

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АФІНІТОР (AFINITOR®)

Склад:

діюча речовина: everolimus;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг еверолімусу;

допоміжні речовини: лактоза безводна, кросповідон, гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, бутилгідрокситолуол (Е 321).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

довгасті таблетки від білого до злегка жовтуватого кольору, зі скошеними краями, без риски, з гладенькою поверхнею;

2,5 мг: таблетки з відбитком «NVR» з одного боку та «LCL» – з іншого;

5 мг: таблетки з відбитком «NVR» з одного боку та «5» – з іншого;

10 мг: таблетки з відбитком «NVR» з одного боку та «UNE» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еверолімус – селективний інгібітор mTOR (мішені рапаміцину у ссавців). mTOR являє собою основну серин-треонінкіназу, активність якої підвищується при розвитку багатьох видів онкологічних захворювань людини.

Еверолімус зв'язується з внутрішньоклітинним білком FKBP-12, утворюючи комплекс, що пригнічує активність комплексу-1 mTOR (mTORC1). Пригнічення сигнального шляху mTORC1 перешкоджає трансляції та синтезу білків шляхом зниження активності рибосомальної протеїнкінази S6 (S6K1) та еукаротичного фактора елонгації 4E-зв'язуючого білка (4EBP-1), що регулює білки, задіяні в клітинному циклі, ангиогенезі та гліколізі. Вважається, що S6K1 фосфорилує домен 1 активаційної функції рецептора естрогену, який відповідає за ліганд-незалежну активацію рецепторів. Еверолімус знижує рівні фактора росту ендотелію судин (VEGF), який посилює процеси ангиогенезу пухлини. У пацієнтів з ТСК лікування еверолімусом призводить до підвищення концентрацій VEGF-A та зниження VEGF-D. Еверолімус – сильнодіючий інгібітор росту та проліферації пухлинних клітин, клітин ендотелію, фібробластів та гладком'язових клітин кровоносних судин; він знижує гліколіз у солідних пухлинах *in vitro* та *in vivo*.

Фармакокінетика.

Абсорбція

У пацієнтів із солідними пухлинами на пізній стадії максимальні концентрації еверолімусу (C_{max}) досягаються через медіану часу, що дорівнює 1 годині, після щоденного застосування

5 або 10 мг еверолімусу натще або з легкою нежирною їжею. Значення C_{max} пропорційне до дози в діапазоні від 5 до 10 мг. Еверолімус належить до субстратів та помірних інгібіторів Pgp.

Вплив їжі

У здорових добровольців їжа з високим вмістом жирів знижувала системну експозицію 10 мг Афінітору (виміряну за допомогою AUC) на 22 %, а C_{max} – на 54 %. Нежирна їжа знижувала AUC на 32 %, а C_{max} – на 42 %.

Проте їжа не мала очевидного впливу на профіль «концентрація – час» для постабсорбційної фази.

Відносна біодоступність/біоеквівалентність

У дослідженні відносної біодоступності значення AUC_{0-inf} при прийомі таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг у вигляді водної суспензії було еквівалентне відповідному значенню при прийомі інтактних таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг. Значення C_{max} при прийомі таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг у вигляді суспензії становило 72 % від відповідного значення при прийомі інтактних таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг.

Розподіл

Співвідношення кров/плазма для еверолімусу, що залежить від концентрації в діапазоні від 5 до 5000 нг/мл, становить від 17 до 73 %. Кількість еверолімусу, що міститься у плазмі, становить приблизно 20 % від загальної концентрації у крові, що спостерігається у хворих на рак, які застосовують Афінитор по 10 мг/добу. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 74 % як у здорових добровольців, так і у пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки.

У пацієнтів із прогресуючими солідними пухлинами Vd становив 191 л для видимих центральних частин і 517 л для видимих периферичних частин.

Метаболізм

Еверолімус – субстрат CYP3A4 та P-gP. Після перорального застосування еверолімус є основним циркулюючим компонентом у крові людини. У крові людини були виявлені шість основних метаболітів еверолімусу, включаючи три моногідроксильовані метаболіти, два гідроксильовані продукти з відкритим кільцем та фосфатидилхоліновий кон'югат еверолімусу. Ці метаболіти були також виявлені у тварин, на яких проводили дослідження токсичності. Активність цих метаболітів була майже у 100 разів меншою за активність еверолімусу. Отже, еверолімус відіграє головну роль у загальній фармакологічній активності.

Елімінація

Середнє значення CL/F еверолімусу після щоденної дози 10 мг у пацієнтів із солідними пухлинами на пізній стадії становило 24,5 л/годину. Середній елімінаційний період напіввиведення еверолімусу становить приблизно 30 годин.

Спеціальних досліджень виведення з участю онкопацієнтів не проводили, проте є дані досліджень з участю пацієнтів, які перенесли трансплантацію. Після застосування одноразової дози еверолімусу, міченого радіоактивним ізотопом, разом з циклоспорином 80 % радіоактивності виводилося з фекаліями, а 5 % – із сечею. У калі та сечі початкова речовина виявлена не була.

Фармакокінетика рівноважного стану

Після застосування еверолімусу у пацієнтів із солідними пухлинами на пізній стадії рівноважне значення AUC_{0-τ} було пропорційне до дози в діапазоні денних доз від 5 до 10 мг. Рівноважний стан досягався протягом 2 тижнів. Значення C_{max} пропорційне до дози в діапазоні від 5 до 10 мг. Значення t_{max} спостерігається через 1-2 години після застосування дози. Значення AUC_{0-τ} та мінімальна концентрація перед застосуванням дози значно корелювали.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції печінки

Безпеку, переносимість та фармакокінетику еверолімусу оцінювали у двох дослідженнях одноразових пероральних доз Афінитору з участю 8 та 34 дорослих осіб з порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки.

У першому дослідженні середнє значення AUC еверолімусу у 8 осіб з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом–П'ю) вдвічі перевищувало показник, зафіксований у 8 осіб з нормальною функцією печінки.

У другому дослідженні за участю 34 осіб із різним ступенем порушення функції печінки експозиція препарату (тобто AUC_{0-inf}) у пацієнтів із легкими (клас А за Чайлдом–П'ю), помірними (клас В за Чайлдом – П'ю) та тяжкими (клас С за Чайлдом – П'ю) порушеннями печінки була відповідно у 1,6, 3,3 та 3,6 рази вище, ніж у здорових добровольців.

Результати моделювання фармакокінетики препарату при багаторазовому застосуванні свідчать на користь дозування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки залежно від їхнього статусу за класифікацією Чайлда – П'ю.

Виходячи із результатів двох досліджень, пацієнтам із порушеннями функції печінки рекомендована корекція дози.

Порушення функції нирок

У пацієнтів із солідними пухлинами на пізній стадії суттєвого впливу кліренсу креатиніну (25-178 мл/хв) на значення CL/F еверолімусу виявлено не було. Порушення функції нирок після трансплантації (діапазон кліренсу креатиніну 11-107 мл/хв) не впливало на фармакокінетику еверолімусу у пацієнтів, які перенесли трансплантацію.

Педіатрична популяція

У пацієнтів із SEGA рівноважні концентрації еверолімусу були дозопропорційними в добових дозах від 1,35 до 14,4 мг/м².

У пацієнтів із СЕГА віком до 10 років та пацієнтів віком 10-18 років середні геометричні значення C_{min} , нормалізовані відносно дози у mg/m^2 , були меншими відповідно на 54 % та 40 % порівняно з такими у дорослих (від 18 років), що дає змогу припустити, що значення кліренсу еверолімусу вище у молодших пацієнтів. Обмежені дані щодо пацієнтів віком < 3 років (n=13) вказують на те, що нормалізований відносно ППТ кліренс у пацієнтів з малою ППТ (ППТ = 0,556 m^2) приблизно у два рази вищий, ніж у дорослих. Таким чином, вважається, що рівноважного стану у пацієнтів віком < 3 років можна досягти швидше.

Фармакокінетика еверолімусу не досліджувалась у пацієнтів віком до 1 року. Однак повідомлялось, що активність CYP3A4 знижується при народженні та збільшується протягом першого року життя, що негативно впливає на кліренс у цій групі пацієнтів.

Результати досліджень фармакокінетичного аналізу популяції з участю 111 пацієнтів віком від 1,0 до 27,4 року (включаючи 18 пацієнтів віком від 1 до 3 років з ППТ 0,42 m^2 – 0,74 m^2) показали, що нормалізований відносно ППТ кліренс загалом вищий у молодих пацієнтів. Імітаційні моделі, що використовуються для фармакокінетичного аналізу популяції, показали, що початкова доза 7 mg/m^2 необхідна для досягнення значення C_{min} у межах від 5 до 15 ng/ml у пацієнтів віком до 3 років. Таким чином, вища початкова доза 7 mg/m^2 рекомендується для пацієнтів віком від 1 до 3 років.

Пацієнти літнього віку

При фармакокінетичній оцінці онкологічних хворих значного впливу віку (27-85 років) на кліренс еверолімусу при пероральному застосуванні виявлено не було.

Етнічна приналежність

Кліренс еверолімусу при пероральному застосуванні (CL/F) однаковий у пацієнтів монголоїдної раси та пацієнтів європеїдної раси з однаковою функцією печінки. З огляду на аналіз популяційної фармакокінетики, кліренс при пероральному застосуванні (CL/F) у пацієнтів негроїдної раси, які перенесли трансплантацію, в середньому на 20 % вищий.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциною на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів із субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.

Доказом ефективності лікування є зміни у об'ємі СЕГА. Подальший клінічний результат, такий як покращення пов'язаних із захворюванням симптомів, не виявлений.

- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.

Доказом ефективності лікування є аналіз змін в сумарному об'ємі ангіоміоліпоми.

- Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. Препарат Афінитор призначений для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих (ступеня 1 або ступеня 2) нефункціонуючих нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень у дорослих з прогресивним захворюванням.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еверолімус є субстратом CYP3A4, а також субстратом та помірним інгібітором Pgp. Отже, на абсорбцію та подальшу елімінацію еверолімусу можуть впливати речовини, що діють на CYP3A4 та/або Pgp. *In vitro* еверолімус є конкурентним інгібітором CYP3A4 та змішаним інгібітором CYP2D6.

Відомі та потенційні взаємодії з деякими інгібіторами та індукторами CYP3A4 та Pgp зазначені у таблиці 1.

Інгібітори CYP3A4 та Pgp, що підвищують концентрацію еверолімусу

Речовини, що інгібують CYP3A4 або Pgp, можуть підвищувати концентрацію еверолімусу в крові, уповільнюючи метаболізм або ефлюкс еверолімусу з клітин кишечника.

Індуктори CYP3A4 та Pgp, що знижують концентрацію еверолімусу

Речовини, що індують CYP3A4 або Pgp, можуть знижувати концентрацію еверолімусу в крові, прискорюючи метаболізм або ефлюкс еверолімусу з клітин кишечника.

Аторвастатин (субстрат CYP3A4) і правастатин (субстрат Pgp). Одноразове застосування еверолімусу здоровим добровольцям одночасно з аторвастатином або правастатином не впливало на фармакокінетику аторвастатину, правастатину та еверолімусу, і на загальну біореактивність HMG-Co-редуктази у плазмі крові клінічно значущою мірою. Однак ці результати не можуть екстраполюватися на інші інгібітори HMG-Co-редуктази.

Пацієнтів необхідно перевірити щодо розвитку рабдоміолізу та інших побічних ефектів.

Мідазолам (субстрат CYP3A4A).

У ході двоперіодного перехресного дослідження лікарської взаємодії фіксованої послідовності 25 здорових добровольців застосовували пероральну разову дозу 4 мг мідазоламу в період 1. У період 2 вони застосовували еверолімус 10 мг 1 раз на день протягом 5 днів і одноразову дозу 4 мг мідазоламу з останньою дозою еверолімусу. C_{max} мідазоламу збільшилась в 1,25 раза

(90 % ДІ, 1,14-1,37) і AUC_{∞} збільшилася 1,30 раза (1,22-1,39). Період напіввиведення мідазоламу залишався незмінним. Це дослідження показало, що еверолімус є слабким інгібітором CYP3A4.

Таблиця 1

Вплив інших діючих речовин на еверолімус

Активна речовина за видом взаємодії	Взаємодія – зміна AUC/C_{max} еверолімусу Коефіцієнт значень середнього геометричного (спостережуваний діапазон)	Рекомендації щодо одночасного застосування
<i>Потужні інгібітори CYP3A4/Pgp</i>		
Кетоконазол	Значення AUC збільшилося у 15,3 раза (діапазон 11,2-22,5). Значення C_{max} збільшилося у 4,1 разу (діапазон 2,6-7).	Не рекомендоване одночасне застосування Афінітору та потужних інгібіторів.
Ітраконазол, позаконазол, вориконазол	Не досліджувалося. Можливе сильне підвищення концентрації еверолімусу.	
Телітроміцин, кларитроміцин		
Нефазодон		
Ритонавір, атазанавір, саквінавір, дарунавір, індинавір,		

нелфінавір		
<i>Помірні інгібітори СYP3A4/PgP</i>		
Еритроміцин	Значення AUC збільшилося у 4,4 рази (діапазон 2-12,6). Значення C _{max} збільшилося у 2 рази (діапазон 0,9-3,5).	<p>Якщо застосування помірних інгібіторів СYP3A4 або PgP уникнути не можна, слід виявляти обережність.</p> <p><i>Пацієнти з ангіоміоліптомою нирки, пов'язаною із ТСК:</i> якщо пацієнт потребує одночасного застосування помірного СYP3A4 або PgP інгібітору, можна розглянути доцільність зниження дози до 5 мг або 2,5 мг на добу.</p> <p>Проте клінічні дані щодо такої корекції дози відсутні. У зв'язку з міжсуб'єктною варіабельністю рекомендована корекція дози може не бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується проводити ретельний моніторинг побічних ефектів. Якщо застосування помірного інгібітору припиняти, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить щонайменше 2-3 дні (середній час виведення для більшості помірних інгібіторів, що застосовують), і лише після його закінчення можна знову застосовувати препарат Афінитор у дозі, яку пацієнт приймав до початку супутньої терапії.</p> <p><i>Пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК:</i> якщо пацієнтам необхідне одночасне застосування помірних СYP3A4 або PGP інгібіторів, дозу слід знижувати на 50 %. Подальше зниження дози рекомендовано для усунення небажаних реакцій. Мінімальна концентрація еверолімусу у цільній крові повинна оцінюватися через приблизно 2 тижні після супутнього застосування помірних інгібіторів СYP3A4 або PgP. У разі відміни застосування помірних інгібіторів СYP3A4 або PgP слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить щонайменше 2-3 дні (середній час виведення для більшості помірних інгібіторів, що застосовують), і лише після його закінчення можна знову застосовувати препарат у дозі, що була до початку застосування помірних інгібіторів СYP3A4 або PgP, а мінімальну концентрацію еверолімусу в крові потрібно оцінити приблизно через 2 тижні після будь-якої зміни дози.</p> <p><i>Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози:</i> якщо пацієнт потребує одночасного застосування помірного інгібітору СYP3A4 або PgP, дозу слід знижувати до 5 мг або 2,5 мг 1 раз на добу. Однак клінічних даних щодо такої корекції дози немає. Через міжсуб'єктну варіабельність рекомендована корекція дози може не виявитися прийнятною для всіх пацієнтів, тому рекомендовано пильно слідкувати за виникненням побічних ефектів. Якщо застосування помірного інгібітору припиняти, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить щонайменше 2-3 дні (середній час виведення для більшості помірних інгібіторів, що застосовують), і лише після його закінчення можна знову застосовувати</p>
Іматиніб	Значення AUC збільшилося у 3,7 рази Значення C _{max} збільшилося у 2,2 рази	
Верапаміл	Значення AUC збільшилося у 3,5 рази (діапазон 2,2-6,3). Значення C _{max} збільшилося у 2,3 рази (діапазон 1,3-3,8).	
Циклоспорин для орального застосування	Значення AUC збільшилося у 2,7 рази (діапазон 1,5-4,7). Значення C _{max} збільшилося у 1,8 рази (діапазон 1,3-2,6).	
Флуконазол	Не досліджувалося.	
Дилтіазем	Можливе підвищення концентрації еверолімусу.	
Дронедарон	Не досліджувалося. Можливе підвищення концентрації еверолімусу.	
Ампренавір, фозампренавір	Не досліджувалося. Можливе підвищення концентрації еверолімусу.	

		Афінітор у дозі, яку пацієнт приймав до початку супутньої терапії.
Грейпфрутовий сік або інші харчові продукти, що впливають на СYP3A4/PgP	Не досліджували. Можливе підвищення концентрації еверолімусу (варіанти ефекту можуть бути різними).	Слід уникати цієї комбінації.
<i>Потужні та помірні індуктори СYP3A4</i>		
Рифампіцин	Значення AUC зменшилося на 63 % (діапазон 0-80 %). Значення C _{max} зменшилося на 58 % (діапазон 10-70 %).	Не слід одночасно застосовувати потужні індуктори СYP3A4. <i>Пацієнти з ангіоміоліпомою нирки, пов'язаною із ТСК:</i> якщо пацієнт потребує одночасного застосування потужного СYP3A4 індуктора, слід розглянути доцільність підвищення дози препарату з 10 мг на добу до 20 мг на добу, поетапно підвищуючи дозу на 5 мг на 4-й день та 8-й день після початку застосування індуктора.
Дексаметазон	Не досліджувалося. Можливе зниження концентрації.	Передбачається, що така доза препарату корегує показник AUC до діапазону, що спостерігається без застосування індукторів. Проте клінічні дані щодо такої корекції дози відсутні. Якщо застосування індуктора припиняється, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить 3-5 днів (достатній строк, щоб стимуляція ферментів значним чином минула), і лише після його закінчення можна знову застосовувати препарат у дозі, що застосовувалася до початку одночасного застосування препаратів.
Протиепілептичні засоби (наприклад карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн)	Не досліджували. Можливе зниження концентрації.	<i>Пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК:</i> пацієнти, які застосовують потужні індуктори СYP3A4, можуть потребувати підвищення дози Афінітору для досягнення такої ж експозиції, як і в пацієнтів, які не застосовують потужних індукторів. Дозування слід титрувати до досягнення концентрацій 5-15 нг/мл. Якщо концентрації менші за 5 нг/мл, добову дозу можна збільшувати на 2,5 мг кожні 2 тижні, перевіряючи концентрацію еверолімусу та оцінюючи його переносимість перед збільшенням дози. Якщо застосування потужного індуктора припиняти, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить 3-5 днів (достатній строк, щоб стимуляція ферментів значним чином минула), і лише після його закінчення можна знову застосовувати препарат Афінітор, доза повинна бути такою ж, як і до застосування потужного індуктора СYP3A4. Концентрації еверолімусу потрібно оцінити приблизно через 2 тижні після будь-якої зміни дози.
Ефавіренц, невірапін	Не досліджували. Можливе зниження концентрації.	<i>Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози:</i> якщо пацієнт потребує одночасного застосування потужного індуктора СYP3A4, дозу Афінітору підвищують від 10 мг до 20 мг на добу, додаючи по 5 мг на 4-й день та 8-й день від початку застосування індуктора. Вважається, що така доза Афінітору призведе до значення AUC, що

		спостерігається без застосування індукторів. Однак клінічних даних стосовно такої корекції дози немає. Якщо лікування індуктором припиняють, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить 3-5 днів (достатній строк, щоб стимуляція ферментів значним чином минула), і лише після його закінчення знову можна застосовувати Афінітор у дозі, яку пацієнт приймав до початку супутньої терапії.
Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не досліджували. Можливе значне зниження концентрації.	Під час терапії еверолімусом не слід застосовувати препарати, що містять звіробій.

Препарати, на плазмову концентрацію яких може вплинути еверолімус

З огляду на результати *in vitro*, малоімовірно, що системні концентрації, отримані після щоденного перорального застосування препарату в дозі 10 мг, призведуть до пригнічення Pgp, CYP3A4 та CYP2D6. Однак не виключається пригнічення CYP3A4 та Pgp у кишечнику. Дослідження взаємодії у здорових добровольців показало, що супутнє застосування перорального мідазоламу, чутливого субстратного зонда CYP3A, з еверолімусом призводило до зростання C_{max} мідазоламу на 25 %, $AUC_{(0-inf)}$ – на 30 %. Цей вплив, ймовірно, зумовлений пригніченням кишкового CYP3A4 під дією еверолімусу. Отже, еверолімус може впливати на біодоступність при одночасному застосуванні з препаратами, що є субстратами CYP3A4 та/або Pgp.

Однак клінічно значущого впливу на експозицію субстратів CYP3A4, що застосовуються системно, не очікується.

– *Пацієнти із НКК, НЕР та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози*

Одночасне застосування еверолімусу і депо октреотиду збільшило C_{min} октреотиду із середнім геометричним співвідношенням (еверолімус/плацебо) 1,47. Клінічно значущого впливу на ефективність відповіді на еверолімус у пацієнтів із прогресуючими нейроендокринними пухлинами встановити не вдалося.

Супутнє застосування еверолімусу та екземестану збільшувало C_{min} і C_{2h} екземестану на 45 % і 64 % відповідно. Проте відповідні рівні естрадіолу в рівноважному стані (4 тижні) не відрізнялися в двох групах лікування. Збільшення частоти небажаних ефектів, пов'язаних із застосуванням екземестану, не спостерігалось серед пацієток з гормон-рецептор-позитивним прогресуючим раком молочної залози, які отримували комбінацію препаратів. Збільшення рівнів екземестану навряд чи впливатиме на ефективність або безпеку.

Супутнє застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)

Пацієнти, які супутньо застосовують інгібітор АПФ (наприклад раміприл), мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Вакцинація

Імунна відповідь на вакцини може змінюватися, тому протягом лікування Афінітором ефективність вакцинації може знизитися. Під час лікування Афінітором слід уникати щеплення живими вакцинами. Приклади живих вакцин: інтраназальна вакцина проти грипу, вакцина проти кору, паротиту, краснухи, пероральна вакцина проти поліомієліту, БЦЖ (бацила Кальметта – Герена), вакцина проти жовтої гарячки, вітряної віспи та тифозні вакцини TY21a.

Особливості застосування.

Неінфекційний пневмоніт

Неінфекційний пневмоніт є клас-ефектом для похідних рапаміцину, включаючи Афінітор. Неінфекційний пневмоніт (включаючи інтерстиціальне захворювання легенів) спостерігався у пацієнтів, які застосовували Афінітор, зокрема у пацієнтів, які застосовували Афінітор за показанням нирковоклітинна карцинома (НКК) на пізній стадії. Деякі випадки були тяжкими, рідко спостерігалися летальні наслідки. У пацієнтів з неспецифічними респіраторними симптомами та такими симптомами як гіпоксія, випіт у плевральну порожнину, кашель або диспное, у яких у результаті відповідних досліджень були виключені причини інфекційного, пухлинного або іншого

немедичного генезу, можливий неінфекційний пневмоніт. У пацієнтів із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози слід виключити із диференціальної діагностики неінфекційного пневмоніту опортуністичні інфекції, такі як пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP). Пацієнтам рекомендовано негайно повідомляти про всі нові та посилення вже наявних респіраторних симптомів.

Пацієнти, у яких на рентгенівських знімках виявлені зміни, що вказують на неінфекційний пневмоніт, та які мають незначну кількість симптомів або зовсім їх не мають, можуть продовжувати застосування Афінітору без корекції дози.

Якщо симптоми є помірними (Ступінь 2) або тяжкими (Ступінь 3), може бути показано застосування кортикостероїдів до зникнення клінічних симптомів.

– Пацієнти з ангіоміолопомою нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК

У разі розвитку тяжких симптомів неінфекційного пневмоніту терапію Афінітором слід відмінити та призначити кортикостероїди до регресії клінічних симптомів. Повторне застосування Афінітору розпочинати зі зменшеної на 50 % добової дози, що була призначена залежно від індивідуальної клінічної картини.

– Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози

У разі розвитку тяжких або середньої тяжкості симптомів неінфекційного пневмоніту терапію Афінітором слід відмінити та призначити кортикостероїди до регресії клінічних симптомів. Повторне застосування Афінітору розпочинають з дози 5 мг на добу.

Для пацієнтів, які потребують застосування кортикостероїдів для лікування неінфекційного пневмоніту, може бути доцільне проведення профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP).

Інфекції

Афінітор має імуносупресивні властивості і може сприяти розвитку у пацієнта бактеріальних, грибкових, вірусних або протозойних інфекцій, включаючи інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами. У пацієнтів, які застосовували Афінітор, спостерігався розвиток місцевих та системних інфекцій, включаючи пневмонію, інші бактеріальні інфекції, інвазивні грибкові інфекції, такі як аспергільоз, кандидоз або пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), та вірусні інфекції, включаючи реактивацію вірусу гепатиту В. Деякі з цих інфекцій були тяжкими (наприклад, призвели до сепсису, респіраторної або печінкової недостатності), а іноді – летальними.

Лікарі та пацієнти повинні пам'ятати про посилений розвиток інфекцій при застосуванні Афінітору. Пацієнтам з інфекціями слід призначити відповідну терапію, і ці інфекції повинні повністю регресувати до початку лікування Афінітором. Під час застосування Афінітору слід уважно спостерігати за можливою появою ознак та симптомів розвитку інфекцій. У разі діагностування інфекційного захворювання слід негайно призначити адекватне лікування, а також переривати застосування або зовсім відмінити Афінітор.

У разі діагностування інвазивної системної грибкової інфекції Афінітор слід відмінити негайно, а пацієнту призначити відповідну протигрибкову терапію.

Були повідомлення про випадки пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які застосовували еверолімус. Розвиток PJP/PCP може бути пов'язаний із супутнім застосуванням кортикостероїдів або інших імунодепресантів. Може потребуватися проведення профілактики PJP/PCP у разі необхідності одночасного застосування з кортикостероїдами або іншими імунодепресантами.

– Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози

Були повідомлення про випадки пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), у пацієнтів, які застосовували Афінітор. Розвиток PJP/PCP може бути пов'язаний із супутнім застосуванням кортикостероїдів або інших імунодепресантів. Може бути потрібна профілактика PJP/PCP у разі одночасного застосування з кортикостероїдами або іншими імунодепресантами.

Серйозні та опортуністичні інфекції

Пацієнти, які застосовують імунодепресанти, у тому числі еверолімус, мають підвищений ризик опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних і протозойних), серед них ВК-вірусасоційована нефропатія і JC-вірусасоційована прогресуюча розсіяна лейкоенцефалопатія. Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призвести до серйозних ускладнень або до летального наслідку, що повинні враховувати лікарі при

диференційній діагностиці пацієнтів з ослабленим імунітетом і погіршенням функції нирок або неврологічними симптомами.

Лімфоми або інші злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які застосовують імуносупресанти, включаючи еверолімус, може бути підвищений ризик розвитку лімфом або інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри. Передбачається, що абсолютний ризик скоріше пов'язаний із тривалістю та інтенсивністю імуносупресії, ніж із застосуванням певного лікарського засобу. Пацієнтам необхідно регулярно обстежуватися на наявність новоутворень шкіри, рекомендовано обмежувати вплив сонячного світла та ультрафіолетових променів, слід використовувати відповідний сонцезахисний крем.

Гіперліпідемія

Сумісне застосування еверолімусу і мікроемulsії циклоспорину або такролімусу пацієнтам, які перенесли трансплантацію, було пов'язано зі збільшенням рівня холестерину і тригліцеридів у сироватці крові, що може потребувати відповідного лікування. Пацієнтам, яким призначено еверолімус, потрібно контролювати рівень ліпідів і у разі необхідності провести терапію, що включає препарати, які знижують рівень ліпідів, і призначити відповідну дієту. Відносно пацієнтів із наявною гіперліпідемією перед початком імуносупресивної терапії, включаючи еверолімус, слід зважити потенційну користь від лікування препаратом і можливий ризик. Так само необхідно ще раз зважити користь і ризик продовження терапії еверолімусом для пацієнтів із тяжкою стійкою гіперліпідемією. Пацієнтам, які застосовують еверолімус у поєднанні з інгібітором ГМК-КоА-редуктази та/або фібратом, слід контролювати можливий розвиток побічних ефектів.

Тромботична мікроангіопатія/тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром

Одночасне застосування еверолімусу з інгібітором кальциневрину (ІКН) збільшує ризик ІКН-індукованого гемолітичного уремичного синдрому/тромботичної тромбоцитопенічної пурпури/тромботичної мікроангіопатії.

Чоловіче безпліддя

У медичній літературі повідомляється про оборотну азооспермію та олігоспермію у пацієнтів, які застосовували інгібітори mTOR. Доклінічні токсикологічні дослідження показали, що еверолімус може зменшити сперматогенез, необхідно враховувати ризик чоловічого безпліддя внаслідок тривалої терапії.

Реакції підвищеної чутливості

При застосуванні еверолімусу спостерігалися реакції гіперчутливості, що проявлялися, але не були обмежені такими симптомами як анафілаксія, диспное, припливи, гіперемія, біль у грудях або ангіоневротичний набряк (наприклад набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього).

Сумісне застосування з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)

Пацієнти, які паралельно приймають інгібітор АПФ (наприклад раміприл), мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (проявляється у вигляді набряку дихальних шляхів чи язика, з порушенням функції дихання або без такого).

Утворення виразок у ротовій порожнині

У пацієнтів, які отримували лікування Афінітором, спостерігалися виразки у роті, стоматит та мукозит ротової порожнини. У таких випадках рекомендовано призначати засоби для місцевого застосування, окрім ополіскувачів, що містять спирт або перекис водню, йод та похідні чебрецю, оскільки вони можуть погіршити стан. Протигрибкові засоби не застосовують до встановлення діагнозу грибової інфекції.

Випадки ниркової недостатності

Випадки ниркової недостатності (у тому числі гострої ниркової недостатності), деякі з них з летальним наслідком, спостерігалися у пацієнтів, які застосовували Афінітор. Слід проводити моніторинг функцій нирок у пацієнтів з додатковими факторами ризику, які можуть ще більше погіршити функцію нирок.

Лабораторні аналізи та моніторинг

Функція нирок

У ході клінічних досліджень повідомлялося про підвищення сироваткового рівня креатиніну, зазвичай незначне. До початку терапії Афінітором та періодично потім слід проводити моніторинг

функції нирок, включаючи вимірювання азоту сечовини крові (BUN), білків у сечі або сироваткового креатиніну.

Рівень глюкози у крові

У клінічних дослідженнях повідомлялося про розвиток гіперглікемії. До початку терапії Афінітором та періодично потому слід проводити моніторинг сироваткового рівня глюкози в крові натще. Більш частий моніторинг рекомендується, якщо Афінітор застосовувати супутньо з іншими лікарськими засобами, що можуть спричинити гіперглікемію. По можливості пацієнт повинен досягти оптимального глікемічного контролю до початку застосування Афінітору.

Рівень ліпідів у крові

Зареєстровані випадки дисліпідемії (в тому числі гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії). До початку терапії Афінітором та періодично потому рекомендується контролювати рівні холестерину та тригліцеридів у крові, а також регулювати їх за допомогою належної медикаментозної терапії.

Показники крові

У ході клінічних досліджень повідомлялося про зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів. До початку терапії Афінітором та періодично потому рекомендовано проводити моніторинг показників загального клінічного аналізу крові.

Взаємодії

Слід уникати одночасного застосування з інгібіторами та індукторами СYP3A4 та/або ефлюксімним насосом Р-глікопротеїну (Pgp). Якщо сумісного застосування помірного інгібітору або індуктора СYP3A4 та/або Pgp уникнути неможливо, дозу Афінітору коригують на основі прогнозованої AUC.

Одночасне застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 призводить до суттєвого підвищення плазмових концентрацій еверолімусу. Дотепер немає достатньої кількості даних щодо режиму дозування в такій ситуації. Тому одночасне лікування Афінітором та потужними інгібіторами СYP3A4 не рекомендоване.

Слід з обережністю застосовувати Афінітор у комбінації із субстратами СYP3A4 для перорального застосування, які мають вузький терапевтичний індекс, через можливу взаємодію між цими лікарськими засобами. Якщо Афінітор застосовувати із субстратами СYP3A4 для перорального застосування з вузьким терапевтичним індексом (наприклад пімозидом, терфенадином, астемізолом, цизапридом, хінідином або похідними алкалоїдів ріжків), за пацієнтом слід спостерігати щодо появи небажаних явищ, описаних в інструкції для застосування субстратів СYP3A4 для перорального застосування.

Порушення функції печінки

Пацієнти з ангіоміоліпомною нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК

Не рекомендується застосовувати препарат Афінітор пацієнтам:

- із нирковою ангіоміоліпомною, пов'язаною із ТСК, та супутніми тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю), крім випадків, коли потенційна користь переважає ризик;
- віком ≥ 18 років із СЕГА та супутніми тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю);
- віком < 18 років із СЕГА та супутніми порушеннями функції печінки (класи А, В та С за Чайлдом – П'ю).

Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози

Експозиція еверолімусу зростала у пацієнтів із легкими (клас А за Чайлдом – П'ю), середньої тяжкості (клас В за Чайлдом – П'ю) та тяжкими (клас С за Чайлдом – П'ю) порушеннями функції печінки.

Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю) Афінітор рекомендується застосовувати, лише якщо можлива користь перевищує ризик.

На даний час немає жодних даних клінічних досліджень ефективності або безпеки, які б дозволили рекомендувати корекцію дози для лікування небажаних реакцій у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Вакцинація

Під час лікування Афінітором вакцинацію живими вакцинами не проводити.

Пацієнтам дитячого віку із СЕГА у разі відсутності потреби у негайному лікуванні, рекомендується до початку терапії пройти серію дитячих щеплень живими вірусними вакцинами згідно з місцевими рекомендаціями.

Лактоза

Пацієнтам із рідкісними спадковими станами, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози, не можна призначати цей лікарський засіб.

Ускладнення при загоєнні ран

Порушення загоєння ран є характерним для такого класу препаратів, як похідні рапаміцину, включаючи Афінітор. Тому протягом передопераційного періоду Афінітор слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози

Карциноїдні пухлини

Під час рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження з участю пацієнтів із карциноїдними пухлинами Афінітор плюс октреотид-депо (Сандостатин® LAR®) був порівняний із плацебо плюс октреотид-депо. Результати дослідження не задовольняли первинну кінцеву точку ефективності застосування препарату (виживаність без прогресування), а проміжний аналіз загальної виживаності у числовому відношенні віддавав перевагу групі плацебо плюс октреотид-депо. Тому безпека та ефективність застосування препарату Афінітор для пацієнтів із карциноїдними пухлинами не були доведені.

Прогностичні фактори розвитку нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень

У пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень та хорошими прогностичними базовими факторами, наприклад, клубовою кишкою в якості первинної пухлини та нормальними значеннями хромограніну А або без ураження кісткового мозку, індивідуальну оцінку співвідношення користь/ризик слід проводити до початку терапії препаратом Афінітор. Обмежені докази переваг оцінки виживаності без прогресування були отримані у підгрупі пацієнтів з клубовою кишкою в якості первинної пухлини.

Пацієнти з ангіоміоліпомою нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК

Кровотечі

Серйозні випадки кровотеч, деяких із летальним наслідком, були зареєстровані у пацієнтів, які застосовували еверолімус у разі наявності онкологічної патології. Серйозних випадків ниркової кровотечі не було зареєстровано при застосуванні при ТСК.

Слід бути обережними пацієнтам, які застосовують препарат Афінітор, особливо під час одночасного застосування з діючими речовинами, що впливають на функцію тромбоцитів або можуть збільшити ризик кровотечі, а також пацієнтам з порушеннями згортання крові в анамнезі. Лікарі та пацієнти повинні бути уважними відносно ознак і симптомів кровотечі протягом усього періоду лікування, особливо у разі комбінування факторів ризику кровотеч.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція

Жінки репродуктивного віку під час застосування еверолімусу та до 8 тижнів після закінчення лікування повинні використовувати вискоефективний метод контрацепції (наприклад пероральний, ін'єкційний або імплантаційний гормональний, без вмісту естрогенів, метод контролю народжуваності, контрацептиви на основі прогестерону, гістеректомію, перев'язування маткових труб, повне утримування від статевих зв'язків, бар'єрні методи, внутрішньоматкові засоби або жіночу/чоловічу стерилізацію).

Вагітність

Дані щодо застосування еверолімусу вагітним жінкам відсутні або обмежені. Досліди на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, включаючи ембріотоксичність та фетотоксичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Афінітор не призначати під час вагітності, якщо потенційна користь для жінки не переважає потенційний ризик для плода.

Еверолімус не рекомендований жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції.

У пацієнтів чоловічої статі немає перешкод для планування батьківства.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає еверолімус у грудне молоко. Проте дослідження дії еверолімусу та/або його метаболітів на тварин виявили, що ці речовини проникають у молоко лактуючих щурів. Тому жінкам, які застосовують еверолімус, не можна годувати дитину груддю.

Фертильність

Невідомо, чи може еверолімус призводити до безплідності, однак у пацієнтів жіночої статі під впливом препарату спостерігалася аменорея (вторинна аменорея та інші порушення менструального циклу) та асоційований із нею дисбаланс лютеїнізуючого гормону (ЛГ)/ фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). На основі даних доклінічних досліджень встановлено, що існує ризик порушення фертильності у чоловіків та жінок, які застосовують Афінитор.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. Афінитор може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та роботу з іншими механізмами. Якщо під час лікування Афінитором пацієнти відчувають втому, то вони повинні утримуватися від керування автомобілем або роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Афінитором слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протиракової терапії, з метою проведення необхідного клінічного моніторингу застосування лікарського засобу.

Доза

– *Пацієнти із нирковоклітинною карциномою (НКК) на пізній стадії, неоперабельними або метастатичними, добре чи помірно диференційованими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози (НЕР) та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози*

Рекомендована доза Афінитору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати поки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності.

Якщо прийом препарату пропущено, не слід застосовувати додаткову дозу, але необхідно прийняти звичайну призначену наступну дозу.

Коригування доз у зв'язку з виникненням побічних реакцій

Для усунення тяжких побічних реакцій та/або при підозрі на непереносимість може бути потрібна зміна дозування. Дозу Афінитору можна зменшити, або препарат можна тимчасово відмінити. При небажаних реакціях 1 ступеня у корекції доз зазвичай немає потреби. Якщо потрібне зменшення дози, то пропонується доза 5 мг на добу, але не менше.

У таблиці 2 стисло викладені рекомендації щодо зниження дози, призупинення або припинення застосування препарату Афінитор внаслідок побічних реакцій. Надаються також загальні рекомендації щодо ведення пацієнтів. Клінічний висновок лікаря визначає план ведення кожного пацієнта на основі індивідуальної оцінки співвідношення користь/ризик.

Таблиця 2

Корекція дози препарату Афінитор та рекомендації щодо ведення пацієнтів у зв'язку із побічними реакціями

Небажана реакція	Тяжкість ¹	Корекція дози препарату Афінитор та рекомендації щодо ведення пацієнтів
Неінфекційний пневмоніт	2 ступінь	Розглянути доцільність призупинення лікування, до зменшення симптомів до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінитор у дозі 5 мг на добу. Припинити лікування у разі відсутності відновлення протягом 4 тижнів.
	3 ступінь	Призупинити лікування препаратом Афінитор до зменшення симптомів до ≤ 1 ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування препарату Афінитор у дозі 5 мг на добу. У разі повторного розвитку проявів токсичності 3 ступеня розглянути доцільність припинення лікування.
	4 ступінь	Припинити застосування препарату Афінитор.

Стоматит	2 ступінь	Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів стоматиту 2 ступеня призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі 5 мг на добу.
	3 ступінь	Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі 5 мг на добу.
	4 ступінь	Припинити застосування препарату Афінітор.
Інші прояви негематологічної токсичності (за винятком метаболічних порушень)	2 ступінь	У разі помірних проявів токсичності корекція дози не потрібна. Якщо прояви токсичності посилюються, слід тимчасово призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів токсичності 2 ступеня призупинити застосування препарату Афінітор до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату у дозі 5 мг на добу.
	3 ступінь	Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування препарату Афінітор у дозі 5 мг на добу. У разі повторного розвитку проявів токсичності 3 ступеня розглянути доцільність припинення лікування.
	4 ступінь	Припинити застосування препарату Афінітор.
Метаболічні порушення (наприклад, гіперглікемія, дисліпідемія)	2 ступінь	Корекція дози не потрібна.
	3 ступінь	Тимчасове призупинення застосування препарату. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі 5 мг на добу.
	4 ступінь	Припинити застосування препарату Афінітор.
Тромбоцитопенія	2 ступінь ($<75, \geq 50 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 1 ступеня ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$). Поновлювати застосування препарату у тій самій дозі.
	3 та 4 ступінь ($< 50 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до покращення симптомів до ≤ 1 ступеня ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у дозі 5 мг на добу.
Нейтропенія	2 ступінь ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$)	Корекція дози не потрібна.
	3 ступінь ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 2 ступеня ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у тій самій дозі.

	4 ступінь ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 2 ступеня ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у дозі 5 мг на добу.
Фебрильна нейтропенія	3 ступінь	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 2 ступеня ($\geq 1,25 \times 10^9/\text{л}$) та зникнення пропасниці. Поновити застосування препарату у дозі 5 мг на добу.
	4 ступінь	Припинити застосування.
¹ Ступені тяжкості відповідають загальній термінології критеріїв небажаних явищ (СТСАЕ) версії 3.0 Національного інституту раку США (US NCI).		

– *Пацієнти з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)*
Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу.
Лікування повинно тривати поки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності. Якщо прийом препарату пропущено, не слід застосовувати додаткову дозу, але необхідно прийняти звичайну призначену наступну дозу.

– *Пацієнти із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)*
Для отримання оптимального терапевтичного ефекту може бути потрібним проведення точного титрування препарату. Дози, що добре переносяться та мають ефективність, варіюють у різних пацієнтів. Супутня протиепілептична терапія може впливати на метаболізм еверолімусу та може сприяти такому варіюванню.

Дози розраховують індивідуально на основі площі поверхні тіла (ППТ), що визначається за формулою Дюбуа, де маса (W) виражена у кілограмах, а зріст (H) – у сантиметрах:

$$\text{ППТ} = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

Рекомендована початкова доза препарату Афінітор для лікування пацієнтів із СЕГА становить 4,5 мг/м². Вища початкова доза 7 мг/м² рекомендується пацієнтам віком від 1 до 3 років на підставі фармакокінетичних симуляцій. Для отримання бажаної дози можна поєднувати таблетки Афінітор з різним дозуванням.

Мінімальні концентрації еверолімусу у цільній крові слід вимірювати не пізніше ніж через 1 тиждень від початку лікування пацієнтів віком < 3 років та приблизно через 2 тижні після початку лікування пацієнтів віком ≥ 3 років. Дозу необхідно титрувати для досягнення мінімальних концентрацій від 5 до 15 нг/мл. Дозу можна збільшувати для одержання вищих залишкових концентрацій у цільовому діапазоні з метою досягнення оптимальної ефективності з урахуванням переносимості пацієнта.

Рекомендації щодо дозування лікарського засобу при терапії дітей із СЕГА подібні до таких для дорослої популяції з СЕГА, за винятком пацієнтів віком від 1 до 3 років та пацієнтів з порушенням функції печінки.

Об'єм СЕГА слід оцінити приблизно через 3 місяці після початку терапії препаратом Афінітор і відповідно відкоригувати дозу препарату, беручи до уваги зміни об'єму СЕГА, відповідну мінімальну концентрацію препарату та переносимість пацієнтом.

Після досягнення стабільної дози слід проводити моніторинг найнижчих концентрацій кожні 3-6 місяців у пацієнтів зі змінами площі поверхні тіла або кожні 6-12 місяців у пацієнтів зі стабільною площею поверхні тіла протягом усього періоду лікування.

Лікування повинно тривати поки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності.

Якщо прийом препарату пропущено, пацієнт не повинен застосовувати додаткову дозу, а повинен прийняти звичайну призначену йому наступну дозу.

Корекція дози у зв'язку з виникненням небажаних реакцій

Для усунення тяжких побічних реакцій та/або при підозрі на непереносимість може бути потрібна

зміна дозування. Дозу Афінітору можна зменшити або препарат можна тимчасово відмінити. При небажаних реакціях 1 ступеня у корекції доз зазвичай немає потреби. Якщо необхідно зменшити дозу, рекомендована доза має бути приблизно на 50 % меншою, ніж попередньо призначена добова доза. При зменшенні дози нижче найменшого доступного дозування лікарського засобу слід розглянути доцільність переходу на застосування Афінітору 1 раз на дві доби.

У таблиці 3 викладені рекомендації щодо корекції доз при певних побічних реакціях.

Таблиця 3

Корекція дози препарату Афінітор та рекомендації щодо ведення пацієнтів у зв'язку з побічними реакціями

Небажана реакція	Тяжкість ¹	Корекція дози препарату Афінітор
Неінфекційний пневмоніт	Ступінь 2	Розглянути доцільність призупинення лікування до зменшення симптомів до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза. Припинити лікування у разі відсутності відновлення протягом 4 тижнів.
	Ступінь 3	Призупинити лікування препаратом Афінітор до зменшення симптомів до ≤ 1 ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування препарату Афінітор у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза. У разі повторного розвитку проявів токсичності 3 ступеня розглянути доцільність припинення лікування.
	Ступінь 4	Припинити застосування препарату Афінітор.
Стоматит	Ступінь 2	Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів стоматиту 2 ступеня призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
	Ступінь 3	Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
	Ступінь 4	Припинити застосування препарату Афінітор.
Інші реакції негематологічної токсичні реакції (за винятком метаболічних явищ)	Ступінь 2	У разі помірних проявів токсичності корекція дози не потрібна. Якщо прояви токсичності посилюються, тимчасово призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів токсичності 2 ступеня призупинити застосування препарату Афінітор до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.

	Ступінь 3	Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування препарату Афінітор у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза. У разі повторного розвитку проявів токсичності 3 ступеня розглянути доцільність припинення лікування.
	Ступінь 4	Припинити застосування препарату Афінітор.
Метаболічні явища (наприклад гіперглікемія, дисліпідемія)	Ступінь 2 Ступінь 3	Корекція дози не потрібна. Тимчасове призупинення застосування препарату. Повторно розпочати застосування препарату Афінітор у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
	Ступінь 4	Припинити застосування препарату Афінітор.
Тромбоцитопенія	Ступінь 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 1 ступеня ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у тій самій дозі.
	Ступені 3 та 4 ($< 50 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 1 ступеня ($\geq 75 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
Нейтропенія	Ступінь 2 ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$)	Корекція дози не потрібна.
	Ступінь 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 2 ступеня ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у тій самій дозі.
	Ступінь 4 ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 2 ступеня ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$). Поновити застосування препарату у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
Фебрильна нейтропенія	Ступінь 3	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 2 ступеня ($\geq 1,25 \times 10^9/\text{л}$) та зникнення пропасниці. Поновити застосування препарату у дозі, приблизно на 50 % меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
	Ступінь 4	Припинити застосування.
¹ Ступені тяжкості: 1 – легкий; 2 – середній; 3 – тяжкий; 4 – загрозливий для життя (за загальними критеріями оцінки тяжкості небажаних явищ (СТСАЕ) версії 3.0 Національного інституту раку США (US NCI)).		

Терапевтичний моніторинг лікарського засобу

У пацієнтів, які проходять лікування з приводу СЕГА, необхідно проводити терапевтичний моніторинг концентрації еверолімусу у крові, використовуючи валідований метод аналізу. Мінімальні концентрації слід оцінювати приблизно через 2 тижні після введення першої дози, після будь-якої зміни дози, після початку або зміни одночасного застосування СУРЗА4 індукторів чи інгібіторів та після будь-яких змін у характеристиках функції печінки (за шкалою Чайлда – П'ю). У пацієнтів віком < 3 років слід проводити моніторинг найнижчих концентрацій не пізніше ніж через 1 тиждень від початку лікування та після будь-яких змін дозування або змін лікарських форм.

Терапевтичний лікарський моніторинг концентрації еверолімусу в крові із застосуванням затвердженої аналітичної методики може бути потрібний для пацієнтів, які проходять лікування з приводу ангіоміоліптоми нирки, пов'язаної із туберозно-склерозним комплексом, після початку або зміни одночасного застосування СУР3А4 індукторів чи інгібіторів та після будь-яких змін у характеристиках функції печінки (за шкалою Чайлда – П'ю). У разі можливості не слід змінювати валідований метод аналізу та лабораторію для проведення терапевтичного лікарського моніторингу протягом усього періоду лікування.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок

Корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки

Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози, пацієнти з ангіоміоліптомою нирки, пов'язаною із ТСК

- Легкі порушення функції печінки (клас А за Чайлдом – П'ю): рекомендована доза становить 7,5 мг на добу.

- Порушення функції печінки середньої тяжкості (клас В за Чайлдом – П'ю): рекомендована доза становить 5 мг на добу.

- Тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю): рекомендовано застосовувати препарат Афінітор лише тоді, коли очікувана користь переважає ризик. У такому разі доза повинна становити не більше 2,5 мг на добу.

Слід проводити корекцію дози у разі змін характеристик функції печінки (за шкалою Чайлда – П'ю) у пацієнта протягом лікування.

Пацієнти з СЕГА, пов'язаною із ТСК

Пацієнти віком ≥ 18 років

- Порушення функції печінки легкого ступеня (клас А за Чайлдом – П'ю): 75 % рекомендованої початкової дози, розрахованої на основі площі поверхні тіла (ППТ) (округляється до найближчої дози препарату).

- Порушення функції печінки середнього ступеня (клас В за Чайлдом – П'ю): 25 % рекомендованої початкової дози, розрахованої на основі ППТ (округляється до найближчої дози препарату).

- Тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю): не рекомендується.

Мінімальну концентрацію еверолімусу у цільній крові слід визначати приблизно через 2 тижні після початку лікування або після будь-яких змін характеристик функції печінки (за шкалою Чайлда – П'ю).

Пацієнти віком < 18 років

Препарат Афінітор не рекомендується застосовувати пацієнтам (віком до 18 років) із ТСК, які мають СЕГА та порушення функції печінки.

Спосіб застосування

Афінітор слід застосовувати перорально один раз на добу в один і той самий час незалежно від вживання їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Таблетки не слід розжовувати або подрібнювати.

Для пацієнтів із ТСК, які мають СЕГА і які не можуть ковтати таблетки з клінічних причин, таблетки препарату Афінітор безпосередньо перед застосуванням можна повністю диспергувати у склянці із приблизно 30 мл води шляхом обережного перемішування до повного розпадання таблеток (приблизно 7 хвилин). Після прийому диспергованого препарату залишок необхідно повторно розмішати у такому ж об'ємі води і проковтнути.

Зміна лікарської форми

Препарат Афінітор доступний у двох лікарських формах: таблетки та таблетки, що диспергуються. Ці лікарські форми не є взаємозамінними. Їх не можна поєднувати для досягнення бажаної дози. Протягом лікування слід застосовувати одну лікарську форму.

При зміні лікарської форми слід підібрати дозу, що відповідає найближчому значенню дозування нової лікарської форми у міліграмах, та визначити найнижчу концентрацію еверолімусу не пізніше ніж через 2 тижні для пацієнтів віком ≥ 3 років і не пізніше ніж через 1 тиждень для пацієнтів віком < 3 років.

Діти.

Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози

Безпеку та ефективність застосування препарату Афінітор дітям (віком до 18 років) не встановлено. На даний час даних немає.

Пацієнти з ангіоміоліпомною нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК

Безпека та ефективність застосування препарату Афінітор дітям (віком до 18 років) з ангіоміоліпомною нирки, пов'язаною із ТСК, у разі відсутності СЕГА не встановлені. Жодних даних немає.

Безпека, ефективність та фармакокінетичний профіль застосування препарату Афінітор дітям віком до 1 року із СЕГА, пов'язаною із ТСК, не встановлені. Жодних даних немає.

Рекомендовані дози препарату для дітей із СЕГА відповідають рекомендованим дозам для дорослих пацієнтів із СЕГА, за винятком пацієнтів з порушенням функції печінки.

Дані щодо впливу препарату на затримку росту/розвитку при тривалому лікуванні пацієнтів цієї вікової категорії відсутні.

Передозування.

Досвід передозування у людини дуже обмежений. У популяції дорослих пацієнтів одноразові дози до 70 мг призводили до сприйнятливої профілю гострої переносимості.

У разі підозри на передозування важливо виміряти концентрацію еверолімусу в крові. В усіх випадках передозування слід розпочати загальні підтримуючі заходи. Вважається, що еверолімус не піддається діалізу до якогось суттєвого рівня (протягом 6 годин гемодіалізу було виведено менше 10 % прийнятої дози препарату).

– *Додатково пацієнти з ангіоміоліпомною нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК*

Вважається, що еверолімус не піддається діалізу до якогось суттєвого рівня (протягом 6 годин гемодіалізу було виведено менше 10 % прийнятої дози препарату).

Педіатрична популяція

Обмежена кількість педіатричних пацієнтів зазнали дії доз препарату, що перевищували 10 мг/м²/добу. Ніяких ознак гострої токсичності у цих випадках зареєстровано не було.

Побічні реакції.

Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози

Профіль безпеки встановлений за об'єднаними даними стосовно 2672 пацієнтів, які приймали Афінітор за показаннями НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози, у 10 клінічних дослідженнях, 5 із яких були рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження фази III, а 5 – відкриті дослідження фази I та фази II.

Згідно з об'єднаними даними із безпеки, найбільш поширеними небажаними реакціями (частота виникнення $\geq 1/10$) були (у порядку зменшення): стоматит, висип, втома, діарея, інфекції, нудота, зниження апетиту, анемія, порушення смакових відчуттів, пневмоніт, периферичні набряки, гіперглікемія, астенія, свербіж, зниження маси тіла, гіперхолестеринемія, носова кровотеча, кашель та головний біль.

Найбільш поширеними небажаними реакціями 3-4 ступеня тяжкості (частота $\geq 1/100$ та $< 1/10$) були стоматит, анемія, гіперглікемія, інфекції, втома, діарея, пневмоніт, астенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, задишка, протеїнурія, лімфопенія, кровотеча, гіпофосфатемія,

висип, артеріальна гіпертензія, пневмонія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та цукровий діабет. Ступені тяжкості вказані за СТСАЕ версії 3.0 та 4.03.

Пацієнти з ангіоміоліпомною нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК

Результати двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих базових досліджень III фази і дослідження II фази відображають профіль безпеки препарату Афінітор.

- EXIST-2 (CRAD001M2302): рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження III фази еверолімусу (n=79) порівняно з плацебо (n=39) за участю пацієнтів з ТСК та ангіоміоліпомною нирки (n=113) або спорадичним лімфангіолейоміоматозом (ЛІАМ) та ангіоміоліпомною нирки (n=5). Медіана тривалості сліпого досліджуваного лікування становила 48,1 тижня (діапазон від 2 до 115) у

пацієнтів, які застосовували препарат Афінітор, і 45,0 тижнів (діапазон від 9 до 115) у пацієнтів групи плацебо. Різниця між двома групами стосовно частки пацієнтів, які припинили лікування через розвиток небажаних реакцій (2,5 % у групі еверолімусу проти 2,6 % у групі плацебо), встановлено не було. Загальний вплив препарату Афінітор (112 пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу еверолімусу) з урахуванням середньої тривалості впливу 204,1 тижня (у діапазоні від 2 до 278) супроводжувався відміною препарату через розвиток небажаних реакцій у 7,1 % випадків (n=8/112).

• EXIST-1 (CRAD001M2301): рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження III фази еверолімусу (n=78) порівняно з плацебо (n=39) з участю пацієнтів з ТСК, які мали СЕГА, незалежно від віку. Медіана тривалості сліпого досліджуваного лікування становила 52,2 тижня (діапазон від 24 до 89) у пацієнтів, які отримували препарат Афінітор, і 46,6 тижнів (діапазон від 14 до 88) у пацієнтів групи плацебо. Жоден пацієнт не припинив застосування досліджуваного препарату через розвиток небажаних реакцій. Загальний вплив препарату Афінітор (111 пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу еверолімусу) з урахуванням середньої тривалості впливу до 204,9 тижня (у діапазоні від 8,1 до 253,7) супроводжувався відміною препарату через розвиток небажаних реакцій у 7,2 % випадків (n=8/111).

• CRAD001C2485: проспективне відкрите неконтрольоване дослідження II фази еверолімусу у пацієнтів із СЕГА (n=28). Медіана тривалості лікування становила 67,8 місяців (діапазон від 4,7 до 83,2). Жоден пацієнт не припинив застосування препарату через розвиток небажаних реакцій.

Найчастішими небажаними реакціями (кількість випадків становила $\geq 1/10$, останні розцінювалися дослідником як такі, що мають відношення до лікування) із загальних об'єднаних даних з безпеки були (у порядку зменшення частоти): стоматит, аменорея, інфекції верхніх дихальних шляхів, гіперхолестеринемія, назофарингіт, акне, порушення менструального циклу, синусит, отит середнього уха та пневмонія.

Найчастішими небажаними реакціями 3-4 ступеня (частота $\geq 1\%$) були стоматит, пневмонія, нейтропенія, аменорея, пірексія та вірусний гастроентерит та целюліт. Ступені відповідають загальній термінології критеріїв небажаних явищ (СТСАЕ) версії 3.0. Таблиця 4 містить дані, які охоплюють побічні реакції, зареєстровані з найвищою частотою в ході клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували еверолімус по 10 мг/добу, порівняно з групою пацієнтів, які застосовували плацебо. Таблиця 5 містить дані, які охоплюють побічні реакції за кількістю випадків на основі об'єднаних даних пацієнтів, які приймали еверолімус у рамках трьох досліджень ТСК (включаючи обидва подвійних сліпих та відкрите додаткове дослідження). Побічні реакції у таблицях 4 та 5 наведені відповідно до класифікації систем і органів MedDRA і за частотою виникнення. Категорія частоти визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними). У рамках кожної групи за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Таблиця 4

Інфекції та інвазії	
Дуже часто	Інфекції ^{a*}
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	
Дуже часто	Анемія
Часто	Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, лімфопенія
Нечасто	Панцитопенія
Рідко	Істинна еритроцитарна аплазія
З боку імунної системи	

Нечасто	Гіперчутливість
З боку обміну речовин та харчування	
Дуже часто	Зниження апетиту, гіперглікемія, гіперхолестеринемія
Часто	Гіпертригліцеридемія, гіпофосфатемія, цукровий діабет, гіперліпідемія, гіпокаліємія, дегідратація, гіпокальціємія
З боку ендокринної системи	
Нечасто	Гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів)
Психічні розлади	
Часто	Безсоння, тривожність
З боку нервової системи	
Дуже часто	Порушення смакових відчуттів, головний біль, судоми
Часто	Сонливість
Нечасто	Агресія
З боку органів зору	
Часто	Набряк повік, гіперемія ока
Нечасто	Кон'юнктивіти
З боку серця	
Дуже часто	Перикардіальний випіт
Нечасто	Застійна серцева недостатність
З боку судинної системи	
Часто	Кровотечі ^b , артеріальна гіпертензія, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата
Нечасто	Припливи, тромбоз глибоких вен
Рідко	Лейкоцитокластичний васкуліт
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	
Дуже часто	Пневмоніт ^c , епістаксис, кашель, плевральний випіт
Часто	Диспное, тромбоемболія легеневої артерії, глоткові запалення, інфекції нижніх дихальних шляхів
Нечасто	Кровохаркання, легенева емболія, легеневий альвеолярний протеїноз
Рідко	Гострий респіраторний дистрес-синдром

З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто	Стоматит ^d , діарея, нудота
Часто	Блювання, відчуття сухості у роті, біль у животі, запалення слизових оболонок, біль у ротовій порожнині та гортані, диспепсія, дисфагія, панкреатит, зниження апетиту.
З боку печінки	
Часто	Підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, підвищення рівня білірубіну
Нечасто	Гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця
Дуже часто	Висипання, свербіж, вугровий дерматит
Часто	Сухість шкіри, ураження нігтів, помірна алопеція, акне, еритема, оніхоклазія, долонно-підшовний еритродизестезійний синдром, шкірна екфоляція, ураження шкіри, рожевий лишай, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани
Рідко	Ангіоневротичний набряк
З боку скелетної системи та сполучних тканин	
Часто	Біль у суглобах
Нечасто	Міалгія
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	
Часто	Протеїнурія*, підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність *, інфекції сечовивідних шляхів
Нечасто	Підвищена частота сечовипускання у денний час, гостра ниркова недостатність*, некроз ниркових канальців, пієлонефрит
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	Вторинна аменорея/ дисбаланс фолікулостимулюючого/ лютеїнізуючого гормонів , підвищення рівня лютеїнізуючого гормону, нерегулярні менструації ^e , менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція
Нечасто	Аменорея ^e
Загальні розлади	
Дуже часто	Втомлюваність, астенія, периферичні набряки, грижа післяопераційного рубця
Часто	Пропасниця
Нечасто	Біль у грудях некардіологічного походження, порушення ходи, порушення загоєння ран
Дослідження	
Дуже часто	Зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів

* Див. також підрозділ «Опис окремих небажаних реакцій».

^a Включає всі реакції у пункті «Інфекції та інвазії» системи за класом органа, включаючи (часто) пневмонію, інфекції сечових шляхів; (нечасто) бронхіт, оперізувальний лишай, сепсис, абсцес та окремі випадки опортуністичних інфекцій [наприклад, аспергілоз, кандидоз, пневмоцистна пневмонія (спричинена *Pneumocystis carinii*) (PJP, PCP) та гепатит В (див. також розділ 4.4)] і (рідко) вірусний міокардит.

^b Включаючи різні випадки кровотеч з різних місць, не зазначені окремо.

^c Включаючи (часто) пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легень, легеневі інфільтрації та (рідко) легеневі альвеолярні кровотечі, легеневу токсичність і альвеоліт.

^d Включаючи (дуже часто) стоматит, (часто) афтозний стоматит, появу виразок на слизовій оболонці рота та на язичку та (нечасто) біль ясен, глосит, глосодинія.

^e Частота базується на кількості жінок віком від 10 до 55 років, що зазначені в узагальнених даних.

Таблиця 5

Небажані реакції, про які повідомлялося у дослідженнях ТСК

Інфекції та інвазії	
Дуже часто	Інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, синусити, отити, пневмонія ^a
Часто	Інфекції сечовидільної системи, фарингіт, целюліт, стрептококовий фарингіт, вірусний гастроентерит, гінгівіт, оперізувальний герпес
Нечасто	Вірусний бронхіт
З боку крові та лімфатичної системи	
Часто	Лейкопенія, анемія, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи	
Нечасто	Гіперчутливість
З боку обміну речовин і харчування	
Дуже часто	Гіперхолестеринемія
Часто	Гіперліпідемія, зниження апетиту, гіпофосфатемія, гіпертригліцеридемія, гіперглікемія
Психічні порушення	
Часто	Роздратування, агресія
Нечасто	Безсоння
З боку нервової системи	
Часто	Головний біль, дисгевзія
З боку судинної системи	
Часто	Артеріальна гіпертензія, лімфатичний набряк
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	
Часто	Кашель, носові кровотечі, пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	

Дуже часто	Стоматит ^b
Часто	Діарея, нудота, блювання, біль у животі, біль у ротовій порожнині, метеоризм, запор, гастрит
З боку шкіри та підшкірних тканин	
Дуже часто	Вугри
Часто	Висип ^c , вугреподібний дерматит, сухість шкіри, свербіж, алопеція
Нечасто	Ангіоневротичний набряк
З боку скелетної системи та сполучних тканин	
Нечасто	Рабдоміоліз
З боку нирок та сечовивідних шляхів	
Часто	Протеїнурія,
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Дуже часто	Аменорея ^d , порушення регулярності менструацій ^d
Часто	Вагінальні кровотечі, менорагія, кіста яєчника, затримка менструацій ^d
Загальні розлади	
Часто	Втомлюваність, пірексія
Дослідження	
Часто	Підвищення концентрації лактатдегідрогенази в крові, підвищення концентрації лютеїнізуючого гормону в крові, втрата маси тіла
Нечасто	Підвищення концентрації фолікулостимулюючого гормону в крові
^a	Включає пневмонію, спричинену <i>pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP)
^b	Включає (дуже часто) стоматит, появу виразок у ротовій порожнині, афтозний стоматит та (нечасто) біль у яснах, глосит, появу виразок на губах, появу виразок на язиці
^c	Включає (часто) висипання, ериматозні висипання, еритему та (нечасто) макульозні висипання, макулопапульозні висипання, генералізовані висипання
^d	Частота вказана для популяції жінок віком від 10 до 55 років, які перебувають на лікуванні, за об'єднаними даними.

Опис окремих небажаних реакцій

Застосування еверолімусу під час клінічних досліджень призводило до серйозних випадків реактивації вірусу гепатиту В, включаючи летальні випадки. Реактивація інфекції є очікуваним явищем протягом періоду імуносупресії.

У ході клінічних досліджень і у постмаркетингових спонтанних повідомленнях застосування еверолімусу було пов'язане з випадками ниркової недостатності (у тому числі з летальним наслідком), протеїнурії та підвищеної концентрації креатиніну сироватки крові. Рекомендується моніторинг функції нирок.

За даними клінічних досліджень та спонтанних повідомлень у післяреєстраційний період, траплялися випадки ангіоневротичного набряку як при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, так і без нього.

– Пацієнти з ангіоміоліпомою нирки, пов'язаною із ТСК, пацієнти із СЕГА, пов'язаною із ТСК

У ході клінічних досліджень при застосуванні еверолімусу спостерігалися випадки кровотеч.

Рідко спостерігалися летальні випадки при застосуванні при онкологічних показаннях. Серйозні випадки ниркових кровотеч при ТСК-показаннях були відсутні.

Додатковими побічними реакціями, що спостерігалися в ході онкологічних клінічних досліджень та у постмаркетинговий період, були серцева недостатність, легенева емболія, тромбоз глибоких вен, порушення загоєння ран та гіперглікемія.

– *Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози*

За даними клінічних досліджень та спонтанних повідомлень у післяреєстраційний період, застосування еверолімусу супроводжувалося випадками аменореї (вторинної аменореї та інших порушень менструального циклу).

За даними клінічних досліджень та спонтанних повідомлень під час постмаркетингового спостереження, застосування еверолімусу було пов'язано з випадками пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)*, іноді з летальним наслідком.

Пацієнти літнього віку

В об'єднаній популяції для оцінки безпеки 37 % пацієнтів, які приймали Афінітор, були віком ≥ 65 років. Частота небажаних реакцій, що призводили до припинення застосування препарату, була більшою у пацієнтів віком ≥ 65 років (20 % проти 13 %). Найчастішими небажаними реакціями, що призводили до припинення застосування препарату, були пневмоніт (у тому числі інтерстиціальне захворювання легень), стоматит, втома та задишка.

Педіатрична популяція

У II фазі базового дослідження 22 із 28 досліджених пацієнтів із СЕГА були віком до 18 років, а у базовому дослідженні фази III 101 зі 117 пацієнтів із СЕГА були віком до 18 років. У обох дослідженнях частота, тип і тяжкість небажаних реакцій у дітей та підлітків у цілому відповідали таким у дорослих, за винятком інфекцій, що спостерігалися з більшою частотою, особливо у дітей віком до 3 років.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу надалі контролювати співвідношення користі/ризиків застосування лікарського засобу. Працівників сфери охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C у захищеному від впливу світла та вологості місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма Штейн АГ/Novartis Pharma Stein AG.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія/Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.