

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАФТОРН, 2,5 мг, таблетки

ПАФТОРН, 5 мг, таблетки

ПАФТОРН, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эверолимус

ПАФТОРН, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг эверолимуса.

ПАФТОРН, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг эверолимуса.

ПАФТОРН, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг эверолимуса.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ПАФТОРН показан к применению у взрослых для лечения:

- Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии.
- Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 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 ПАФТОРН следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. Лечение препаратом

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

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата ПАФТОРН составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Смена лекарственной формы

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

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы препарата, ее можно принять в течение 6 ч после запланированного времени, по истечении 6 ч 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 ПАФТОРН при развитии нежелательных реакций

Коррекция тяжелых и/или труднопереносимых нежелательных реакций (НР) 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 НР. У пациентов, получающих препарат ПАФТОРН 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 ПАФТОРН
при развитии нежелательных реакций*

Нежелательная реакция	Степень тяжести¹	Рекомендации по изменению дозы² и коррекции нежелательных явлений
Неинфекционный пневмонит	Степень 1 Субклинический, отдельные признаки или симптомы; вмешательство не показано	Коррекции дозы не требуется. Контроль состояния.
	Степень 2 Проявляющийся клинически; показано вмешательство; ограничение бытовой ежедневной активности	Рассмотреть возможность прерывания терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Прекращение терапии, если снижения степени тяжести симптомов до 1 степени не наступило в течение 4 недель.
	Степень 3 Тяжелые симптомы; ограничение способности к самообслуживанию; показана кислородотерапия	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов. Рассмотреть возможность возобновления терапии в сниженной дозе. При повторном развитии симптомов 3 степени – рассмотреть возможность прекращения терапии.
	Степень 4 Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; показано экстренное вмешательство (например, трахеотомия или интубация)	Прекращение терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов.
Стоматит	Степень 1 Субклинические симптомы или симптомы легкой степени; вмешательство не показано	Коррекции дозы не требуется. Полоскание рта бесспиртовым или водно-солевым (0,9 %) раствором несколько раз в день.

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Рекомендации по изменению дозы ² и коррекции нежелательных явлений
	<p>Степень 2 Умеренные болевые ощущения, не препятствующие приему пищи; показана специальная диета</p>	<p>Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии препаратом ПАФТОРН 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, бутиламинобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидов для местного применения³.</p>
	<p>Степень 3 Тяжелые болевые ощущения, препятствующие приему пищи</p>	<p>Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин, бутиламинобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидов для местного применения³.</p>
	<p>Степень 4 Жизнеугрожающие последствия, показано экстренное вмешательство</p>	<p>Прекращение терапии, лечение стоматита соответствующими методами.</p>
<p>Другая не гематологическая токсичность (исключая метаболические нарушения)</p>	<p>Степень 1</p>	<p>Коррекции дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.</p>
	<p>Степень 2</p>	<p>Коррекции дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. При непереносимости симптомов – прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе. При повторном развитии симптомов 2 степени – прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.</p>
	<p>Степень 3</p>	<p>Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Лечение</p>

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Рекомендации по изменению дозы ² и коррекции нежелательных явлений
		<p>соответствующими методами и контроль состояния.</p> <p>Рассмотреть возможность возобновления терапии препаратом ПАФТОРН в сниженной дозе.</p> <p>При повторном развитии симптомов 3 степени – рассмотреть возможность прекращения терапии.</p>
<p>Метаболические нарушения (например, гипергликемия, дислипидемия)</p>	Степень 1	Коррекции дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	Степень 2	Коррекции дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	Степень 3	<p>Прерывание терапии. Возобновление терапии в сниженной дозе.</p> <p>Лечение соответствующими методами и контроль состояния.</p>
	Степень 4	Прекращение терапии, лечение соответствующими методами.
<p>Тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов)</p>	Степень 1 (<НГН (нижняя граница нормы) –75000/мм ³ ; <НГН–75,0×10 ⁹ /л)	Коррекции дозы не требуется.
	Степень 2 (<75000–50000/мм ³ ; 75,0–50,0×10 ⁹ /л)	<p>Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени.</p> <p>Возобновление терапии в прежней дозе.</p>
	Степень 3 (<50000–25000/мм ³ ; 50,0–25,0×10 ⁹ /л) или Степень 4 (<25000/мм ³ ; 25,0×10 ⁹ /л)	<p>Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени.</p> <p>Возобновление терапии в сниженной дозе.</p>
<p>Нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов)</p>	Степень 1 (<НГН–1500/мм ³ ; НГН–1,5×10 ⁹ /л) или Степень 2 (<1500–1000/мм ³ ; 1,5–1,0×10 ⁹ /л)	Коррекции дозы не требуется.
	Степень 3 (<1000–500/мм ³ ; 1,0–0,5×10 ⁹ /л)	<p>Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени.</p> <p>Возобновление терапии в прежней дозе.</p>

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Рекомендации по изменению дозы ² и коррекции нежелательных явлений
		Степень 4 ($<500/\text{мм}^3$; $0,5 \times 10^9/\text{л}$)
Фебрильная нейтропения	Степень 3 (АЧН (абсолютное число нейтрофилов) $<1000/\text{мм}^3$ при однократном повышении температуры тела $>38,3^\circ\text{C}$ или при продолжительном повышении температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$, сохраняющемся более 1 ч)	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени и отсутствия лихорадки. Возобновление терапии в сниженной дозе.
	Степень 4 Жизнеугрожающие последствия; показано экстренное вмешательство	Прекращение терапии.

¹Степени тяжести: 1 = минимальные симптомы; 2 = умеренные симптомы; 3 = выраженные симптомы; 4 = жизнеугрожающие симптомы. Оценочная шкала основана на рекомендованных Национальным институтом онкологии США стандартных терминологических критериях оценки нежелательных явлений (NCI CTCAE v4.03).

²Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50 % меньше предыдущей.

³Избегать применения препаратов, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные чабреца (тимьяна) в лечении стоматита (могут провоцировать усиление изъязвления в ротовой полости).

Одновременная терапия умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-гликопротеина (P-gp)

Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать совместного применения препарата ПАФТОРН и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-gp, необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пациента.

Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 или P-gp, доза препарата ПАФТОРН 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-gp следует учитывать продолжительность «отмывочного» периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения препарата ПАФТОРН в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата ПАФТОРН и умеренных ингибиторов CYP3A4 или P-gp.

Применение одновременно с мощными индукторами изофермента СУР3А4

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.

При применении препарата ПАФТОРН одновременно с мощными индукторами изофермента СУР3А4 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 ПАФТОРН значение АUC будет соответствовать АUC, наблюдаемому без приема индукторов изофермента, однако клинические данные с подобным изменением дозы у пациентов, получающих мощные индукторы изофермента СУР3А4, отсутствуют.

При прекращении приема мощного индуктора изофермента СУР3А4 следует обеспечить 3–5 дней «отмывочного» периода (адекватный период для значительного снижения индукции изофермента) до снижения дозы препарата ПАФТОРН к исходной дозе.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

- 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 тяжести (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 ПАФТОРН.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Коррекция дозы препарата не требуется.

Дети

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

Способ применения

Препарат ПАФТОРН следует принимать внутрь 1 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 любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет;

Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными ингибиторами CYP3A4 и/или P-gp;

Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами CYP3A4 или индукторами P-gp.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Контрацепция

Во время терапии препаратом ПАФТОРН 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 ПАФТОРН 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 ПАФТОРН 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 ПАФТОРН. При развитии неинфекционного пневмонита 4 степени терапию препаратом следует прекратить. Также получено сообщение о развитии пневмонита при приеме эверолимуса в сниженной дозе.

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

Инфекции

Препарат ПАФТОРН 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 случаи развития местных и системных инфекций, 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. Пациента следует

проинформировать о повышенном риске развития инфекции при применении препарата ПАФТОРН, быть внимательным к симптомам и признакам инфекций и при их появлении своевременно обращаться к врачу. У пациентов с инфекционными заболеваниями перед применением препарата ПАФТОРН 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 ПАФТОРН 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 ангиотензин-превращающего фермента (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 НР у пациентов, получающих эверолимус (см. раздел 4.8). Стоматит, как правило, развивается в первые 8 недель терапии. В случае возникновения стоматита рекомендуется применение местной терапии. Следует избегать применения средств, содержащих спирт, перекись водорода, йод, чабрец (тимьян), так как они могут усугубить состояние (см. раздел 4.2). Не следует применять противогрибковые средства, если наличие грибковой инфекции не подтверждено.

В исследовании у пациенток в постменопаузе с раком молочной железы применение в качестве средства для полоскания полости рта глюкокортикостероидного раствора, не содержащего спирта, в течение первых 8 недель терапии эверолимусом в комбинации с 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 во время терапии препаратом, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска (см. раздел 4.8).

Лабораторные исследования и контроль

Функция почек

При применении эверолимуса были отмечены случаи повышения концентрации креатинина в сыворотке крови (обычно легкой степени) и протеинурии (см. раздел 4.8). До начала лечения препаратом ПАФТОРН 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 ПАФТОРН и периодически во время терапии следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак. Более частый контроль рекомендуется проводить у пациентов, одновременно получающих другие препараты, провоцирующие гипергликемию. Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала лечения препаратом ПАФТОРН.

Липиды крови

При применении эверолимуса были отмечены случаи дислипидемии (см. раздел 4.8). До начала лечения препаратом ПАФТОРН и периодически во время терапии следует контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови. При отклонении данных показателей от нормы рекомендуется применять соответствующие средства терапии.

Гематологические нарушения

При применении эверолимуса были отмечены случаи снижения концентрации гемоглобина, количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить развернутый анализ крови до начала терапии и периодически в течение всего курса лечения.

Нарушения функции печени

Концентрация эверолимуса была выше у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степеней (см. раздел 5.1). 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.

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-специфичным побочным эффектом производных рапамицина, включая эверолимус. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата ПАФТОРН в периоперационном периоде.

Осложнения лучевой терапии

Сообщалось о тяжелых реакциях на лучевую терапию (включая лучевой эзофагит, лучевой пневмонит и лучевое поражение кожи), при применении эверолимуса во время или вскоре после проведения лучевой терапии. Необходимо проявлять осторожность у данной категории пациентов.

Сообщалось о местной воспалительной реакции в ранее облученной области у пациентов, принимавших эверолимус после предшествующей лучевой терапии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

In vitro эверолимус проявляет свойства конкурентного ингибитора изофермента CYP3A4 и смешанного ингибитора изофермента CYP2D6.

Ингибиторы CYP3A4/P-gp повышают концентрацию эверолимуса.

Вещества, являющиеся ингибиторами СYP3A4 или P-*gp*, могут повышать концентрацию эверолимуса в крови за счет снижения метаболизма или выведения эверолимуса из клеток кишечника.

Сопутствующее лечение мощными ингибиторами СYP3A4/P-*gp* приводит к резкому повышению концентрации эверолимуса в плазме крови. В настоящее время недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по дозированию в этой ситуации. Таким образом, одновременное лечение препаратом ПАФТОРН и мощными ингибиторами СYP3A4/P-*gp* не рекомендуется.

Таблица 2

Лекарственные средства (ЛС), которые могут изменять концентрацию эверолимуса в крови

ЛС	Изменение AUC и C _{max} эверолимуса	Рекомендации по одновременному применению
<i>Мощные ингибиторы СYP3A4/P-<i>gp</i></i>		
Кетоконазол	AUC повышалась в 15,3 раза C _{max} повышалась в 4,1 раза	Одновременное применение с препаратом ПАФТОРН не рекомендовано.
Итраконазол	Одновременное применение не изучено, ожидается значительное повышение концентрации эверолимуса	
Позаконазол		
Вориконазол		
Телитромицин		
Кларитромицин		
Нефазодон		
Ритонавир		
Атазанавир		
Саквинавир		
Дарунавир		
Индинавир		
Нелфинавир		
<i>Ингибиторы СYP3A4/P-<i>gp</i> с умеренной активностью</i>		
Эритромицин	AUC повышалась в 4,4 раза C _{max} повышалась в 2,0 раза	Следует соблюдать осторожность в случае, если невозможно избежать совместного применения препарата ПАФТОРН и умеренных ингибиторов СYP3A4 или P- <i>gp</i> . Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами СYP3A4 или P- <i>gp</i> , доза препарата ПАФТОРН 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
Иматиниб	AUC повышалась в 3,7 раза C _{max} повышалась в 2,2 раза	
Верапамил	AUC повышалась в 3,5 раза C _{max} повышалась в 2,3 раза	
Циклоспорин	AUC повышалась в 2,7 раза C _{max} повышалась в 1,8 раза	
Каннабидиол (P- <i>gp</i> ингибитор)	AUC повышалась в 2,5 раза C _{max} повышалась в 2,5 раза	
Флуконазол	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса	
Дилтиазем		
Дронедарон	Одновременное применение не изучено, ожидается	

ЛС	Изменение AUC и C _{max} эверолимуса	Рекомендации по одновременному применению
Ампренавир Фосампренавир	повышение концентрации эверолимуса Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса	групп пациентов, поэтому рекомендуется проведение тщательного лекарственного мониторинга с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов. В случае прекращения одновременного применения умеренных ингибиторов СYP3A4 или P-gp, следует учитывать продолжительность «отмывочного» периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения препарата ПАФТОРН в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата ПАФТОРН и умеренных ингибиторов СYP3A4 или P-gp.
Грейпфрут, грейпфрутовый сок, плоды карамболы (тропической звезды), горький апельсин и другие продукты, влияющие на активность цитохрома P450 и P-gp	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса	Одновременного применения с препаратом ПАФТОРН следует избегать.
<i>Мощные индукторы СYP3A4</i>		
Рифампицин	AUC уменьшалась на 63 % C _{max} уменьшалась на 58 %	Одновременного применения с препаратом ПАФТОРН следует избегать.
Глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)	Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса	При необходимости одновременного применения следует увеличить дозу препарата ПАФТОРН.
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса	
Эфавиренз Невирапин	Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса	
Зверобой продырявленный	Одновременное применение не изучено, ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса	Одновременное применение с препаратом ПАФТОРН не рекомендовано.

Влияние эверолимуса на концентрацию в плазме ЛС, применяемых в качестве
сопутствующей терапии

У здоровых добровольцев при одновременном применении эверолимуса с аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4) или правастатином (не является субстратом изофермента CYP3A4) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено также влияния симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) на клиренс эверолимуса.

In vitro эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм субстрата изофермента CYP3A4 – циклоспорина и являлся смешанным ингибитором субстрата изофермента CYP2D6 – декстрометорфана в равновесном состоянии. Средняя равновесная C_{\max} эверолимуса при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг в день или 70 мг в неделю более чем в 12–36 раз ниже значений K_i эверолимуса по ингибирующему действию *in vitro* на изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. В связи с вышесказанным влияние эверолимуса *in vivo* на метаболизм субстратов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 маловероятно.

Одновременное применение эверолимуса и мидазолама приводит к увеличению C_{\max} мидазолама на 25 % и увеличению $AUC_{(0-\infty)}$ 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 ЖКТ, при приеме указанных препаратов в одно и то же время. Таким образом, эверолимус может влиять на биодоступность одновременно принимаемых внутрь ЛС, которые являются субстратами изофермента CYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других ЛС, являющихся субстратами CYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально.

При одновременном применении с эверолимусом отмечено 10 %-ое увеличение концентрации в плазме крови противоэпилептических ЛС – карбамазепина, клобазама и его метаболита, N-дезметилклобазама, перед приемом очередной дозы. Данное явление может быть клинически незначимым, однако следует принять во внимание возможность коррекции дозы противоэпилептических ЛС с узким терапевтическим индексом, например, карбамазепина. При одновременном применении эверолимус не влиял на концентрацию в плазме крови противоэпилептических ЛС, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (клоназепам, диазепам, фелбамат и зонисамида), перед приемом очередной их дозы. Также не отмечено влияния эверолимуса на концентрацию в плазме крови других противоэпилептических ЛС, в т.ч. вальпроевой кислоты, топирамата, окскарбазепина, фенобарбитала, фенитоина и пиримидона, перед приемом очередной их дозы.

Одновременное применение эверолимуса и эксместана приводит к увеличению C_{\min} и C_{24} последнего соответственно на 45 % и 71 %. Тем не менее, соответствующие уровни эстрадиола в равновесном состоянии (4 недели) не отличались в двух группах терапии. У пациенток в постменопаузе с гормонозависимым распространенным раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, 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 ПАФТОРН 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 сохранным репродуктивным потенциалом следует проинформировать, что в исследованиях у животных было выявлено неблагоприятное влияние эверолимуса на развивающийся плод. Пациенткам с сохранным 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

Сводная характеристика рисков

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.

Препарат ПАФТОРН противопоказан к применению во время беременности.

Исследования у животных

При применении эверолимуса внутрь у самок крыс в дозе $\geq 0,1$ мг/кг (приблизительно 4 % от суточной AUC у пациентов, принимающих препарат в дозе 10 мг/сут) частота преимплантационных потерь увеличивалась. Эверолимус проходит через гематоплацентарный барьер и оказывает токсическое действие на оплодотворенную яйцеклетку. У крыс эверолимус проявлял эмбрио- и фетотоксичность при системной экспозиции ниже терапевтической, что приводило к увеличению смертности или уменьшению массы тела плода. Частота возникновения вариантов развития скелета и скелетных мальформаций (например, расщелина грудной клетки) увеличивалась при применении эверолимуса в дозах 0,3 и 0,9 мг/кг. У кроликов эмбриотоксичность проявлялась увеличением частоты поздней резорбции плода при применении эверолимуса в дозе 0,8 мг/кг (9,6 мг/м²). Не было выявлено побочных действий на эмбрион и плод при применении эверолимуса у самцов крыс.

Исследования у человека

Описаны случаи воздействия эверолимуса на плод во время беременности в результате приема препарата как матерью, так и отцом (беременность у женщины, являвшейся партнером пациента, принимавшего эверолимус). Сообщений о возникновении пороков развития плода не зарегистрировано. В некоторых случаях беременность протекала без осложнений и закончилась родами здоровым плодом без какой-либо патологии.

Лактация

Не известно проникает ли эверолимус в грудное молоко человека. Не зарегистрировано случаев воздействия эверолимуса на ребенка в период грудного вскармливания у человека. В исследованиях у животных эверолимус и/или его метаболиты легко и быстро проникали в молоко крыс в концентрации в 3,5 раза превосходящей концентрацию в плазме крови матери.

Женщинам, получающим эверолимус, не следует кормить грудью во время терапии и спустя 2 недели после приема последней дозы.

Фертильность

Исследования у животных

В исследованиях у животных фертильность самок не изменялась, однако были зарегистрированы случаи преимплантационных потерь. У самцов крыс наблюдались морфологические изменения в яичках при применении эверолимуса в дозе 0,5 мг/кг и выше, а также снижение подвижности и уменьшение количества сперматозоидов и активности тестостерона при применении дозы 5 мг/кг, что соответствует терапевтической

концентрации (52 нг×ч/мл и 414 нг×ч/мл соответственно в сравнении с терапевтической концентрацией 560 нг×ч/мл при применении препарата у человека в дозе 10 мг/сут) и приводит к снижению фертильности у самцов. Имеются данные об обратимости данного эффекта.

Исследования у человека

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

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

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

Исследования влияния препарата ПАФТОРН на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных реакций на фоне приема эверолимуса (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

При применении препарата наиболее частыми НР (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 НР 3–4 степени тяжести (частота $\geq 1/100$, но $< 1/10$) были: стоматит, анемия, гипергликемия, повышенная утомляемость, инфекции, пневмонит, диарея, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, лимфопения, протеинурия, кровотечение, гипофосфатемия, кожная сыпь, артериальная гипертензия, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), пневмония и сахарный диабет.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости. Для оценки частоты встречаемости используются следующие категории: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$), редко ($>1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции (включая часто – пневмонию, инфекции мочевыводящих путей; нечасто – бронхит, опоясывающий лишай, сепсис, абсцесс, единичные случаи оппортунистических инфекций (например, аспергиллез, кандидоз, пневмония *Pneumocystis jirovecii* (PJP)/*Pneumocystis carinii* (PCP) 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 – изменение восприятия вкуса, головная боль; нечасто – потеря вкусовой чувствительности.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – отек век; нечасто – конъюнктивит.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – хроническая сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия, кровотечения различной локализации, лимфедема; нечасто – «приливы», тромбоз глубоких вен.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – пневмонит (включая очень часто – пневмонит, часто – 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, глоссодинию), диарея, тошнота; часто – рвота, сухость слизистой оболочки

полости рта, боль в ротовой полости, боль в животе, воспаление слизистой оболочки, диспепсия, дисфагия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – кожная сыпь, кожный зуд; часто – сухость кожи, поражение ногтей пластин, угревая сыпь, эритема, шелушение кожи, кожное поражение, повышенная ломкость ногтей пластин, синдром ладонно-подошвенной эритродизэстезии, алопеция; 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.

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

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.

Отклонения лабораторных и инструментальных данных, отмечавшиеся с частотой $\geq 1/10$ (градация «очень часто», НР перечислены по мере убывания частоты встречаемости):

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

биохимические: повышение концентрации глюкозы крови натощак, холестерина, триглицеридов, повышение активности АСТ, гипофосфатемия, повышение активности АЛТ, повышение концентрации креатинина, гипокалиемия, снижение концентрации альбумина.

Большинство отклонений лабораторных показателей были легкой и средней степени тяжести. Тяжелые (3–4 степени) отклонения включали:

гематологические: очень часто – лимфопению, снижение концентрации гемоглобина; часто – нейтропению, тромбоцитопению, лейкопению;

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

Пострегистрационный опыт применения

Информация о следующих побочных 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 «частота неизвестна».

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: местная воспалительная реакция в ранее облученной области (кожа, легкие или другие ранее облученные органы), потенцирование побочных реакций лучевой терапии.

Описание отдельных НР 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 т.ч. с летальным исходом) и протеинурии. Рекомендуются 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 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 мин 4 раза в сутки на протяжении 8 недель) с последующим приемом пищи не ранее чем через 1 ч 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.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

НР, 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EG02

Механизм действия

Эверолимус является избирательным ингибитором серин-треониновой киназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) специфически воздействующим на комплекс

mTORC1, сигнал-преобразующей mTOR-киназы и регуляторного raptor-протеина (regulatory associated protein of mTOR). Эверолимус проявляет свою активность за счет высокоаффинного взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком FKBP12. Комплекс FKBP12-эверолимус связывается с mTORC1, ингибируя его способность к передаче сигналов. mTOR является ключевой серин-треониновой киназой, играющей центральную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживаемости. Регуляция сигнального пути mTORC1 является сложным процессом, зависящим от митогенов, факторов роста, энергетической составляющей и питательных веществ. Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части PI3K/АКТ-зависимого каскада, регуляция которого нарушена в большинстве злокачественных опухолей человека, а также при генетических заболеваниях, таких как туберозный склероз.

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 т.ч. 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/АКТ/mTOR, который активирован в клетках рака молочной железы, резистентных к ингибиторам ароматазы и длительно находящихся в состоянии эстрогенной депривации. В исследованиях *in vitro* показано, что клетки опухоли при гормонозависимом и HER2+ раке молочной железы чувствительны к ингибирующим эффектам эверолимуса, а противоопухолевая активность комбинированной терапии эверолимусом и ингибитором ароматазы усиливает такую активность эверолимуса вследствие синергии. Резистентность клеток рака молочной железы к ингибиторам ароматазы вследствие активации АКТ может быть преодолена посредством комбинирования с эверолимусом. Комбинированная терапия эверолимусом и ингибитором ароматазы позволяет увеличить медиану выживаемости без прогрессирования в 2,7 раза и на 62 % снизить вероятность прогрессирования заболевания и смерти.

Фармакодинамические эффекты

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

Имелась тенденция к увеличению срока выживаемости без прогрессирования заболевания при увеличении C_{min} эверолимуса, нормализованной по времени (определяемой по формуле: (площадь под кривой C_{min} -время от начала исследования до времени события)/(время от начала исследования до события)) у пациентов с распространенными 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 карциноидами (отношение шансов 1,46).

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 дозах от 5 до 70 мг (натощак или с небольшим количеством нежирной пищи) достигается через 1–2 ч. 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 значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются 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 ч.

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 (класс В по классификации Чайлд-Пью). В экспериментальных исследованиях было показано, что после внутривенного введения проникновение эверолимуса через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) зависит от дозы нелинейно, что предполагает насыщение насоса ГЭБ, обеспечивающего попадание препарата из крови в ткани мозга.

Проникновение эверолимуса через ГЭБ продемонстрировано также у животных, получавших препарат внутрь.

Биотрансформация

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и P-gp. После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизменном 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 пациентам однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса большая часть (80 %) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5 %) выводилась 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 ч. При ежедневном приеме эверолимуса по достижении равновесного состояния имелась достоверная корреляция между величиной AUC_{0-t} и концентрацией эверолимуса в крови перед приемом очередной дозы. Период полувыведения ($T_{1/2}$) эверолимуса составляет около 30 ч.

Печеночная недостаточность

При приеме эверолимуса пациентами 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).

Почечная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

Существенного влияния возраста пациентов (от 27 до 85 лет) на клиренс эверолимуса (CL/F от 4,8 до 54,7 л/ч) после приема препарата внутрь не было выявлено.

Влияние расовой принадлежности

Клиренс эверолимуса (CL/F) после приема препарата внутрь у лиц европеоидной и монголоидной рас при сходной функции печени не различается.

По данным популяционного фармакокинетического анализа у лиц негроидной расы после пересадки органов клиренс эверолимуса (CL/F) (после приема внутрь) был в среднем на 20 % больше, чем у представителей европеоидной расы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кросповидон

Магния стеарат

Бутилгидрокситолуол.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из комбинированного материала на основе полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

ПАФТОРН, 2,5 мг, таблетки

По 3 контурные ячейковые упаковки (блистера) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

ПАФТОРН, 5 мг, таблетки

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

ПАФТОРН, 10 мг, таблетки

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ИИХР»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

E-mail: iihhr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2025 № 10717
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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