы или симптомы легкой степени; вмешательство не показано	Коррекция дозы не требуется. Полоскание рта бесспиртовым или водно-солевым (0,9 %) раствором несколько раз в день.
	2 степень Умеренные болевые ощущения, не препятствующие приему пищи; показана специальная диета	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии препаратом Олирамус 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) с/без глюкокортикостероидов для местного применения ³ .
	3 степень 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 глюкокортикостероидов для местного применения ³ .
	4 степень Жизнеугрожающие последствия, показано экстренное вмешательство	Прекращение терапии, лечение стоматита соответствующими методами.
Другая не гематологическая токсичность (исключая метаболические нарушения)	1 степень	Коррекция дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	2 степень	Коррекция 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 препаратом Олирамус в прежней дозе. При повторном развитии симптомов 2 степени – прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.
	3 степень	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Рассмотреть возможность возобновления терапии препаратом Олирамус в сниженной дозе.

		При повторном развитии симптомов 3 степени – рассмотреть возможность прекращения терапии.
	4 степень	Прекращение терапии, лечение соответствующими методами.
Метаболические нарушения (например, гипергликемия, дислипидемия)	1 степень	Коррекция дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	2 степень	Коррекция дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	3 степень	Прерывание терапии. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	4 степень	Прекращение терапии, лечение соответствующими методами.
Тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов)	1 степень ($< \text{НГН}$ (нижняя граница нормы) – $75000/\text{мм}^3$; $< \text{НГН} - 75 \times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы не требуется.
	2 степень ($< 75000\text{--}50000/\text{мм}^3$, $75,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
	3 степень ($< 50000\text{--}25000/\text{мм}^3$, $50,0\text{--}25,0 \times 10^9/\text{л}$) или 4 степень ($< 25000/\text{мм}^3$, $< 25,0 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.
Нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов)	1 степень ($< \text{НГН} - 1500/\text{мм}^3$; $< \text{НГН} - 1,5 \times 10^9/\text{л}$) или 2 степень ($< 1500\text{--}1000/\text{мм}^3$; $1,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы не требуется.
	3 степень ($< 1000\text{--}500/\text{мм}^3$; $1,0\text{--}0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
	4 степень ($< 500/\text{мм}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.
Фебрильная нейтропения	3 степень (АЧН (абсолютное число нейтрофилов) $< 1000/\text{мм}^3$ при однократном повышении температуры тела выше $38,3^\circ\text{C}$ 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.
	4 степень Жизнеугрожающие последствия; показано экстренное вмешательство	Прекратить применение препарата

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 P-гликопротеина (P-ГП)

Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать совместного применения препарата Олирамус и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-ГП (см. раздел 4.5.).

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легкого, гормонозависимый распространенный рак молочной железы

Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 или P-ГП, доза препарата Олирамус 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 Олирамус в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата Олирамус и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-ГП.

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 и легкого, гормонозависимый распространенный рак молочной железы

При применении препарата Олирамус 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 Олирамус 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 Олирамус к исходной дозе.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

- 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 Олирамус.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Олирамус по заявленным показаниям у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Олирамус 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.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Контрацепция

Во время терапии эверолимусом 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 Олирамус 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 Олирамус 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 Олирамус. 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

Эверолимус 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 Олирамус, быть внимательными к симптомам и признакам инфекции и при их появлении своевременно обращаться к врачу. У пациентов с инфекционными заболеваниями перед применением препарата Олирамус 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 Олирамус 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 лечение эверолимусом (см. раздел 4.8.). Стоматит, как правило, развивается в течение первых 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 эксеместаном 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 вовремя 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 терапии препаратом Олирамус 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.

Глюкоза крови

При применении эверолимуса, были отмечены случаи гипергликемии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Олирамус 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 Олирамус.

Липиды крови

При применении эверолимуса были отмечены случаи дислипидемии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Олирамус 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.

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 5.2.). 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 (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.).

Заживление ран

Нарушение процесса заживления ран является класс-эффектом производных рапамицина, включая эверолимус. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Олирамус в периперационном 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.

Известные и потенциальные взаимодействия с некоторыми ингибиторами и индукторами CYP3A4 и Р-ГП указаны в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Лекарственные средства (ЛС), которые могут изменить концентрацию эверолимуса в крови.

ЛС	Изменение AUC и C _{max} эверолимуса	Рекомендации по одновременному применению
<i>Мощные ингибиторы CYP3A4 / Р-ГП</i>		
Кетоконазол	AUC повышалось в 15,3 раз C _{max} повышалось в 4,1 раз	Одновременное применение с препаратом Олирамус 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 повышалась в 4,4 раз C _{max} повышалась в 2,0 раза	Следует соблюдать осторожность. В случае если невозможно избежать совместного применения препарата Олирамус и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-ГП (см. раздел 4.2., Одновременная терапия умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-гликопротеина (P-ГП)).
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		
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 CYP3A4 и P-ГП	Одновременное применение не изучено. Ожидается повышение концентрации эверолимуса.	Одновременного применения с препаратом Олирамус следует избегать.
Мощные индукторы CYP3A4		
Рифампицин	AUC уменьшалась на 63 % C _{max} уменьшалась на 58 %	Одновременного применения с препаратом Олирамус следует избегать. При необходимости одновременного применения следует увеличить дозу препарата Олирамус (см. раздел 4.2., Применение одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4).
Глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)	Одновременное применение не изучено. Ожидается снижение концентрации.	
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Одновременное применение не изучено. Ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса.	
Эфавиренз Невирапин	Одновременное применение не изучено. Ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса.	

Зверобой продырявленный	Одновременное применение не изучено. Ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса.	Одновременное применение с препаратом Олирамус не рекомендовано.
-------------------------	--	--

Влияние эверолимуса на концентрацию в плазме лекарственных препаратов, 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 лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других лекарственных препаратов, являющихся субстратами CYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально.

При одновременном применении с эверолимусом отмечено 10 % увеличение концентрации в плазме крови противозепитических 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 противозепитических лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, например, карбамазепина. При одновременном применении эверолимус не влиял на концентрацию в плазме крови противозепитических лекарственных препаратов, 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 противозепитических лекарственных препаратов, в т. ч. вальпроевой кислоты, топирамата, окскарбазепина, фенобарбитала, фенитоина и пиримидона, перед приемом очередной их дозы.

Одновременное применение эверолимуса и эксместана приводит к увеличению C_{min} и C_{24} последнего соответственно на 45 % и 71 % соответственно. 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 эксместана 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 Олирамус вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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.

Беременность

Нет данных о применении эверолимуса у беременных женщин. Потенциальный риск для человека не известен. В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность, включая эмбрио- и фетотоксичность. (см. раздел 5.3.).

Препарат Олирамус не рекомендован к применению во время беременности.

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

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 в течение 2 недель после приема последней дозы.

Фертильность

Терапия препаратом Олирамус 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.

Исходя из доклинических данных, лечение эверолимусом может снизить фертильность мужчин и женщин (см. раздел 5.3.).

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 Олирамус (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 и легкого, гормонозависимый распространенный рак молочной железы

При применении эверолимуса наиболее частыми нежелательными реакциями (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 нежелательными реакциями 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 уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), пневмония и сахарный диабет.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

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

Таблица 3. Нежелательные реакции по системно-органным классам и частоте проявления.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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 и 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	изменения 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
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, алоpecia
	редко	ангионевротический 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 данные	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», перечислено по мере снижения частоты встречаемости):

гематологические: снижение концентрации гемоглобина, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения (или их сочетание – панцитопения);

биохимические: повышение концентрации глюкозы крови натощак, повышение концентрации холестерина, повышение концентрации 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 – лимфопения, снижение концентрации гемоглобина, часто – нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения;

биохимические: очень часто – повышение концентрации глюкозы крови натощак; часто – гипофосфатемия, гипокалиемия, повышение активности АСТ, АЛТ, а также повышение концентрации креатинина, общего холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, снижение концентрации альбумина.

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 нежелательных реакций

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, 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 ≥ 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.

Сообщения 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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – 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: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки препаратом не сообщалось. При однократном приеме препарата внутрь в дозах до 70 мг его переносимость была удовлетворительной.

Лечение

В случае передозировки препаратом Олирамус необходимо обеспечить наблюдение пациента, а также начать соответствующую симптоматическую терапию.

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

Эверолимус является мощным 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 путь PI3K/AKT/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 AKT 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.

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 %.

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 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 до 70 мг препарата.

При приеме эверолимуса в дозе 10 мг в форме таблеток с пищей с высоким содержанием жиров AUC и C_{max} 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-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.

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 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 AUC_{0-t} была пропорциональна дозе при 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 в дозах от 5 до 10 мг в день. Время достижения C_{max} (T_{max}) составляло 1–2 часа. При ежедневном приеме эверолимуса по достижении равновесного состояния имела достоверная корреляция между величиной AUC_{0-t} и концентрацией эверолимуса в крови перед приемом очередной дозы. Период полувыведения эверолимуса составляет около 30 часов.

Особые популяции 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 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 старше 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 эверолимуса внутрь не было выявлено.

Влияние расовой и этнической принадлежности

Клиренс эверолимуса (CL/F) после приема 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

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 гемато-плацентарный 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 в увеличении 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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза
Кросповидон (тип А)
Гипромеллоза (2910)
Лактозы моногидрат
Магния стеарат
Бутилгидрокситолуол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки многослойной (поливинилхлорид/алюминий/ориентированный полиамид) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для упаковывания лекарственных препаратов.

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 «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +7701-707-61-81

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720038, г. Бишкек, мкрн. Джал-23, д. 90, кв. 1

Тел.: +996 (312) 25-74-79

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000744)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 04 мая 2022 года.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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