|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-EVR (L04629) |
| **МНН:** | эверолимус |
| **Торговое название** | ТРАНСАКСЕПТ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки |
| **Показание:** | Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию; Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL04629119 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата окончания сбора данных:** | 04 ноября 2022 г. |
| **Дата версии:** | 10 ноября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc119313703)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc119313704)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc119313705)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc119313706)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc119313707)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc119313708)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc119313709)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc119313710)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc119313711)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc119313712)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc119313713)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc119313714)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc119313715)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc119313716)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc119313717)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 15](#_Toc119313718)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 17](#_Toc119313719)

[Список литературы 17](#_Toc119313720)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 18](#_Toc119313721)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 18](#_Toc119313722)

[2.1.1. Химическая формула 18](#_Toc119313723)

[2.1.2. Структурная формула 18](#_Toc119313724)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 18](#_Toc119313725)

[2.2. Лекарственная форма 18](#_Toc119313726)

[2.2.1. Название лекарственной формы 18](#_Toc119313727)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 19](#_Toc119313728)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 19](#_Toc119313729)

[2.2.4 Форма выпуска 23](#_Toc119313730)

[2.3 Правила хранения и обращения 23](#_Toc119313731)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 23](#_Toc119313732)

[2.3.2. Срок годности 23](#_Toc119313733)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 23](#_Toc119313734)

[Список литературы 23](#_Toc119313735)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 24](#_Toc119313736)

[Введение и резюме 24](#_Toc119313737)

[3.1 Доклиническая фармакология 25](#_Toc119313738)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc119313739)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 26](#_Toc119313740)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 26](#_Toc119313741)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 27](#_Toc119313742)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 27](#_Toc119313743)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 28](#_Toc119313744)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 31](#_Toc119313745)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 31](#_Toc119313746)

[3.2.1. Всасывание 31](#_Toc119313747)

[3.2.2. Распределение 31](#_Toc119313748)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 32](#_Toc119313749)

[3.2.4. Метаболизм 32](#_Toc119313750)

[3.2.5. Выведение 33](#_Toc119313751)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 34](#_Toc119313752)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 37](#_Toc119313753)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 38](#_Toc119313754)

[3.3.3. Генотоксичность 45](#_Toc119313755)

[3.3.4. Канцерогенность 46](#_Toc119313756)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 46](#_Toc119313757)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 46](#_Toc119313758)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 47](#_Toc119313759)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 47](#_Toc119313760)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 49](#_Toc119313761)

[3.3.6. Местная переносимость 50](#_Toc119313762)

[3.3.7. Токсикокинетика 50](#_Toc119313763)

[3.3.8. Прочие исследования 52](#_Toc119313764)

[3.3.8.1. Аллергенность 52](#_Toc119313765)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 52](#_Toc119313766)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 52](#_Toc119313767)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 53](#_Toc119313768)

[Список литературы 53](#_Toc119313769)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 54](#_Toc119313770)

[Введение и резюме 54](#_Toc119313771)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 55](#_Toc119313772)

[4.1.1. Фармакокинетика 55](#_Toc119313773)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 63](#_Toc119313774)

[4.2. Безопасность и эффективность 63](#_Toc119313775)

[4.2.1. Клиническая эффективность 63](#_Toc119313776)

[4.2.1.1. Трансплантация почки 63](#_Toc119313777)

[4.2.1.2. Трансплантация сердца 66](#_Toc119313778)

[4.2.1.3. Трансплантация печени 70](#_Toc119313779)

[4.2.1.4. Дети, перенесшие трансплантацию почки или печени 72](#_Toc119313780)

[4.2.2. Клиническая безопасность 74](#_Toc119313781)

[4.2.2.1. Группоспецифические эффекты 74](#_Toc119313782)

[4.2.2.2. Препарат-специфичные эффекты 76](#_Toc119313783)

[4.2.2.3. Нежелательные явления 80](#_Toc119313784)

[4.2.2.4. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и нежелательные явления, представляющие особый интерес 83](#_Toc119313785)

[4.2.2.5. Лабораторные отклонения 86](#_Toc119313786)

[4.2.2.6. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 86](#_Toc119313787)

[4.2.3. Пострегистрационный опыт применения 87](#_Toc119313788)

[Список литературы 87](#_Toc119313789)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 88](#_Toc119313790)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 88](#_Toc119313791)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 90](#_Toc119313792)

[5.3. Инструкции для исследователя 93](#_Toc119313793)

[5.3.1. Показания к применению 93](#_Toc119313794)

[5.3.2. Противопоказания 94](#_Toc119313795)

[5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 94](#_Toc119313796)

[5.3.5. Способ применения и дозы 96](#_Toc119313797)

[5.3.6. Побочное действие 99](#_Toc119313798)

[5.3.7. Передозировка 100](#_Toc119313799)

[5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 100](#_Toc119313800)

[5.3.9. Особые указания 103](#_Toc119313801)

[5.3.10 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 106](#_Toc119313802)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 106](#_Toc119313803)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 108](#_Toc119313804)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 10 ноября 2022 г. Брошюры исследователя по **препарату DT-EVR (МНН: эверолимус), таблетки, 0,75 мг** (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Сертикан® (МНН: эверолимус), таблетки, 0,75 мг (владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Швейцария; производитель: ООО «Новартис Нева», Россия).

**Заявляемые показания:**

* Трансплантация почки и сердца.

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапия циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

* Трансплантация печени.

Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапия такролимусом и глюкокортикостероидами.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AR | Острое отторжение |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AZA | Азатиоприн |
| BPAR | Подтвержденные биопсией эпизоды острого отторжения |
| Cl/F | Общий клиренс |
| С0 | Минимальная концентрация лекарственного препарата в цельной крови |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| Cmin | Минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CsA | Циклоспорин |
| CEF | Первичная комбинированная конечная точка неэффективности |
| CYP | Цитохром |
| FKB-12 | FK-связывающий белок 12 |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| F | Самки |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевы AUC(0-inf) х каналов сердца |
| HLM | Микросомы печени человека |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| LOEL | Наименьший наблюдаемый уровень воздействия |
| M | Самцы |
| MLR | Анализе смешанной лимфоцитарной реакции |
| MMF | Микофенолата мофетил |
| MTD | Maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| mTOR | Mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих |
| MPA | Микофенолат натрия |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NTEL | No toxic effect level, уровень препарата без токсического эффекта |
| P‑gp | P-гликопротеин |
| PTLD | Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром |
| TAC | Такролимус |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TSC | Tuberosis sclerosis (complex), туберозный склероз |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов |
| Vc/F | Объем центрального распределения |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| Vz/F | Объем распределения, связанный с терминальной фазой |
| γ-ГТ, ГГТ | Гаммаглутамилтранспептидаза |
| АД | Артериальное давление |
| АСА | Активная системная анафилаксия |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АПФ | Ангиотензинпревращающий фермент |
| ATX | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВГС | Вирусный гепатит С |
| ВЭЖК | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИЗЛ | Интерстициальные заболевания легких |
| ИКН | Ингибиторы кальциневрина |
| КИ | Клиническое исследование |
| КПА | Кожная пассивная анафилаксия |
| ЛГ | Лютеинизирующий гормон |
| ЛПВП | Липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | Липопротеиды низкой плотности |
| НД | Нормативный документ |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОТТС | Операция ортотопической трансплантации сердца |
| ПМЛ | Прогрессирующая множественная лейкоэнцефалопатия |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 10 ноября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Известно, что потребность в трансплантации почки составляет около 40 операций на 1 млн. населения. По данным за 2012 год в России данный показатель составил 5,5 трансплантаций на 1 млн. населения, что отражает ощутимую потребность в донорских органах. Соблюдение протокола иммуносупрессии в лечении пациентов после трансплантации почки имеет большое значение в повседневной клинической практике.

В настоящее время, несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечнососудистых заболеваний, операция ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) является общепризнанным золотым стандартом лечения терминальной сердечной недостаточности (СН), существенно улучшающим прогноз и качество жизни. В последние годы отмечается значительное улучшение выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца, обусловленное, в первую очередь, снижением периоперационной и ранней послеоперационной смертности.

Трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, фульминантной печеночной недостаточностью, злокачественными и доброкачественными опухолями печени. Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно около 25000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного метода.

Эверолимус – пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Эверолимус – аналог рапамицина, выделенного из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* и обладающего иммуно-супрессивной, противомикробной и противоопухолевой активностью. Мишень рапамицина у млекопитающих, mTOR, представляет собой серин-треониновую киназу, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена HIFla, в результате чего происходит стимуляция ангиогенеза. Патогенез злокачественной трансформации напрямую сопряжен с гиперактивацией этой киназы, поэтому применение ингибиторов mTOR зачастую сопровождается противоопухолевым эффектом. В России эверолимус зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2011 г.

Для изучения эверолимуса было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства эверолимуса.

Клиническая разработка эверолимуса включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, пациентов с распространенными солидными опухолями и реципиентов трансплантатов органов, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у реципиентов трансплантатов органов, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения эверолимуса.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, эверолимус довольно быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 1-2 ч. Всасывание эверолимуса зависит от условий приема – натощак или с пищей, одновременный прием пищи с низким содержание жиров снижал AUC и Сmах на 32% и 42%, соответственно. Процентное отношение концентрации эверолимуса в цельной крови и плазме крови, которое является зависимым от концентрации соединения в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл, изменяется от 17% до 73%. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизмененном виде. В крови человека определены шесть основных метаболитов эверолимуса, уступающих исходному соединению по фармакологической активности примерно в 100 раз. Средний период полувыведения эверолимуса составляет примерно 30 часов. Препарат выводится с калом в виде метаболитов.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности эверолимуса (Сертикан®) были проведены у реципиентов трансплантата почки, сердца и печени.

В регистрационных исследованиях эверолимуса, как иммунодепрессанта для реципиентов трансплантатов органов (почка, сердце, печень), приняло участие в общей сложности 4449 пациентов. Хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 2825 пациентов, из них 1622 пациента получали иммуносупрессивную терапию как реципиенты трансплантата почки, 958 пациентов – как реципиенты трансплантата сердца и 245 пациентов – как реципиенты трансплантата печени. Наблюдение за субъектами исследования составляло от 6 до 36 месяцев.

В большинстве исследований первичной конечной точкой был комбинированный показатель: неэффективности трансплантата, смерть или утрата контакта для дальнейшего наблюдения. В ряде исследований в качестве первичной конечной точки фигурировали параметры безопасности (например, оценка функции почек или частота развития инфекций), а оценка эффективности трансплантата выступала в качестве вторичной конечной точки

К настоящему моменту доступны данные о безопасности эверолимуса, полученные в ходе клинических исследований эверолимуса и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных пациентов, получавших эверолимус в семи клинических исследованиях фазы III и двух открытых исследований фазы III у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям. Все испытания, кроме двух (с трансплантацией почки), включали группы стандартной терапии, не содержащие эверолимус, на основе ингибиторов кальциневрина. Эверолимус в комбинации с циклоспорином изучался в пяти исследованиях у реципиентов почечного трансплантата с общим числом пациентов 2497 (включая два исследования без контрольной группы, не получавшей эверолимус), и в трех исследованиях с участием реципиентов трансплантированного сердца с общим числом пациентов 1531. Эверолимус в комбинации с такролимусом изучали в одном исследовании, включавшем 719 реципиентов печени.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции, анемия, гиперлипидемия, вновь выявленный сахарный диабет, бессонница, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, запор, тошнота, периферические отеки, нарушение восстановления тканей (включая плевральный и перикардиальный выпот).

DT-EVR, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг - воспроизведенный препарат эверолимуса, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология Лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Сертикан® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 0,75 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-EVR, таблетки, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Сертикан®, таблетки, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эверолимуса позволит снизить цену современной иммуносупрессивной терапии у реципиентов почки, сердца и печени, и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(2R)-1-[(1S ,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]пропан-2-ил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон,

## 1.2. Международное непатентованное название

Эверолимус

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ТРАНСАКСЕПТ.

Внутреннее название - DT-EVR.

Код продукта - L04629.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - эверолимус.

## 1.5. Фармакологическая группа

Иммунодепрессанты. Селективные иммунодепрессанты.

## 1.6. Код по АТХ

L04AA18

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Известно, что потребность в трансплантации почки составляет около 40 операций на 1 млн. населения. По данным за 2012 год в России данный показатель составил 5,5 трансплантаций на 1 млн. населения, что отражает ощутимую потребность в донорских органах. Помимо низких показателей, определяющих качество жизни, пациенты на заместительной диализной терапии имеют значительно меньшую прогнозируемую продолжительность жизни, чем реципиенты трансплантируемой почки. Так, пациенты, получающие гемодиализ в возрасте 40-59 лет, живут в среднем на 11 лет меньше по сравнению с теми, кому выполнена трансплантация. Для больных, находящихся в возрастной группе 20-39 лет эта разница составляет уже 17 лет. Прогрессирующий дефицит донорских органов привел к тому, что с целью увеличения количества проводимых операций в последнее время повсеместно наблюдается тенденция к развитию прижизненного донорства.

Соблюдение протокола иммуносупрессии, т.е. определенного единообразия в лечении пациентов после трансплантации почки имеет большое значение в повседневной клинической практике, поскольку позволяет полагаться на результаты крупных клинических исследований и существующих рекомендаций. Соблюдение иммуносупрессивного протокола обеспечивает адекватную и воспроизводимую эффективность терапии. В то же время, всегда существует возможность отклонения от протокола и выбора нестандартного подхода в лечении для минимизации НПР у конкретного пациента. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра [1].

В настоящее время, несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечнососудистых заболеваний, операция ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) является общепризнанным золотым стандартом лечения терминальной сердечной недостаточности (СН), существенно улучшающим прогноз и качество жизни [1,2,3]. Ежегодно в мире выполняется более 4000 трансплантаций сердца, подавляющее большинство вмешательств - в странах Европы и Северной Америки.

Основным показанием к трансплантации сердца и имплантации устройств механической поддержки кровообращения является критическая острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, развившаяся у пациентов с кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями клапанов сердца (при невозможности выполнения иных методов хирургического лечения), миокардитами, врожденными пороками сердца, а также другими заболеваниями сердца, которые существенно ограничивают физическую активность и сопровождаются риском смерти в течение года, превышающим 50%.

В последние годы отмечается значительное улучшение выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца, обусловленное, в первую очередь, снижением периоперационной и ранней послеоперационной смертности. Риск отторжения сердечного трансплантата наибольший в течение первого года, но сохраняется пожизненно [2].

Трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, фульминантной печеночной недостаточностью, злокачественными и доброкачественными опухолями печени.

Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно около 25000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного метода. Потребность в трансплантации печени составляет ежегодно не менее, чем 20 на 1 000 000 населения. В 2015 г. в РФ всего было выполнено 325 трансплантаций печени (2,2 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности в 2014 г. (302, +7,6%) [9]. После трансплантации печени выживаемость реципиентов в течение года составляет 85%- 90%, пятилетняя – 70%-75%, десятилетняя - 60%, двадцатилетняя – 40%. Наилучший прогноз – у больных холестатическими заболеваниями. При злокачественных опухолях печени пятилетняя выживаемость больных составляет 50-70% в зависимости от характера опухоли и стадии [3].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

***Трансплантация почки***

Все пациенты различаются по риску развития отторжения или потери трансплантата, и с учетом этого обстоятельства протоколы иммуносупрессии должны быть индивидуализированными. Дети и подростки, пациенты после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы или имеющие высокий уровень предсуществующих антител, как и перенесшие неудачные трансплантации в прошлом, нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии. Реципиенты с отсроченной функцией трансплантата также имеют повышенный риск развития острого отторжения. Пожилые реципиенты могут плохо переносить усиленную иммуносупрессию, а почка от пожилых доноров может быть менее толерантной к иммунологическому и другим повреждениям. Реципиенты трансплантатов от хорошо совместимых трупных доноров или от живых родственных доноров, особенно от доноров, совпадающих по двум гаплотипам, нуждаются в существенно менее интенсивной иммуносупрессии.

Основной целью любого протокола иммуносупрессии остается профилактика острого отторжения, то есть снижение его риска до минимального уровня. Современным стандартом признается частота острого отторжения в течение первого года не более 10– 20%, а годичное выживание трансплантата — не менее 90%. Субклиническое отторжение, выявляемое при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес после трансплантации.

Современные начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокортикоидов, ингибитора кальциневрина, дополнительного препарата (трехкомпонентный протокол) и, возможно, индукции антителами. Компоненты иммуносупрессивных протоколов начальной иммуносупрессии:

- Циклоспорин + глюкокортикоиды + микофенолаты

- Такролимус + глюкокортикоиды + микофенолаты

- Такролимус + микофенолаты

- Циклоспорин + эверолимус + глюкокортикоиды

- Такролимус + эверолимус + глюкокортикоиды

Ингибиторы mTOR могут применяться вместо микофенолатов с первого дня после операции со сниженной дозой ингибиторов кальциневрина. На основании рандомизированных клинических исследований было установлено, что поддержание С0 эверолимуса в диапазоне 3–8 нг/мл достаточно для эффективной безопасной иммуносупрессии, эквивалентной приему микофенолата мофетила в суточной дозе 2 г в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами. Вместе с тем также было установлено, что прием эверолимуса одновременно с общепринятыми дозами циклоспорина сопровождается увеличением среднего уровня креатинина по сравнению с группой пациентов, получавших микофенолата мофетил. Снижение дозы циклоспорина в среднем на 30–50% в группе эверолимуса не приводило к повышению уровня креатинина и не сопровождалось увеличением частоты острых отторжений, подтвержденных биопсией. Поскольку известно, что у эверолимуса отсутствует какой-либо нефротоксический эффект, снижение СКФ, по мнению исследователей, обусловлено потенцированием нефротоксического действия циклоспорина.

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов, с другой стороны. После успешной трансплантации почки поддерживающая иммуносупрессивная терапия в подавляющем большинстве случаев включает три компонента, причем ее базисным препаратом, как правило, является ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус), в сочетании с микофенолатами, реже азатиоприном, и глюкокортикоидами в минимальной дозе. В последние годы для поддерживающей иммуносупрессии применяются также ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR) [1].

***Трансплантация сердца***

Целью комбинированной иммуносупрессивной медикаментозной терапии у пациентов после трансплантации сердца является профилактика острого отторжения трансплантата, васкулопатии, инфекционных и неинфекционных осложнений послеоперационного периода. Современный трехкомпонентный подход к иммуносупрессивной терапии вошел в клиническую практику с появлением в 80-х годах прошлого столетия циклоспорина. Иммуносупрессивную терапию реципиентов сердца можно условно разделить на индукционную, поддерживающую и терапию при отторжении.

В отдаленном периоде после трансплантации сердца у лиц с низким риском развития отторжения трансплантата замена ингибиторов кальциневрина или микофенолата мофетила на сиролимус или эверолимус и снижение дозы ингибиторов кальциневрина способствуют улучшению почечной функции и снижению риска васкулопатии, не сопровождаясь повышением риска развития отторжения трансплантата [2].

***Трансплантация печени***

Иммуносупрессия при трансплантации печени основана главным образом на ингибиторах кальциневрина. Однако при всех преимуществах трансплантации печени, связанных с высокой устойчивостью трансплантата к иммунной реакции организма реципиента, проведение медикаментозной иммуносупрессии является решающим компонентом лечения реципиентов, поскольку риск потери трансплантата в результате острого или хронического отторжения существует всегда и представляет угрозу для жизни больного. Использование различных комбинаций препаратов обеспечивает индивидуальный подбор иммуносупрессии, соответствующей функции трансплантата, заболеванию реципиента и его коморбидному статусу, а также степени выраженности побочных эффектов.

В схемы иммуносупрессии при трансплантации печени входят следующие препараты: Базиликсимаб, Метилпреднизолон, Такролимус, Микофенолаты.

Сиролимус и эверолимус ингибируют рост ряда опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, что делает их применение особенно привлекательным после трансплантации печени по поводу онкологических заболеваний. Несмотря на то, что некоторые первоначальные исследования показали, что ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве основных препаратов с целью элиминации ингибиторов кальциневрина, сегодня данные препараты применяются в комбинации с последними в низких дозах для уменьшения нефротоксичности. Основные ограничения к применению данных препаратов в ранние сроки после трансплантации печени включают нарушение заживления раны и развитие артериального тромбоза. Их не рекомендуется вводить в схему иммуносупрессии ранее 2-го месяца после трансплантации [3].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Эверолимус – пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Эверолимус – аналог рапамицина, выделенного из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* и обладающего иммуно-супрессивной, противомикробной и противоопухолевой активностью. Мишень рапамицина у млекопитающих, mTOR, представляет собой серин-треониновую киназу, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена HIFla, в результате чего происходит стимуляция ангиогенеза [другой источник].

Фермент mTOR (mammalian target of rapamycin) относится к семейству серин-треониновых киназ. Считается, что mTOR участвует в поддержании жизнеспособности клеток. В неблагополучных физиологических условиях – при недостатке питательных веществ, нарушении баланса регуляторных сигналов, воздействии вредных факторов – клетки запускают программу самоустранения. mTOR выступает в качестве противовеса процессам клеточной гибели, поддерживая жизнеспособность клетки даже в стрессовых обстоятельствах. Патогенез процесса отторжения трансплантата напрямую сопряжен с гиперактивацией этой киназы, как и процесс злокачественной трансформации поэтому применение ингибиторов mTOR в большей дозе зачастую сопровождается противоопухолевым эффектом [4].

Первоначально эверолимус был зарегистрирован как иммунодепрессант и использовался для профилактики отторжения пересаженных органов [5].

С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов mTOR, для иммуносупрессиии у реципиентов почки, сердца и печени, появилась новая возможность снижения дозировок ингибиторов кальциневрина, что помогает снизить нефротоксичность для всех групп реципиентов, а для реципиентов почки это имеет решающее значение в профилактике отторжения трансплантата.

Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, который зарегистрирован для иммуносупрессивной терапии для реципиентов трансплантата почки, сердца и печени, эффективность которого по каждому из перечисленных показаний была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы.

По результатам данных исследований эверолимус был впервые одобрен FDA как иммуносупрессант для реципиентов трансплантата почки 22 апреля 2010 года [6].

В России оригинальный препарат Сертикан® был впервые зарегистрирован 29 июля 2011 года [7].

Регистрационные исследования эффективности и безопасности эверолимуса (Сертикан®) были проведены у реципиентов трансплантата почки, сердца и печени.

В регистрационных исследованиях эверолимуса, как иммунодепрессанта для реципиентов трансплантатов органов (почка, сердце, печень), приняло участие в общей сложности 4449 пациентов. Хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 2825 пациентов, из них 1622 пациента получали иммуносупрессивную терапию как реципиенты трансплантата почки, 958 пациентов – как реципиенты трансплантата сердца и 245 пациентов – как реципиенты трансплантата печени. Наблюдение за субъектами исследования составляло от 6 до 36 месяцев.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции, анемия, гиперлипидемия, вновь выявленный сахарный диабет, бессонница, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, запор, тошнота, периферические отеки, нарушение заживления ран (включая плевральный и перикардиальный выпот) [8].

DT-EVR, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг – воспроизведенный препарат эверолимуса, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология Лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Сертикан® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-EVR в сравнении с референтным препаратом Сертикан®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-EVR, таблетки 0,75 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Сертикан®, таблетки 0,75 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эверолимуса позволит снизить цену современной иммуносупрессивной терапии для реципиентов трансплантата почки, сердца и печени.

## Ожидаемые показания к применению

* Трансплантация почки и сердца.

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапия циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

* Трансплантация печени.

Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низки и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапия такролимусом и глюкокортикостероидами.

## Список литературы

1. Национальные клинические рекомендации. Трансплантация почки. 2013 г.
2. Клинические рекомендации. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. 2020 г.
3. Клинические рекомендации. Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени. 2020 г.
4. Chong Z.Z. mTOR: a novel therapeutic target for diseases of multiple systems. Curr Drug Targets 2015;16(10):1107-32.
5. Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl 3):18—23.
6. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 21-560 PHARMACOLOGY REVIEW(S) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2010/021560s000pharmr.pdf
7. Официальная инструкция на оригинальный препарат Сертикан. 2019.

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=aa52a60e-c1e1-4bbc-8bed-ad19f1b29960

1. Ceritican tablets. Summary of product characteristics updated 15-Jun-2022. https://www.medicines.org.uk/emc/product/1920/smpc#gref

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

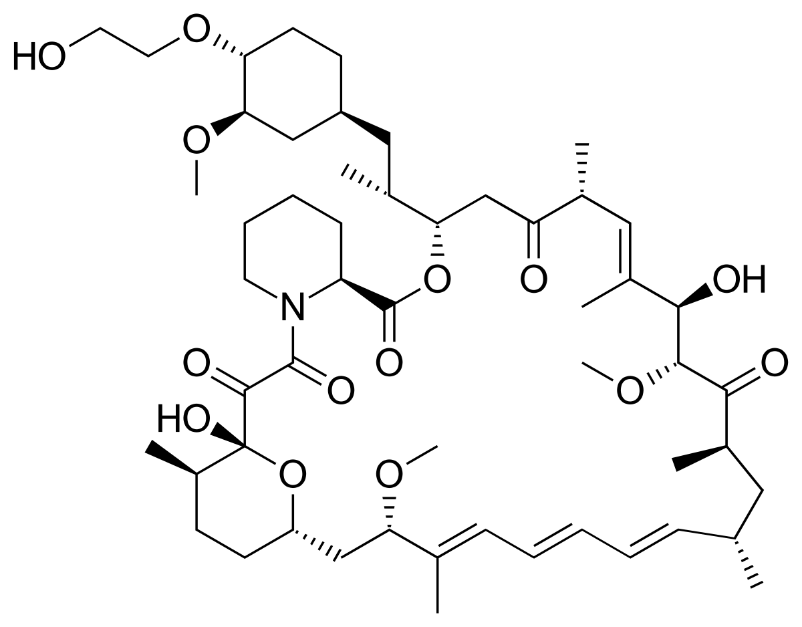
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

[C](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C53H83NO14" \o "Find all compounds that have this formula)[53](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C53H83NO14" \o "Find all compounds that have this formula)[H](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C53H83NO14" \o "Find all compounds that have this formula)[83](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C53H83NO14" \o "Find all compounds that have this formula)[NO](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C53H83NO14" \o "Find all compounds that have this formula)[14](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C53H83NO14" \o "Find all compounds that have this formula)

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула эверолимуса.



**Молекулярная масса:** 958,224 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Эверолимус представляет собой аморфный порошок от белого до бледно-желтого цвета. Он почти нерастворим в воде, нестабилен при температуре выше 25°С и чувствителен к свету. Кроме того, была исследована возможная изомерия. Эверолимус содержит 15 асимметричных атомов углерода и 4 замещенных двойных связи. Конфигурация асимметричных атомов углерода и двойных связей гарантируется микробным происхождением рапамицина. Конфигурация не зависит от химического синтеза.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-EVR планируется выпускать в дозировках 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета. Допускается наличие мраморности.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-EVR во всех дозировках.

| **Компонент** | **Все дозировки** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **0,25 мг** | **0,5 мг** | **0,75 мг** |
| *Действующее вещество:* | | | |
| Эверолимус, в виде субстанции-смеси (2 %) | 0,25 мг | 0,50 мг | 0,75 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав субстанции - смеси (2 %):* | | | |
| Гипромеллоза | 10,00 мг | 20,00 мг | 30,00 мг |
| Лактоза безводная | 2,16 мг | 4,32 мг | 6,48 мг |
| Бутилгидрокситолуол | 0,09 мг | 0,18 мг | 0,27 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав таблетки:* | | | |
| Лактоза безводная | 67,00 мг | 134,00 мг | 201,0 мг |
| Кросповидон | 20,0 мг | 40,00 мг | 60,0 мг |
| Магния стеарат | 0,5 мг | 1,00 мг | 1,5 мг |
| **Масса таблетки:** | **100,00 мг** | **200,00 мг** | **300,00 мг** |

Препарат DT-EVR, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология Лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Сертикан® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 0,75 мг. Сопоставление составов DT-EVR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-EVR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 0,75 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 0,75 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-EVR** | **Сертикан®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Эверолимус, в виде субстанции - смеси (2 %) | 0,75 мг | 0,75 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав субстанции - смеси (2 %):* | | |
| Гипромеллоза | 30,00 мг | 30,00 мг |
| Лактоза безводная | 6,48 мг | - |
| Лактозы моногидрат | - | 6,675 мг |
| Бутилгидрокситолуол | 0,27 мг | 0,275 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав таблетки:* | | |
| Лактоза безводная | 201,00 мг | 111,562 мг |
| Кросповидон | 60,00 мг | 37,50 мг |
| Магния стеарат | 1,50 мг | 0,938 мг |
| **Масса таблетки:** | **300,00 мг** | **187,50 мг** |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 0,75 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 500 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,4% раствор натрия лаурилсульфата (среда по НД), солнокислый буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата) наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Также, после математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата во всех средах растворения (0,4% раствор натрия лаурилсульфата (среда по НД), буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-EVR, таблетки, 0,75 мг в сравнении с препаратом Сертикан®, таблетки, 0,75 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-EVR**  **(серия 011022)** | **Сертикан®**  **(серия LV18901221)** |
| 0,4% раствор натрия лаурилсульфата (среда НД) | 10 | 97 | 89 |
| 15 | 97 | 95 |
| 20 | 97 | 97 |
| 30 | 97 | 98 |
| 45 | 98 | 99 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 10 | 13 | 15 |
| 15 | 9 | 10 |
| 20 | 6 | 7 |
| 30 | 3 | 3 |
| 45 | 1 | 1 |
| ***фактор подобия f2*** | | **91** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 88 | 89 |
| 15 | 92 | 92 |
| 20 | 93 | 93 |
| 30 | 91 | 90 |
| 45 | 94 | 94 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 96 | 87 |
| 15 | 98 | 91 |
| 20 | 98 | 92 |
| 30 | 95 | 91 |
| 45 | 98 | 91 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Сертикан® в дозировке 0,75 мг в 0,4% растворе натрия лаурилсульфата.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Сертикан® в дозировке 0,75 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Сертикан® в дозировке 0,75 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Сертикан® в дозировке 0,75 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-EVR (АО «Р-Фарм») и Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 0,75 мг показана эквивалентность растворения для всех 4-х сред растворения, что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ТРАНСАКСЕПТ таблетки 0,75 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и препарата сравнения «Сертикан® таблетки 0,75 мг» производства ООО «Новартис Нева», Российская Федерация от 13 октября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-EVR, таблетки 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-EVR (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат эверолимуса, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-EVR были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата эверолимуса. Поскольку лекарственный препарат DT-EVR является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения эверолимуса было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства эверолимуса.

Эверолимус является избирательным ингибитором mTOR, специфически воздействующим на комплекс mTORC1 сигналпреобразующей mTOR-киназы и регуляторного raptor-протеина (regulatory associated protein of mTOR). Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части РI3К/АКТ-зависимого каскада, который играет ключевую роль в регкляции клеточного цикла. 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. Ингибирование mTORCl нарушает трансляцию мРНК при образовании основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода (гипоксии).

Две клеточных линии человека RCC (786-O и Caki-1) тестировали на чувствительность к эверолимусу *in vivo* путем выращивания опухоли подкожно у бестимусных лысых мышей. Эверолимус показал значительное дозозависимое ингибирование роста, а в более чувствительной клеточной линии (786-O) вызывал регрессию опухоли. В мышиной нейронной модели туберозного склероза (TSC), в которой TSC1 удаляется большинство нейронов, эверолимус улучшил медианное выживание от 33 дней до более чем 100 дней, также улучшились показатели поведения и набора веса.

Абсорбция при пероральном введении эверолимуса была низкой у мышей (12%), обезьян (18%) и средней у крыс (~ 40%). Биодоступность неметаболизированного препарата составила 14-26% у крыс и 6% у обезьян. За исключением данных у мышей, распределение эверолимуса в крови было зависимым от концентрации. При концентрации 5 нг/мл распределение составляло 66%, 79% и 83% у крыс, обезьян и человека, соответственно. В крови мыши большая часть эверолимуса (~ 98%) находилась в плазме. В плазме крови свободная фракция эверолимуса не зависела от концентрации препарата и составляла, в среднем, 7,6% у крыс и 16% у обезьян, а у мышей всего 0,1%. Эверолимус, в основном, инактивируется с помощью метаболизма у мышей, крыс, обезьян. Эверолимус был основным циркулирующим лекарственным компонентом в крови у всех видов животных. Эверолимус метаболизируется с участием CYP3A4 в печени и в небольшой степени в стенке кишечника. Поэтому совместный прием с препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A4, может приводить к снижению метаболизма эверолимуса *in vivo*. Эверолимус преимущественно выводится через кишечник (билиарно-фекальный клиренс) у всех видов животных. Почечная экскреция незначительная (0,7-7%). Не обнаружено неизмененного эверолимуса в моче или фекалиях.

Токсикологическая программа исследования эверолимуса включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и мышей. Эверолимус показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у мышей и крыс. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг (предельный тест) у мышей или крыс.

Исследования токсичности повторных доз проводились у мышей в течение 13 недель, у крыс до 26 недель, у мини-пигов до 4 недель и у обезьян до 52 недель. У мышей отмечалось уменьшение массы тимуса и увеличение веса селезенки, увеличение веса печени, дегенерация почечных канальцев с кариомегалией и интерстициальным воспалением. У крыс выявлялось увеличение уровня триглицеридов; хронический миокардит, поражение тимуса, снижение количества семенных клеток в яичках; атрофия / снижение секреции семенных пузырьков; интерстициальная гипертрофия яичников. Не выявлено генотоксического или канцерогенного потенциала. В исследовании мужской фертильности у крыс было обнаружено при дозировке 0,5 мг/кг и выше: изменение морфологии яичек и подвижности сперматозоидов; количество сперматозоидов и уровень тестостерона в плазме уменьшались при приеме 5 мг/кг, что привело к снижению фертильность у самцов. Имелись свидетельства обратимости данных изменений. У крыс эверолимус вызывал эмбрио- и фетотоксичность при системном воздействии в дозировках ниже терапевтического уровня. Это проявлялось в увеличении смертности и снижении веса плода.

Эверолимус не показал способности вызывать контактную гиперчувствительность при нанесении на кожу морских свинок в тесте максимизации.

Эверолимус не вызывал анафилактических реакций у морских свинок и не вызывал кожных реакций у морских свинок или крыс.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Эверолимус, ингибитор сигнала пролиферации, предотвращает отторжение аллотрансплантата на моделях аллотрансплантации у грызунов и нечеловекообразных приматов. Он оказывает иммуносупрессивное действие за счет ингибирования пролиферации и, следовательно, клональной экспансии активированных антигеном Т-клеток, которая стимулируется специфическими для Т-клеток интерлейкинами, например, интерлейкином-2 и интерлейкином-15. Эверолимус ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который запускается при связывании этих факторов роста Т-клеток с их соответствующими рецепторами и который, как правило, приводит к пролиферации клеток. Блокирование этого сигнала под влиянием эверолимуса приводит к остановке клеток на стадии G1 клеточного цикла [7].

Основным иммуносупрессивным действием эверолимуса является ингибирование внутриклеточного пролиферативного сигнала в активированных Т‑лимфоцитах на FK-связывающем белке 12 (FKB-12). В присутствии эверолимуса происходит ингибирование фосфорилирования киназы p70 S6, стимулируемое фактором роста. Этот вид киназы участвует в инициации синтеза белка. Поскольку фосфорилирование киназы p70 S6 находится под контролем FRAP (также называемого mTOR), это наблюдение позволяет предположить, что комплекс эверолимус-FKBP-12 связывается с FRAP и, таким образом, нарушает его функцию. FRAP является ключевым регуляторным белком, который управляет клеточным метаболизмом, ростом и пролиферацией; инактивация функции FRAP, таким образом, объясняет остановку клеточного цикла, вызванную эверолимусом. Это задерживает активированные Т-лимфоциты в фазе G1 их клеточного цикла, предотвращая их пролиферацию в ответ на чужеродные антигены трансплантированных тканей. Таким образом, предотвращается клональная экспансия антигенспецифичных Т-клеток в ответ на чужеродный антиген и стимуляцию IL-2 [6,7].

Эверолимус ингибирует ответ Т-клеток на антигены аллогенной ткани, участвующей в трансплантации органов, тем самым препятствуя иммунологическому отторжению [6].

Таким образом, эверолимус обладает механизмом действия, отличным от действия циклоспорина. В доклинических моделях аллотрансплантации комбинация эверолимуса и циклоспорина была более эффективной, чем любой из компонентов по отдельности [3,7].

Действие эверолимуса не ограничивается воздействием на Т-клетки. Он ингибирует стимулируемую фактором роста пролиферацию кроветворных, а также некроветворных клеток в целом, например, клеток гладкой мускулатуры сосудов. Стимулируемая фактором роста пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, активируемая повреждением эндотелиальных клеток и приводящая к образованию неоинтимы, играет ключевую роль в патогенезе хронического отторжения. Доклинические исследования эверолимуса показали ингибирование образования неоинтимы на модели аллотрансплантации аорты крысы [7].

Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части РI3К/АКТ-зависимого каскада, регуляция которого нарушена в большинстве злокачественных опухолей человека. 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. Ингибирование mTORCl нарушает трансляцию кодируемых мРНК основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода (гипоксии) [1,2].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Эверолимус *in vitro*, обладая высокой аффиностью, связывается с внутриклеточным иммунофилином, FKBP-12, что приводит к ингибированию комплекса mTORC1 и, следовательно, подавлению последующих событий – остановку клеточного цикла [1,2,6,7].

Эверолимус является производным рапамицина. Подобно рапамицину (сиролимусу) и темсиролимусу, антипролиферативное действие эверолимуса является результатом ингибирования активности mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих). mTOR, серин-треонинкиназа, расположенная ниже пути PI3K-AKT, участвует в синтезе белка и контроле клеточного цикла [5].

Эверолимус ингибирует ответ Т-клеток на антигены аллогенной ткани, участвующей в трансплантации органов, тем самым препятствуя иммунологическому отторжению [5].

Эверолимус ингибировал пролиферацию эндотелиальных клеток (HUVEC) со значениями IC50 120 пМ, 841 пМ и > 10 нМ для пролиферации, стимулированной VEGF-, bFGF- и фетальной бычьей сывороткой, соответственно. Нормальные гемопоэтические стволовые клетки не были столь чувствительны к эверолимусу, их IC50 примерно в 15 раз выше, чем у линий опухолевых клеток [8].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Клеточные линии, нечувствительные к эверолимусу *in vitro*, реагировали на лечение при стимулировании роста опухолей у мышей. Это было установлено по уменьшению объема опухоли, что происходило вследствие значительной антисосудистой/ангиогенной активности эверолимуса, согласующейся со способностью этого препарата уменьшать уровни HIF-1 и VEGF в опухолях *in vivo*.

Две клеточных линии человека RCC (786-O и Caki-1) также тестировали на чувствительность к эверолимусу *in vivo* путем выращивания опухоли подкожно у бестимусных лысых мышей. Эверолимус показал значительное дозозависимое ингибирование роста, а в более чувствительной клеточной линии (786-O) вызывал регрессию опухоли. В мышиной нейронной модели TSC, в которой TSC1 удаляется большинство нейронов, эверолимус улучшил медианное выживание от 33 дней до более чем 100 дней, также улучшились показатели поведения и набора веса [1].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Иммунодепрессивный эффект эверолимуса был продемонстрирован в исследовании *in vitro*, где эверолимус блокировал пролиферацию лимфоцитов в ответ на митогенный стимул. В Европе эверолимус используется в качестве иммунодепрессанта у пациентов с пересаженными органами для предотвращения отторжения трансплантата. Кроме того, в исследованиях *in vitro* эверолимус проявлял прямое ингибирующее действие на образование и активность остеокластов у мышей и человека и, в меньшей степени, на дифференцировку остеобластов [6].

Различные механизмы действия эверолимуса и ингибиторов кальциневрина объясняют синергетическое взаимодействие между эверолимусом и циклоспорином, которое было продемонстрировано в доклинических исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. В этих моделях эффективность, эквивалентная любому из препаратов по отдельности, была достигнута при 10–40 % дозы эверолимуса и 20–40 % дозы циклоспорина [3,8]. Эти данные свидетельствуют о том, что эверолимус может позволить снизить дозу циклоспорина у реципиентов трансплантатов органов без ущерба для эффективности или безопасности. Более того, они послужили основой для клинических исследований комбинации эверолимуса и циклоспорином с уменьшением доз у пациентов с трансплантацией почки [4].

***Иммунодепрессивная активность in vitro***

В крысиной модели эверолимус снижал уровни IgG в ответ на Т-клеточно-зависимый антиген при дозе 2,5 мг/кг ежедневно или 5 мг/кг еженедельно [Исследование RD-2002-01534]. Оба режима показали противоопухолевую активность на крысиной модели (0,5 мг/кг, 6 дней в неделю: T/C=0,3; 5 мг/кг, еженедельно: T/C=0,36) [Исследование RD-2002-03707]. Эверолимус также блокировал пролиферацию лимфоцитов в ответ на митогенный стимул [Исследование RD-2001-01010; Исследование РД-2001-01459; Исследование RD-2004-00475] в анализе MLR *in vitro*. Шесть известных метаболитов эверолимуса также обладали фармакологической активностью, но по крайней мере в 100 раз меньшей, чем у эверолимус [5].

***Иммунодепрессивная активность in vivo***

За счет антипролиферативного действия эверолимус подавляет стимулируемую фактором роста пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. В пупочной вене человека эверолимус ингибировал пролиферацию, стимулируемую фактором роста эндотелия сосудов. В баллонной модели сонной артерии крыс, подвергнутых ангиопластике сонной артерии, животным вводили эверолимус, с последующим подавлением образования неоинтимы, вызванного повреждением. Аналогичные результаты были получены на модели свиньи с 14‑дневным лечением эверолимусом после коронарного повреждения в баллонной модели. При трансплантации аорты крысам эверолимус ингибирует образование неоинтимы из-за повреждения эндотелиальных клеток. Вероятным применением для этих антипролиферативных исследований является стентирование с лекарственным препаратом. У кроликов стенты, покрытые эверолимусом, были исследованы через 28 дней после имплантации, продемонстрировав отсутствие рестеноза [6].

Иммуносупрессия наблюдалась у всех изученных видов, проявляясь в виде атрофии тимуса, атрофии селезенки и атрофии лимфатических узлов в связи со снижением циркулирующих лимфоидных клеток и лейкоцитов [6].

***Костная активность in vitro***

Активность эверолимуса в отношении костной ткани была показана *in vitro.* Эверолимус продемонстрировал снижение дифференцировки остеокластов и остеобластов у мышей, а также активность костной резорбции остеокластов *in vitro* в концентрациях, сходных с концентрациями чувствительных линий опухолевых клеток человека (от 0,6 до 13,5 нМ) [5].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Исследования в области фармакологической безопасности показали, что эверолимус не оказывает существенного влияния на жизненно важные функции, включая сердечно-сосудистую функцию, функцию дыхания и нервную систему. Эверолимус не вызывал удлинения интервала QT, как показано на изолированных волокнах Пуркинье сердца овцы, в стабильных трансфицированных клетках HEK293 (токи hERG) и при обычном мониторинге ЭКГ у мини-свиней и обезьян [5].

У мышей при пероральном введении не отмечено влияния на нервную систему и ЖКТ в дозах до 50 мг/кг; у крыс при пероральном введении не отмечено влияния на почечную функцию и нервную систему в дозах до 50 мг/кг [5].

У морских свинок при в/в введении не отмечено влияния на дыхательную систему [5]. Значимых изменений в поведении грызунов не наблюдалось даже после однократного перорального введения доз до 2000 мг/кг [5].

Данные фармакологических исследований безопасности эверолимуса представлены в таблице 3-1 [5].

**Таблица 3-1.** Фармакологические исследования безопасности эверолимуса.

| **Оцениваемые системы органов** | **Вид/ линия** | **Способ применения** | **Дозы (мг/кг)**a | **Значимые наблюдения** | **Номер отчета/ соответствие GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта и нарушения функции почек | Мыши | Перорально | 1,5, 5, 15 или 50 | Отсутствие влияния на нервную систему и кишечный транзит | [RAD 02-c] |
| Морские свинки | Изолированная подвздошная кишка *ex vivo* | 10-7 - 10-5M | Сокращение изолированной подвздошной кишки, индуцированное хлоридом бария и серотонином, ингибировалось RAD в концентрации 10-5М | [RAD 02-c] |
| Отсутствие заметного влияния на вызванное гистамином или ацетилхолином сокращение изолированных срезов подвздошной кишки |
| Крысы | Перорально | 1,5, 5, 15 или 50 | Отсутствие влияния на функцию почек | [RAD 02-c] |
| Крысы Спраг-Доули | Перорально | 2, 20 или 50 | Отсутствие заметного влияния на параметры нервной системы в тесте первичного наблюдения (POT) | [PKF-93- 02177] |
| Сердечно-сосудистая система | *In vitro* | Трансфицированные клетки HEK293, выделяющие ген hERG | 100 нг/мл | Отсутствие подавление канала hERG | [0120037\_DI TU 1014]b |
| *In vitro* | Трансфицированные клетки HEK293, выделяющие ген hERG | 10 и 16 мкМ | При целевых концентрациях 10 и 16 мкМ ингибирование активности канала hERG на 2,6 % и 17,5 %, соответственно | [0770800]b |
| *In vitro* | Волокна Пуркинье овец | 0,1-10 мкг/мл в течение 0,5 ч | Отсутствие потенциала увеличения интервала QT | [982042]b |
| Свинки под анестезией | Внутривенно | 0,01,0,1, 1 или 10 | Отсутствие релевантных изменений на ЭКГ | [RD-2000­01460] |
| Функция легких | Морские свинки Данкин-Хартли под анестезией | Внутривенно | 0,3, 3,0 или 30 | Отсутствие влияния на базальное сопротивление дыхательных путей и динамическую податливость. Отсутствие биологически значимого острого воздействия на функцию легких | [RD-2000­01492] |
| **Примечание:** a: однократная доза, если не указано иное; b: исследование в соответствии с GLP. | | | | | |

*Неврологические эффекты:*

Первичный наблюдательный тест Ирвина (влияние на двигательную активность, передвижение, поведенческую стимуляцию, поведенческую депрессию, мышечный тонус, неврологическую активность, вегетативную активность, диаметр зрачка, ректальную температуру и вялость) проводили у крыс при применении пероральных доз 2, 20 и 50 мг/кг. Двигательная активность повышалась при всех дозах в течение 5 минут после введения. У крыс, получавших эверолимус в дозе 20 мг/г, наблюдалось усиление реакции «бей или беги». Диаметр зрачков увеличивался при дозе 50 мг/кг в течение как минимум 23 ч после введения дозы. Потребление пищи в группе 50 мг/кг также снизилось. RA, по-видимому, оказывает незначительное влияние на ЦНС в дозах 20 ≥мг/кг [6].

*Сердечно-сосудистые эффекты:*

В исследовании при в/в введении эверолимуса на анестезированных свиньях в дозах 0,01, 0,1, 1,0 и 10 мг/кг использовали для определения влияния эверолимуса на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, кровоток, частоту дыхания и электрокардиограмму. Никаких сердечно-сосудистых эффектов не наблюдалось при дозах ≥10 мг/кг внутривенно у свиней. В анализе *in vitro* эверолимус не ингибировал токи hERG [6].

Эверолимус (0,1-10 мкг/мл) инкубировали с изолированными волокнами Пуркинье овцы, и никаких изменений длительности потенциала действия или других параметров, указывающих на влияние препарата на параметры ЭКГ или потенциальное удлинение интервала QT, не наблюдалось [6].

*Легочные эффекты:*

Легочные эффекты исследовали на модели морских свинок под наркозом и вентиляцией при дозах 0,3, 3 и 30 мг/кг внутривенно для определения влияния эверолимуса на сопротивление дыхательных путей и динамическую податливость. При применении указанных доз не было замечено никаких эффектов. Было отмечено снижение реактивности дыхательных путей к гистаминам при дозах 3 и 30 мг/кг, что указывает на некоторую антигистаминную активность [6].

*Почечные эффекты:*

У мышей, которым вводили физиологический раствор, при дозах эверолимуса 15 и 50 мг/г перорально наблюдалось небольшое увеличение общей экскреции калия и хлорида с мочой [6].

*Желудочно-кишечные эффекты:*

Влияние эверолимуса на время кишечного транзита активированного угля изучали на мышах в дозах эверолимуса до 50 мг/кг перорально. Не наблюдалось влияния на время транзита через желудочно-кишечный тракт [6].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Изучалось влияние кетоконазола, итраконазоа и флуконазола на метаболизм эверолимуса *in vitro*. Кетоконазол и итраконазол, ингибиторы CYP3A4, ингибировали биотрансформацию эверолимуса с IC50 0,35±0,04 мкмоль/л и 0,18 ± 0,11 мкмоль/л соответственно. Флуконазол в дозе до 2 мкмоль/л не ингибировал биотрансформацию эверолимуса, что является ожидаемым результатом, поскольку флуконазол является слабым ингибитором CYP3A4. Таким образом, ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол) ингибируют биотрансформацию эверолимуса [6].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Исследования всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ВРМВ) и токсикокинетики проводили с эверолимусом, меченным и немеченным радиоактивными изотопами 3H и 14C, у мышей, крыс и обезьян после перорального и внутривенного введения. Распределение 3Н-радиоактивно меченного эверолимуса в крови/плазме и связывание с белками плазмы у мышей, крыс, макаков и человека изучали *in vitro.* Способность проникать через гематоэнцефалический барьер была изучена *in vivo* на крысах. Метаболизм эверолимуса исследовали *in vivo* у мышей, крыс и макаков, а также *in vitro* с использованием микросомальных фракций печени животных и человека и срезов печени. Всасывание и кишечный метаболизм эверолимуса изучали *in vitro* и *in vivo* [5].

**3.2.1. Всасывание**

Абсорбция при пероральном введении эверолимуса была низкой у мышей (12%), обезьян (18%) и средней у крыс (~ 40%). Биодоступность неметаболизированного препарата составила 14-26% у крыс и 6% у обезьян, что указывает на значительный метаболизм при первом прохождении. Эверолимус является субстратом для P-гликопротеиновых систем (MDR1).

Многократное пероральное приеменение [3H] эверолимуса в течение 21 дня (0,5 мг/кг/день) крысам увеличивало 24-часовой уровень радиоактивности в крови в 4,4 раза по сравнению с 1-м днем [1,5].

**3.2.2. Распределение**

В плазме крови свободная фракция эверолимуса не зависела от концентрации и составляла в среднем 7,6 % у крыс, 16 % у макак и 25 % у человека, но только 0,1 % у мышей. Распределение 3H-эверолимуса между клетками крови и плазмой крови *in vitro* зависело от концентрации в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл у крыс (от 24 до 90 %), макак (от 21 до 82 %) и человека (от 17 до 73 %). Напротив, у мышей распределение в крови/плазме не зависело от концентрации, и ≥ 93 % 3H-эверолимуса обнаруживалось в плазме крови. Эверолимус в высокой степени связывался с белками плазмы крови у мышей (99,9 %) и крыс (92 %) и умеренно связывался у макак (84 %) и человека (75 %). Объем распределения в равновесном состоянии (Vss), основанный на концентрациях в крови, был высоким у крыс (44-52 л/кг), умеренным у обезьян (4,3 л/кг) и очень низким у мышей (0,42 л/кг). Многократное пероральное введение 0,5 мг/кг/сут в течение 21 дня приводило к увеличению минимальных уровней радиоактивности через 24 часа в 4,4 раза и до 3 раз в крови и тканях крыс, соответственно. Эверолимус показал дозозависимое распределение в крови. В терапевтических концентрациях большая часть препарата связывалась с клетками крови. Связывание с белками составляло 75-92 % у крыс, макак и людей и 99,9 % у мышей [5].

У крыс распределение радиоактивности в тканях было по сути внесосудистым, причем самые высокие уровни отмечались в сердце, легких, печени, почках, селезенке, щитовидной железе и надпочечниках. Неизмененный эверолимус был основным компонентом радиоактивности тканей во всех временных точках отбора проб после перорального и внутривенного введения [9].

После однократного и многократного перорального введения в течение 21 дня (0,5 мг/кг/сут) структура метаболитов в таких тканях, как печень и почки, была сопоставима с таковой в крови. Уровни радиоактивности в тканях в целом были выше, чем те, которые были измерены в соответствующий момент времени в крови. В частности, эверолимус и/или его метаболиты не проявляли особого сродства к меланинсодержащей ткани пигментированных крыс. У крыс было обнаружено, что проникновение эверолимуса и/или его метаболитов через гематоэнцефалический барьер зависит от дозы. При внутривенном введении в дозах от 0,1 до 1 мг/кг соотношение концентрации в мозге и крови составляло от 0,3 до 3 при внутривенной дозе 30 мг/кг. Концентрации 3H-эверолимуса в крови и головном мозге показали быстрое всасывание в головном мозге с последующим медленным выведением (t½ = 10 дней). Через 168 ч после введения препарата в головном мозге все еще сохранялись высокие уровни, в то время как на периферии значительные уровни в крови отсутствовали. Напротив, радиоактивные метаболиты 3Н-эверолимуса незначительно проникали через гематоэнцефалический барьер у крыс, тогда как в головном мозге не наблюдалось значимого метаболизма.

Радиоактивность, связанная с 3H-эверолимусом, в ограниченной степени проникала через плаценту беременных крыс и легко переносилась в молоко лактирующих крыс [5].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

В плазме крови свободная фракция эверолимуса не зависела от концентрации препарата и составляла, в среднем 7,6% у крыс, 16% у обезьян и 25% у человека, а у мышей всего 0,1% [1,5].

**3.2.4. Метаболизм**

Метаболизм эверолимуса исследовали *in vivo* у мышей, нормальных крыс и крыс с канюлированием желчных протоков, лактирующих крыс, макаков и человека с использованием 3Н- и/или 14С-радиоактивно меченного соединения. Животным вводили дозы внутривенно и/или перорально. Структура метаболитов была практически одинаковой у всех видов.

У мышей, крыс, обезьян и человека эверолимус в основном выводится путем метаболизма. Эверолимус был основным компонентом, связанным с лекарственным препаратом, циркулирующим в крови у всех видов. Структура метаболитов в крови была сопоставима у всех видов. У крыс обнаруживалось большое количество метаболитов эверолимуса. Метаболиты выводились почти исключительно с желчью в кал [Исследование 303-013], и обнаруживались лишь следовые количества исходного препарата. В желчи и кале хроматографический профиль метаболитов состоял из одного широкого пика, отражающего сложный характер биотрансформации эверолимуса [Исследование 303-013]. Эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм субстрата CYP3A4 циклоспорина (Ki = 2,3 мкмоль/л), а также был смешанным ингибитором метаболизма субстрата CYP2D6 (Ki = 1,7 мкмоль/л) *in vitro.*

В крови человека присутствовали пять основных пиков метаболитов (Р36, Р40, Р42, Р50, Р57), содержащих шесть метаболитов. Эти пики метаболитов также были обнаружены в крови мышей, крыс и макаков. Пик P57 (ATG181) был идентифицирован как прямой фосфатидилхолиновый конъюгат эверолимуса. Основные метаболиты Р40, Р36, Р42, Р50 и фосфатидилхолиновый конъюгат Р57 были протестированы на биологическую активность в анализе смешанной лимфоцитарной реакции (MLR). Было обнаружено, что они примерно на два порядка менее активны, чем эверолимус. Сродство Р57 к FKBP-12 было в 2-3 раза выше, чем со стороны эверолимуса. Несмотря на такое высокое сродство к FKBP-12, ATG181 был по меньшей мере в 100 раз менее активен, чем эверолимус, в количественном определении MLR.

Инкубация эверолимуса *in vitro* с микросомальными фракциями печени мышей, крыс, макак и человека приводила к образованию метаболитов, сопоставимых с теми, которые наблюдались в крови соответствующих исследованных видов, за исключением пика P57 (ATG181), который отсутствовал [1,5].

**3.2.5. Выведение**

По сути, в кале и моче всех видов, неизмененный эверолимус отсутствовал. Кал, являющийся преобладающим путем выведения, содержал большое количество метаболитов. За исключением пика метаболита P147 (см. ниже), характеристика метаболитов в кале не представлялась возможной из-за сложности структуры и трудностей с разделением пиков. В моче обнаруживался лишь один очень полярный пик. Структура метаболитов в этом пике не поддавалась определению.

У мышей более 95 % пероральной или внутривенной дозы [3H]эверолимуса выводилось с калом. Выведение было практически полным спустя 48 часов. Период полувыведения эверолимуса у мышей составлял около 9 часов, общий клиренс в крови - 0,79 мл/мин/кг, что соответствует примерно 0,9 % печеночного кровотока.

У крыс 3Н-радиоактивность была обнаружена преимущественно в кале (от 69 до 82 % дозы). Выведение было практически полным. У крыс с канюлированными желчными протоками выведение желчи составляло 71 % после внутривенного введения. Выведение исходного препарата с мочой (< 0,05 % от дозы) и желчью (0,5 % от дозы) было незначительным. Конечный период полувыведения эверолимуса составлял от 47 до 61 часа после внутривенного и перорального введения.

У макак радиоактивность выводилась в основном с калом (около 67 % дозы, внутривенно; 76 %, перорально). Баланс выведения не был полным через 7 дней из-за медленного и продолжающегося выведения с калом (77 % внутривенно; 85 % перорально). Конечный период полувыведения исходного препарата в крови составлял 27 и 18 часов после внутривенного и перорального введения, системный клиренс был низким (3,1 мл/мин/кг), что соответствует примерно 7 % печеночного кровотока (44 мл/мин/кг).

Перенос/выведение 3Н-радиоактивно меченного эверолимуса и его метаболитов в молоко изучали после однократного перорального введения 0,9 мг/кг лактирующим крысам на 9 й день после родов [Исследование DMPK(CH) R98-708]. Перенос радиоактивности из крови в молоко отмечался через 30 минут после введения дозы. Максимальные концентрации радиоактивности в молоке достигались через 2 ч после введения дозы. Конечный период полувыведения общей радиоактивности был примерно таким же, как и в крови, в течение временного интервала от 48 до 96 часов. Отношение концентрации радиоактивности в молоке/крови (М/B) составляло > 1 в течение всего периода исследования, за исключением точки 30 мин после введения дозы (коэффициент 0,5) [1,5].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

***Способность эверолимуса взаимодействовать с изоферментами цитохрома Р450***

Идентификацию ферментов, отвечающих за метаболизм эверолимуса, проводили *in vitro* в микросомах печени человека (HLM) и в микросомах из клеток, экспрессирующих отдельные изоферменты цитохрома Р450 человека (CYP). CYP3A4 был основным ферментом, участвующим в микросомальной биотрансформации эверолимуса [Исследование DMPK (США) 1998/005]. Другие изоферменты CYP, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A5, не метаболизировали эверолимус. Метаболизм эверолимуса CYP3A4 коррелировал с его селективным ингибированием в HLM несколькими ингибиторами CYP3A [Исследование DMPK (США) 1998/005].

Влияние ряда соединений на метаболизм эверолимуса (1 мкМ) было исследовано в микросомах печени человека [Исследование DMPK (США) 1998/005]; [Исследование DMPK(CH) R99-2448]. Значения IC50, установленные для ингибирования микросомального метаболизма эверолимуса циклоспорином (CsA) (2,2 мкмоль/л), рапамицином (0,8 мкмоль/л), кетоконазолом (0,03 мкмоль/л и 0,35 мкмоль/л) и итраконазолом (0,18 мкмоль/л), показали, что сопутствующие препараты с сильными ингибиторами CYP3A4 обладают потенциалом для снижения метаболизма эверолимуса *in vivo* [5].

***Способность эверолимуса выступать в качестве ингибитора совместно применяемых лекарственных средств***

Было показано, что эверолимус является конкурентным ингибитором CsA-субстрата CYP3A4 *in vitro* (Ki = 2,3 мкмоль/л), а также смешанным ингибитором декстрометорфана-субстрата CYP2D6 (Ki = 1,7 мкмоль/л) [Исследование DMPK (США) 1998/005]. Эверолимус не оказывал влияния на CYP1A2 и CYP2E1, что подтверждается отсутствием влияния на метаболизм фенацетина и хлороксанона, соответственно. При применении паклитаксела, толбутамида и s-мефенитоина эверолимус практически не оказывал влияния на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, соответственно.

Не ожидается взаимодействия между эверолимусом и пероральными антикоагулянтами, такими как варфарин (субстрат CYP2C9; IC50 ~ 33 мкмоль/л), что подтверждено *in vitro* в микросомах печени человека [Исследование DMPK R0700186]. Образование 7‑гидроксиварфарина, маркера активности CYP2C9, ингибировалось при значении IC50106 мкмоль/л [5].

***Способность эверолимуса взаимодействовать с Р-гликопротеином (P‑gp)***

Было показано, что эверолимус является субстратом P-гликопротеина (P‑gp; MDR1) и умеренным ингибитором P‑gp *in vitro* с использованием клеточной линии с гиперэкспрессией P‑gp. Значение IC50 ингибирования составило 9,4 мкмоль/л, что в 9 раз выше, чем у положительного контроля CsA [Исследование DMPK R0700777]. Это значение IC50 более чем в 50 и 150 раз превышает максимальные равновесные концентрации в крови после применения эверолимуса в дозе 70 мг/неделю и 10 мг/сутки, соответственно, у пациентов [Исследование C2102] [5].

***Способность эверолимуса индуцировать ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты в печени***

В 26‑недельном исследовании пероральной токсичности на крысах в дозах 0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг/сут были отмечены незначительные изменения уровня CYP2B1/2 у крыс (снижение на 20 % по сравнению с контролем) и скорости образования общего метаболита (увеличение на 38-50 %). Не было выявлено существенных изменений в общем содержании цитохрома Р450 в печени и в уровнях CYP1A1, CYP3A и CYP4A [Исследование DMPK(CH) 1997/526]; [Исследование DMPK(CH) 1997/526-01] [5].

***Возможность одновременного применения лекарственных средств индуцировать метаболизм эверолимуса***

В токсикологических исследованиях одновременное введение CsA, известного ингибитора/субстрата CYP3A4 и ингибитора P‑gp у человека, крысам (5 и 10 мг/кг/сут) или макакам (50 и 100 мг/кг/сут) в течение четырех недель значительно увеличивало AUC эверолимуса в крови в 1-5 раз у крыс [Исследование 96/SPM096/0570] и в 3-7 раз у макаков [Исследование SAZ529/962269]. Напротив, эверолимус не вызывал существенного увеличения AUC CsA. Для сравнения одновременное однократное введение микроэмульсии циклоспорина с однократной дозой эверолимуса у человека увеличивало Cmax эверолимуса на 82 % и AUC на 168 % [Исследование CP A2304].

Комбинация эверолимуса с такролимусом у крыс не оказывала существенного влияния на токсикокинетический профиль такролимуса, тогда как экспозиция эверолимуса была заметно увеличена после 4‑недельного лечения примерно в 2 и 5 раз при суточной дозе 0,75 и 3 мг/кг такролимуса, соответственно [Исследование 48EXR] [5].

**3.3. Токсикологические исследования**

Эверолимус изучали на мышах, крысах, карликовых свиньях и яванских макаках для оценки его токсичности, а также на крысах и кроликах для определения возможной репродуктивной токсичности. Эверолимус оказывает токсическое действие в исследованиях на животных как из-за фармакологического механизма действия, иммуносупрессии, так и из-за непосредственного токсического воздействия.

Токсичность, наблюдаемая в исследованиях эверолимуса на животных, может быть классифицирована как обусловленная фармакологическим действием, т. е. иммуносупрессией, и как проявляющаяся независимо от иммуносупрессии, прямая токсичность. Исследования токсичности при многократном введении предоставили наиболее информативные данные. Исследования при многократном введении проводили на мышах в течение 13 недель, на крысах до 26 недель и на яванских макаках до 52 недель. Из-за желудочно-кишечной непереносимости у собак, для исследований токсичности были выбраны яванские макаки в качестве видов, не относящихся к грызунам. Исследования токсичности рапамицина также показали аналогичную токсичность у собак. Снижение массы тела наблюдалось при более высоких дозах, используемых для всех изученных видов, при дозе 5,0 мг/кг у мышей, при дозе 0,5 мг/кг у крыс, при дозе 1,5 мг/кг у карликовых свиней и при дозе 0,5 мг/кг у макак. Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, возможно, связанные с изменениями микрофлоры желудочно-кишечного тракта на фоне иммуносупрессии, при этих дозах могут быть причиной эффекта за счет снижения всасывания.

Токсические эффекты, не опосредованные иммуносупрессией, включали токсичность для репродуктивных органов у всех изученных видов, включая атрофию семенников у обезьян в дозе 0,3 мг/кг (0,9‑кратная экспозиция у человека), атрофию матки и снижение развития фолликулов у мышей и макак в дозах 1,5 мг/кг (4,5-18‑кратная экспозиция у человека); нефротоксичность с дегенерацией канальцев у крыс в дозах 5,0 мг/кг (55‑кратная экспозиция у человека); токсичность для поджелудочной железы с дегенерацией островковых клеток наблюдалась у макак при дозе 5,0 мг/кг (4,5‑кратная экспозиция у человека), вакуолизация экзокринной поджелудочной железы у карликовых свиней наблюдалась при дозе 5,0 мг/кг (23‑кратная экспозиция у человека); токсичность для легких у мышей наблюдалась в дозе 1,5 мг/кг (15‑кратная экспозиция у человека) и крыс в дозе 0,5 мг/кг (0,1‑кратная экспозиция у человека), и офтальмологическая токсичность в виде отека и разрушения кортикальных волокон хрусталика в дозе 0,9 мг/кг у крыс (0,4‑кратная экспозиция у человека).

В исследованиях канцерогенности у крыс не было обнаружено значительных опухолей (0,4‑кратная экспозиция у человека), а одна опухоль, остеома бедренной кости, была значимой у мышей при 0,9 мг/кг (8,6‑кратная экспозиция у человека).

Генотоксичность эверолимуса не наблюдалась при бактериальной реверсии *in vitro* (тест Эймса), в тесте на клетках лимфомы мышей *in vitro*, в тесте хромосомных аберраций *in vitro* или анализе микроядер млекопитающих *in vivo*.

Репродуктивная токсичность была отмечена в исследованиях на крысах и кроликах. Фертильность самцов была снижена у крыс при 5,0 мг/кг (0,9-кратная экспозиция у человека); сперматозоиды были деформированы при 0,5 мг/кг (0,12‑кратная экспозиция у человека) без влияния на фертильность. В исследованиях эмбриофетального развития крыс пороки развития скелета встречались чаще при дозах 0,3 мг/кг (0,09‑кратная экспозиция у человека). В исследованиях эмбриофетального развития на кроликах не наблюдалось воздействия на плод до тех пор, пока дозы не становились токсическими для матери (0,8 мг/кг, 0,14‑кратная экспозиция у человека).

Доклинические проблемы безопасности, значимые для клинического применения:

- Нефротоксичность имеет первостепенное значение, особенно при трансплантации почки. Этот эффект подробно описан для ингибиторов кальциневрина.

- Токсичность для поджелудочной железы, также хорошо изученная для ингибиторов кальциневрина, потенциально приводящая к посттрансплантационному сахарному диабету.

- Репродуктивная токсичность/влияние на мужскую фертильность. Эверолимус противопоказан во время беременности, однако трансплантация органов, как правило, беременным женщинам не проводится. Снижение мужской фертильности может приводить к нарушению способности мужчин к оплодотворению после проведения трансплантации.

- Офтальмологическая токсичность, наблюдаемая у крыс (разрушение волокон в хрусталике), может вызвать проблемы со зрением.

- Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, наблюдаемые у крыс и макак характерна и для других иммунодепрессантов, применяемых при трансплантации органов, поддаётся коррекции с помощью современной антигиперлипидемической терапии после трансплантации.

Эверолимус оказывал минимальное воздействие при исследованиях неврологической, сердечно-сосудистой, легочной, почечной и желудочно-кишечной токсичности [6].

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и мышей. Эверолимус показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у мышей и крыс.

При исследовании на мышах (5 самок и 5 самцов) эверолимус вводили перорально в дозе 2000 мг/кг с последующим 14-дневным наблюдением. Летальных исходов в исследовании не было. У одной самки наблюдалось незначительное снижение массы тела. У двух самок наблюдались легкая одышка и взъерошенность шерсти от легкой до умеренной. Других эффектов не наблюдалось [6].

При исследовании на мышах (5 самок и 5 самцов) эверолимус вводили перорально в дозе 2000 мг/кг с последующим 14-дневным наблюдением. Летальных исходов или значительных эффектов не было [6].

Низкая острая токсичность при пероральном введении указывает на то, что существует минимальный риск интоксикации после случайной или преднамеренной передозировки [1].

Внутривенное введение мышам в дозах до 96 мг/кг не вызывало летальности, тогда как 6 из 20 контрольных животных погибали от такого же количества носителя. У крыс внутривенное введение в дозах 10 и 40 мг/кг приводило к летальному исходу, но при дозе 2,5 мг/кг все животные выжили. Результаты исследований токсичности эверолимуса при однократном применении представлены в таблице 3-2 [5].

**Таблица 3-2.** Исследования токсичности эверолимуса при однократном введении.

| **Идентификационный номер исследования/ соответствие GLP** | **Вид/ пол/ число/ группа** | **Доза (мг/кг)/способ введения** | **Прибл. летальная доза/ наблюдаемая максимальная нелетальная доза (мг/кг)** | **Значимые наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| [RCC 393131], соответствует GLP | Мыши, HanIbm: NMRI (SPF) 5 самцов, 5 самок | 2000/ Через желудочный зонд | > 2000  > 2000 | Смертность отсутствовала.  ⭣ Масса тела (1 самка)  Легкая одышка и умеренно взъерошенная шерсть (2 самки); |
| [RCC 393142], соответствует GLP | Мыши, HanIbm: NMRI (SPF) 5 самцов, 5 самок | 0, 0, 40, 60, 96 внутривенно | > 96  > 96 | Смертность (группы плацебо);  Седативный эффект, одышка, взъерошенная шерсть, положение лежа на животе и сгорбленная поза (все группы) |
| [RCC 393118], соответствует GLP | Крысы, HanIbm: WIST (SPF) 5 самцов, 5 самок | 2000/ Через желудочный зонд | > 2000  > 2000 | незначительное ⭣ массы тела (1 самец) |
| [RCC 393120], соответствует GLP | Крысы, HanIbm: WIST (SPF) 5 самцов, 5 самок | 2,5, 10, 40 внутривенно | 10  2,5 | ≥ 10 мг/кг: Смертность (100 %);  Седативный эффект, одышка, положение лежа на животе или на боку, судороги;  10 мг/кг: темно-красное окрашивание легких;  LD50 = 6,3 мг/кг (рассчитано по LOGIT-модели) |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Токсикологические исследования при пероральном введении эверолимуса у крыс, мини-пигов и обезьян выявили следующие ораны-мишени: лимфатическая система (например, тимус, селезенка и лимфатические узлы: иммуносупрессия), сердце (дегенерация миокарда/миокардит), ЖКТ (мягкий кал и диарея), костный мозг (лейкоцитоз, повышенный процент палочкоядерных клеток, лимфопения), почки (тубулярная дегенерация), поджелудочная железа (дегенерация островковых клеток), мужские репродуктивные органы (снижение массы семенников и придатков яичек или незрелые семенники), матки (атрофия), яичники (аномалии развития фолликулов) и глаза (крысиные специфические признаки токсичности: отек, разрыв корковых волокон хрусталика) [6].

Исследования токсичности повторных доз проводились у мышей в течение 13 недель, у крыс до 26 недель, у мини-пигов до 4 недель и у обезьян до 52 недель. Дизайн исследований повторной дозы и основные выводы относительно токсичности представлены в таблицах 3-3 [1, 5], 3-4 и 3-5 [6].

**Таблица 3-3**. Токсичность многократных доз.

| **Вид животного** | **Длительность терапии** | **Путь введения** | **Количество животных** | **Дозировка (мг/кг)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши | 13 недель | пероральный | 10m, 10f | 0; 0,15; 0,5; 1,5; 5; 15 | ≥ 0,15 мг/кг: более высокая частота возникновения отека селезенки  ≥ 0,5 мг/кг: уменьшение веса яичек и придатков яичек. Уменьшение количества половых клеток, вакуолизация эпителия яичка, снижение плотности спермы (m), поражения кожи (f), повышенная микровизикуляция надпочечников (m), атрофия тимуса.  ≥ 1,5 мг/кг: повышение массы печени (m), повышение уровня холестерина (m), поражения кожи (+ m), пенистые альвеолярные макрофаги (f), отставание в развитии яичников и атрофия матки (f).  ≥ 5 мг/кг: снижение массы тела (m), повышение частоты нарушений со стороны кожи - ссадины (m), повышение уровня холестерина (+ f), снижение веса матки (f), дегенерация почечных канальцев с кариомегалией и интерстициальным воспалением (m), пенные альвеолярные макрофаги (+m)  15 мг/кг: повышение частоты нарушений со стороны кожи - ссадины (+ f), повышение уровня креатинина (m), уменьшение количества альбумина и отношения альбумин/глобулин (A/Г) (m), снижение массы тимуса и повышение массы селезенки (m), повышение массы печени (+ f), дегенерация почечных канальцев с кариомегалией и интерстициальным воспалением (+ f)  NTEL=0,15 (m) и 0,5 (f) |
| Крысы | 2 недели | Пероральный | 4m, 4f | 0; 2,5; 10; 40 (эверолимус), 40 (рапамицин) | ≥ 2,5 мг/кг: снижение прироста массы тела, потребления пищи (м); снижение количества лимфоцитов, тромбоцитов и альбумина; атрофия тимуса; лимфоидное истощение селезенки и лимфатических узлов; атрофия/ уменьшение секреции предстательной железы и семенных пузырьков; увеличение локальной миокардиальной дегенерации; снижение экстрамедуллярного кроветворения селезенки; увеличение количества альвеолярных макрофагов в легких  ≥ 10 мг/кг: снижение прироста массы тела, потребления пищи (+ f); увеличение уровня холестерина (m); поражение кожи; истощение костного мозга (m)  40 мг/кг: увеличение лейкоцитов/ нейтрофилов; дегенеративные изменения в семенниках; увеличение диоэструса. Не выявлены различия по профилю токсичности при сравнении с рапамицином.  NTEL < 2,5 мг/кг |
| Крысы | 4 недели (2 недели восстановления) | Пероральный | 10m, 10f, дополнительно 6m, 6f в период восстановления | 0; 0,5; 1,5; 5; 15; восстановления 0,15. | ≥ 0,5 мг/кг: снижение прироста массы тела, потребления пищи (m); сгущение крови; низкие тромбоциты; повышенный уровень холестерина (m); хронический миокардит (м)  ≥ 1,5 мг/кг: снижение прироста массы тела, потребления пищи (+ f); увеличение уровня триглицериды (f); хронический миокардит (+ f); медуллярная атрофия тимуса; увеличение альвеолярных макрофагов; снижение количества семенных клеток в яичках; атрофия / снижение секреции семенных пузырьков; интерстициальная гипертрофия яичников; истощение секреторных гранул в слюнных железах  ≥ 5 мг/кг: увеличение количества нейтрофилов; повышенный уровень холестерина (+ f); снижение уровня альбумина; снижение прозрачности и набухание хрусталика; атрофия / снижение секреции предстательной железы; атрофия матки; истончение костей черепа  15 мг/кг: снижение количества сперматозоидов в семенниках; уменьшенное содержание в придатках. восстановление изменений, за исключением повреждений легких, сердца, глаза и яички  NTEL около 2,5 мг/кг |
| Крысы | 4 недели (2 недели восстановления) | Пероральный | 10m, 10f, дополнительно 6m, 6f в период восстановления | 0; 0,1; 0,25; 0,5; 1,5; восстановления 0,15. | ≥ 0,5 мг/кг: медуллярная атрофия тимуса  1,5 мг/кг: снижение прироста массы тела, потребления пищи; снижение прозрачности хрусталика; сгущение крови; снижение уровня тромбоцитов; повышенный уровень холестерина (m); хронический миокардит; увеличенное количество альвеолярных макрофагов; интерстициальная гиперплазия яичников; атрофия матки; истощение секреторных гранулы в слюнных железах. Восстановление изменений, за исключением сердца.  NTEL = 0,5 мг/кг |
| Крысы | 26 недель (4 недели восстановления) | Пероральный | 20m, 20f, дополнительно 5m, 5f в период восстановления | 0; 0,05; 0,1; 0,15; 0,5; 1,5. восстановления 0; 1,5. | ≥ 0,15 мг/кг: уменьшение прироста массы тела (f); медуллярная атрофия тимуса (f)  ≥ 0,5 мг/кг: сгущение крови (m); низкий уровень тромбоцитов (m); повышенный уровень амилазы (m); медуллярная атрофия тимуса (+ m); лимфоидная атрофия лимфатических узлов; пигмент (липофусцин) в почечных трубчатых эпителиальных клетках; гидронефроз (m); увеличение количества альвеолярных макрофагов и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация; гипертрофия/ гиперплазия клеток слизистой оболочки желудка; гипертрофия/ вакуолизация фолликулов щитовидной железы (m)  1,5 мг / кг: снижение прироста массы тела (+ м), приема пищи; сгущение крови (+ f); низкий уровень тромбоцитов (+ f); увеличение количества нейтрофилов; повышенный уровень холестерина (m) и амилазы (+ f), уменьшенный уровень альбумина (m) и железа; интерстициальный пневмонит (m); гемосидероз селезенки; истощение семенных клеток, тубулярная вакуолизация ​​и образования сперматидных гигантских клеток в семенниках. Восстановление изменений, за исключением легкие или яичек  NTEL = 0,15 мг/кг |
| Обезьяны | 24 дня | Пероральный | 1m, 1f | 1 (4 дня), 2 (3 дня), 4 (4 дня), 10 (3 дня), 20 (4 дня), 40 (3 дня), 60 (3 дня)  Отмывочный период между дозами 5-7 дней | ≥ 2 мг/кг: снижение активности (f)  ≥ 20 мг/кг: увеличение уровня лейкоцитов  ≥ 40 мг/кг: снижение активности (m), пилоаррекция и сжатая поза (f)  60 мг/кг: пилоэрекция и сжатая поза (+ m); снижение лимфоидной активности в тимусе, селезенке, лимфоидных узлах |
| Обезьяны | 2 недели | Пероральный | 1m, 1f | 0; 5; 15; 45 | ≥ 5 мг/кг: пилоэрекция, сыпь на груди; повышение уровня фибриногена (m), активированного частичного тромбопластинового времени; снижение лимфоидной активности в тимусе, селезенке и лимфоидных узлах; субэндокардиальное/интерстициальное кровоизлияние в сердце; снижение числа клеток в красном костном мозге (f)  ≥ 15 мг/кг: снижение активности; повышение уровня фибриногена (+ f); субэндокардиальное/ интерстициальное кровоизлияние в сердце (m) 45 мг/кг: грубая шерсть, сжатая поза (f); снижение массы тела и сокращение потребления пищи; увеличение уровня глюкозы и холестерина (m); снижение уровня фосфора (m); увеличение уровня глобулинов; субэндокардиальное/интерстициальное кровоизлияние в сердце (f); снижение числа клеток в красном костном мозге (f)  NTEL < 5 мг/мг |
| Обезьяны | 26 недель | Пероральный | 4m, 4f, дополнительно 4m, 4f в группе контроля и 2m, 2f - группа, получающие высокие дозировки | 0; 0,1; 0,5; 1,5; 5 | ≥ 0,5 мг/кг: повышенная травматичность кожи (m); снижение массы тела; атрофия лимфоидной такни в селезенке; истощение лимфоузлов; агрегация макрофагов в тонком кишечнике  ≥ 1,5 мг/кг: ранняя смертность (2 m) на неделях 14 и 25 из-за плохого состояния здоровья; повышенная травматичность кожи (+ f); сокращение потребления пищи; снижение числа эритроцитов; повышение уровня нейтрофилов / моноцитов, фибриногена; снижение уровня фосфора; повышенние уровеня холестерина; атрофия тимуса; дегенерация / некроз миокарда (1m); дегрануляция экзокринных клеток поджелудочной железы (m); уменьшение образования фолликулов и атрезия яичников  5 мг/кг: досрочное прекращение исследования на 9/10 неделе из-за повреждений кожи, плохого состояния здоровья, потери массы тела; отмечалось также увеличение α2/β-глобулинов и уменьшение альбумина и отношения альбумин/ глобулин; повышенный уровень триглицеридов, воспаление слизистой оболочки толстой кишки; инфаркт дегенерация / некроз миокарда (m); дегрануляция экзокринных клеток поджелудочной железы и увеличение частоты дегенерации клеток островков Лангерганса; вакуолизация надпочечников  Вирусология: вирус Коксаки в плазме крови и сердечной ткани  NOAEL = 0,1 мг/кг |
| Мини-пиги | 4 недели (и 4 недели восстановления) | Пероральный | 3m, 3f, дополнительно 2m, 2f в группе восстановления | 0; 1,5; 5; 15.  Восстановление:15 | ≥ 1,5 мг/кг: диарея, связанная с усилением инвазии в кишечник (m); уменьшение набора массы тела и потребления пищи (m); увеличенный уровень фибриноген и нейтрофилов (m); снижение уровня альбумина и отношения альбумина / глобулин (m); снижение уровня фосфора, щелочной фосфатазы и γ-глобулинов; повышение уровня глобулины α2 и β1; увеличение уровня β-липопротеинов и снижение уровня хиломикронов (m); атрофия тимуса; атрофия / уменьшение лимфоидной активности в лимфоузлах; миелит и очаговый энцефалит (m); дерматит; тестикулярная трубчатая атрофия и олигоспермия в придатках яичек.  ≥ 5 мг/кг: лимфоидное истощение в селезенке (1f); некротические фолликулы в матке; микровакуолизация надпочечников  15 мг/кг: диарея с одним летальным исходом (m) / ранняя смертность (3 m / 1f)  из-за эрозии кишечника и инвазии; уменьшение набора массы тела и потребления пищи; уменьшение уровня тромбоцитов (m); увеличение уровня мочевины и креатинина (2f); снижение холинэстеразы; увеличение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (LDL-3 до LDL-6) и уменьшение липопротеина высокой плотности (ЛПВП)-2а; лимфоидное истощение селезенки (m); вакуолизация экзокринных клеток поджелудочной железы с некрозом (m); атрофия влагалища и матки. Восстановление всех изменения, за исключением яичек.  NTEL < 1.5 мг/мг |
| **Примечание:**  NTEL - no toxic effect level, уровень препарата без токсического эффекта; NOAEL - no observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов; m - males (самцы); f - females (самки) | | | | | |

**Таблца 3-4.** Сводная таблица результатов токсикологических исследований эверолимуса при многократном пероральном введении.

| **Вид** | **Результаты** | **LOEL (мг/кг)** | | | **NOAEL (мг/кг)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **продолжительность** | **3 мес.** |  | **2 г** | **3 мес.** |  | **2 г** |
| Мыши | Атрофия тимуса | 0,5 |  | 0,9 | 0,15 |  |  |
| Поражения кожи | 1,5 |  |  | 0,5 |  |  |
| Дегенерация почечных канальцев | 5 |  |  | 1,5 |  |  |
| Легочные макрофаги | 1,5 |  |  | 0,5 |  |  |
| Зародышевые клетки семенников | 0,5 |  | 0,9 | 0,15 |  |  |
| Атрофия матки / уменьшение развития фолликулов | 1,5 |  |  | 0,5 |  |  |
|  | **продолжительность** | **1 мес.** | **6 мес.** | **2 г** | **1 мес.** | **6 мес.** | **2 г** |
| Крысы | Атрофия тимуса / лимфоидной ткани | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,25 | 0,15 | 0,3 |
| Хронический миокардит | 1,5 |  |  | 0,5 | > 1,5 | > 0,9 |
| Легочные альвеолярные макрофаги | 1,5 | 0,5 | 0,9 | 0,5 | 0,15 | 0,3 |
| Истощение зародышевых клеток семенников / вакуолизация канальцев | 1,5 | 1,5 | 0,9 | 0,5 | 0,5 | 0,3 |
| Атрофия матки | 1,5 |  |  | 0,5 | > 1,5 | > 0,9 |
| Изменения хрусталика, глаза | 5 |  | 0,9 | 1,5 | > 1,5 | 0,3 |
| Истощение кортикального слоя кости | 5 |  |  | 1,5 |  | > 0,9 |
| Липофусцин, почечные кортикальные канальцы |  | 0,5 | 0,3 | > 15 | 0,15 | 0,1 |
|  | **Продолжительность** | **1 мес.** |  |  |  |  |  |
| Мини-пиги | Атрофия тимуса / лимфоидной ткани | 1,5 |  |  |  |  |  |
| Паразитарная инфекция с эрозией слизистой оболочки кишечника | 1,5 |  |  |  |  |  |
| Фокальная ацинарная вакуолизация, клетки поджелудочной железы | 5 |  |  | 1,5 |  |  |
| Усиление атрофии семенных канальцев | 1,5 |  |  |  |  |  |
| Атрофия матки / влагалища | 15 |  |  | 5 |  |  |
| Некроз фолликулов, яичников | 5 |  |  | 1,5 |  |  |
|  | **Продолжительность** | **1 мес.** | **6 мес.** | **1 год** | **1 мес.** | **6 мес.** | **1 год** |
| Яванские макаки | Атрофия тимуса | 5 | 1,5 |  | 1,5 | 0,5 | > 0,9 |
| Атрофия лимфоидной ткани селезенки | 1,5 | 0,5 | 0,9 | < 1,5 | < 0,5 | 0,3 |
| Поражения кожи | 5 | 0,5 |  | 1,5 | < 0,5 | > 0,9 |
| Гистиоцитоз кишечника | 5 | 0,5 |  | 1,5 | < 0,5 | > 0,9 |
| Воспаление ЖК тракта |  | 5 | 0,3 | > 15 | 1,5 | 0,1 |
| Дегенерация / некроз миокарда |  | 1,5 |  | > 15 | 0,5 | > 0,9 |
| Дегенерация островковых клеток поджелудочной железы |  | 5 |  | > 15 | 1,5 | > 0,9 |
| Уменьшение развития фолликулярных клеток, яичники |  | 1,5 |  | > 15 | 0,5 | > 0,9 |
| Атрофия канальцев, семенники |  |  | 0,3 | > 15 |  | 0,1 |

**Таблица 3-5.** Сравнительная системная экспозиция в исследованиях с пероральным введением эверолимуса.

| **Вид** | **Доза** | **Продолжительность (недели)** | **AUC(0-24) нг•ч/мл** | | **Кратность экспозиции у человека для NOAEL** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши |  |  | Самцы | Самки |  |
|  | 0,15 | 13 | **803** | 362 | 3,1 |
|  | 0,5 |  | 1174 | **1258** | 4,8 |
|  | 1,5 |  | 3472 | 4877 |  |
|  | 5 |  | 19420 | 11363 |  |
|  | 15 |  | 45955 | 43206 |  |
| Мыши | 0,1 | 101 | 160 | |  |
|  | 0,3 |  | 380 | |  |
|  | 0,9 |  | **2231** | | 8,6 |
| Крысы | 0,5 | 4 | **79** | | 0,3 |
|  | 1,5 |  | 435 | |  |
|  | 5 |  | 1468 | |  |
|  | 15 |  | 6076 | |  |
| Крысы | 0,15 | 26 | **8** | | 0,03 |
|  | 0,5 |  | 29 | |  |
|  | 1,5 |  | 72 | |  |
| Крысы | 0,1 | 104 | 2 | |  |
|  | 0,3 |  | 19 | |  |
|  | 0,9 |  | **91** | | 0,4 |
| Мини-пиги | 1,5 | 4 | 2670 | |  |
|  | 5 |  | 6057 | |  |
|  | 15 |  | 7856 | |  |
| Макаки | 1,5 | 4 | 1086 | |  |
|  | 5 |  | 3204 | |  |
|  | 15 |  | 6978 | |  |
| Макаки | 0,1 |  | 189 | |  |
|  | 0,5 | 26 | **412** | | 1,6 |
|  | 1,5 |  | 1162 | |  |
| Макаки | 0,1 | 52 | 79 | |  |
|  | 0,3 |  | **226** | | 0,86 |
|  | 0,9 | -39 | 706 | |  |
| **Примечание:** эспозиция при NOAEL **жирным шрифтом** | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Согласно требованиям ICH к серии испытаний на генотоксичность были выполнены исследования как *in vivo*, так и *in vitro.*

Эверолимус не был мутагенным в бактериальном тесте Эймса (*Salmonella typhimurium* TA98, TA97a, TA100, TAI02 и TAI535) и не был кластогенным в тесте хромосомных аберраций на клетках китайского хомячка V79 (CHO) в присутствии или в отсутствие метаболической активации. Эверолимус не оказывал мутагенного действия на клетках мышиной лимфомы L5187Y в присутствии или в отсутствие метаболической активации в печени крыс. Пероральное введение эверолимуса в дозе до 500 мг/кг/день не вызывало образования микронуклеуса у мышей.

Результаты исследований генотоксичности представлены в таблице 3-6. Основываясь на отрицательных результатах этих исследований, можно сделать вывод об отсутствии гентоксичности эверолимуса [6].

**Таблица 3-6.** Результаты исследований генотоксичности эверолимуса.

| **Тип исследования** | **Вид** | **Путь введения** | **Доза** | **Исход** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Анализ обратных мутаций бактерий *in vitro* (тест Эймса) | *S. typhimurium* | *In vitro* | 8-5000 г/чашка, +/- S9 | отрицательный результат |
| Тест на клетках лимфомы млекопитающих (мышей) *in vitro*, клетки L5178Y | ---- | *In vitro* | 7,5-90 г/мл, +/- S9  15-120 г/мл, +/- S9 | отрицательный результат |
| Клетки китайского хомячка V79 | ---- | *In vitro* | 15-81 г/мл, - S9  57-131 г/мл, + S9 | отрицательный результат |
| Анализ микроядер млекопитающих *in vivo* | мышь | *In vivo* | 50, 160, 500 мг/кг | отрицательный результат |

### 3.3.4. Канцерогенность

При введении эверолимуса в течение до 2 лет у мышей и крыс не обнаружено никакого канцерогенного потенциала в самых высоких дозах [1].

В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах не было выявлено канцерогенного потенциала вплоть до высокой дозы 0,9 мг/кг. Уровни воздействия были выше соответствующего системного воздействия у человека только в исследовании на мышах [5].

В 104‑недельном исследовании канцерогенности на мышах статистический обзор не выявил тенденций в отношении смертности от дозы для самцов и самок мышей. Положительных линейных тенденций не было обнаружено у самцов мышей, тогда как у самок была выявлена одна положительная тенденция. Остеома бедра (включая сустав), редкая опухоль, была значимой у самок (р=0,021) по сравнению с объединенной контрольной группой, однако частота развития остеомы бедра находилась в пределах исторических контрольных показателей встречаемости. Парные сравнения для этой опухоли не были значимыми ни для одной из дозовых групп по сравнению с комбинированной контрольной группой. Ни одна из других наблюдаемых неопластических опухолей не была статистически значимой при анализе тенденций или точных тестов [6].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

В исследовании мужской фертильности у крыс были отмечены следующие отклонения при введении эверолимуса в дозе 0,5 мг/кг и выше: изменение морфологии яичек и подвижности сперматозоидов; количество сперматозоидов и уровень тестостерона в плазме уменьшались при приеме 5 мг/кг, что привело к снижению фертильность у самцов. Имелись свидетельства обратимости данных изменений [1].

После 10-13-недельного периода отсутствия лечения у 12 из 20 спарившихся самок была подтверждена беременность [6].

Эверолимус не оказывал влияния на фертильность самок крыс. Исследование на неполовозрелых крысах выявило незначительное влияние на репродуктивные органы при всех дозах [6].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

У крыс эверолимус вызывал эмбрио- и фетотоксичность при системном воздействии в дозировках ниже терапевтического уровня. Это проявлялось в увеличении смертности и снижении веса плода. Частота скелетных изменений и пороков развития (например, формирование стернальной щели) увеличивались при дозировках 0,3 и 0,9 мг/кг. У кроликов также была выявлена эмбриотоксичность [1].

Пероральное введение эверолимуса самкам крыс до спаривания и до 16-го дня беременности вызывало эмбрио-фетальную токсичность, включая повышенную резорбцию, предимплантационную и постимплантационную потерю, снижение числа живых плодов, пороки развития (например, расщелину грудины) и задержку развития скелета. Эффекты наблюдались при отсутствии материнской токсичности. Эмбриофетальная токсичность наблюдалась при дозах 0,1 мг/кг (0,6 мг/м2). У кроликов эмбриотоксичность проявлялась увеличением частоты резорбции эмбриона/плода при дозе 0,8 мг/кг (9,6 мг/м2) [6].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

Влияние эверолимуса на пре- и постнатальное развитие у крысы было ограничено незначительным влиянием на массу тела и выживаемость в F1-генерации при ≥ 0,1 мг/кг, что указывало на специфичный токсический потенциал [1, 6].

**Таблица 3-7.** Результаты исследований фертильности, эмбрио-фетальной токсичности, пре- и постнатального развития у крыс и кроликов [6].

| **Исследование** | **Вид** | **Дозы (мг/кг)** | **Результаты** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Фертильность самцов* | | | |
| Определение диапазона доз для изучения фертильности (6 недель) | Крысы | 0, 0,15, 0,5, 1,5 | NOAEL (самцы): 0,5 мг/кг AUC=38 нг•ч/мл |
| 1,5 мг/кг: снижение прироста массы тела, потребления корма; |
| дегенерация и истощение половых клеток семенников не оказывают влияния на репродуктивную функцию самцов |
| 13‑недельное исследование фертильности с 13‑недельным периодом восстановления | Крысы | 0, 0,1, 0,5, 5 | NOAEL: 0,1 мг/кг; AUC=9,9 нг•ч/мл |
| • 0,5 мг/кг: снижение прироста массы тела |
| 0,5 мг/кг: незначительное влияние на морфологию яичек |
| 5 мг/кг; снижение фертильности самцов, снижение уровня тестостерона, восстановление на 50 % через 13 недель |
| *Исследования эмбриофетотоксичности* | | | |
| Исследование определения диапазон доз для изучения репродуктивной токсичности с токсикокинетикой и плацентарным переносом | Крысы | 0, 0,15, 0,5, 1,5 | NOAEL (для матери и эмбриона): 0,15 мг/кг; AUC= 10 нг•ч/мл |
| • 0,5 мг/кг: снижение прироста массы тела; включая постимплантационную гибель |
| 1,5 мг/кг: снижение потребления корма, рассасывание всех имплантов |
| Исследование фертильности и эмбриофетального развития | Крысы | 0, 0,1, 0,3, 0,9 | NOAEL (внутриутробное развитие) < 0,1 мг/кг, AUC=20,0нг•ч/мл |
| NOAEL (мать) 0,3 мг/кг AUC=37,5 нг•ч/мл |
| Эмбриональная ткань 0,8 нг/г |
| • 0,1 мг/кг: увеличение пред- и постимплантационной гибели, задержка развития скелета. |
| • 0,3 мг/кг; нарушение изменения массы тела; снижение массы плода; увеличение частоты пороков развития - грудных позвонков, ребер, сегментов грудины |
| 0,9 мг/кг: снижение потребления корма, повышение частоты формирования 14 пар ребер; 2 плода с расщелиной грудины |
| Исследование эмбриофетотоксичности с подбором диапазона доз | Кролики | 0, 0,5, 1,0, 1,5, 5 | NOAEL (внутриутробное развитие): 1,0 мг/кг; AUC= 178 нг•ч/мл |
| NOAEL (мать): < 0,5 мг/кг |
| • 0,5 мг/кг: снижение массы тела, потребления корма, потребления воды |
| • 1,5 мг/кг: повышение постимплантационной гибели |
| Исследование эмбриофетального развития | Кролики | 0, 0,05, 0,2, 0,8 | NOAEL (внутриутробное развитие): 0,2 мг/кг; |
| AUC=61,2 нг•ч/мл |
| Эмбриональная ткань < ПО (1 нг/г) |
| NOAEL (мать) 0,05 мг/кг AUC=18,4 нг•ч/мл |
| • 0,2 мг/кг: одна самка погибла. Снижение массы тела, снижение потребления корма, включая позднюю резорбцию |
| 0,8 мг/кг: одна самка погибла; снижение массы тела, снижение потребления корма, включая позднюю резорбцию |
| *Исследование пре- и постнатального развития* | | | |
| Исследование пре- и постнатального развития | Крысы | 0, 0,03, 0,1, 0,3 | NOAEL (поколение F0): 0,3 мг/кг |
| NOAEL (поколение F1): 0,03 |
| • 0,1 мг/кг: снижение массы тела и выживаемости, поколение F1 |
| Исследование развития новорожденных и неполовозрелых животных при пероральном введении с 13- и 26‑недельными периодами восстановления | Крысы | 0, 0,15, 0,5, 1,5 | NOAEL < 0,15 мг/кг; |
| уменьшение репродуктивных органов самцов и самок, все дозы снижали массу тела и потребление корма |

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

В исследовании развития ювенильных крыс введение эверолимуса перорально в дозах 0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг на 7-70 дни после родов с 13- и 26-недельными периодами восстановления приводило к системной токсичности при всех дозах (воздействие ниже терапевтического уровня), включая снижение абсолютной прибавки массы тела, потребления пищи, задержку достижения некоторых ориентиров развития с полным или частичным восстановлением после прекращения приема препарата. За возможным исключением аномалий со стороны хрусталика, специфичных для крыс (где молодые животные оказались более восприимчивыми), по-видимому, нет существенной разницы в чувствительности молодых животных к неблагоприятным эффектам эверолимуса по сравнению со взрослыми животными.

У молодых обезьян (приблизительно в возрасте 1 года) пероральное лечение эверолимусом в дозах до 0,5 мг/кг (воздействие, эквивалентное терапевтическому воздействию, исходя из AUC) в течение 4 недель не вызывало значимой токсичности [1].

### 3.3.6. Местная переносимость

Сенсибилизирующий потенциал эверолимуса исследовали на морских свинках, а потенциал раздражения кожи – на кроликах. Кроме того, на кроликах оценивали внутривенную переносимость микроэмульсии эверолимуса. Все растворы локально хорошо переносились. Эверолимус не вызывал раздражения кожи кроликов после полуокклюзионного воздействия в течение 4 часов. Эверолимус не показал способности вызывать контактную гиперчувствительность при нанесении на кожу морских свинок в тесте максимизации [5].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Токсикокинетика изучалась у крыс при применении эверолимуса в течение 92 дней. Результаты представлены в таблице 3-8 ниже [6].

**Таблица 3-8**. Токсикокинетика эверолимуса у крыс на 92 день приема.

| **Показатель/доза** | **0,1 мг/кг** | **0,5 мг/кг** | **5,0 мг/кг** |
| --- | --- | --- | --- |
| Сmax(нг/мл) | 2,8 | 8,4 | 40,4 |
| АUС0-6ч (нг\*ч/мл) | 7,1 | 23,3 | 143,6 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | 9,9 | 52,0 | 414,8 |
| Tmax (ч) | 3,6 | 1,6 | 0,6 |

Токсикокинетика изучалась у мини-пигов при пероральном введении эверолимуса. Результаты представлены в таблице 3-9 ниже [6].

**Таблица 3-9.** Токсикокинетика эверолимуса у мини-пигов на 28/29 день приема.

| **Доза (мг/кг)** | **Пол** | **n** | **Сmax**  **(нг/мл)** | **AUC(0-24h)**  **(нг\*ч/мл)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1,5 | М  F | 3  3 | 145,2  153,4 | 2937,2  2402,3 |
| 5,0 | M  F | 3  3 | 399,7  346,5 | 6163,7  5950,9 |
| 15,0 | M  F | 1  5 | 459,3  397,5 | 7982,6  7729,5 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | |

В этом 4-недельном исследовании на мини-пигах при пероральном введении эверолимуса спонтанная смерть или преждевременная смерть происходили при высокой дозе, 15 мг/кг. У животных отмечены кишечные эрозии, возможно, из-за инфекции, усугубляемой иммуносупрессией. В лимфатических органах (селезенка, тимус, лимфатические узлы) и по активности лимфоцитов отмечены признаки иммуносупрессии. Со стороны кожи также наблюдался дерматит, связанный с воздействием препарата, возможно, из-за иммуносупрессии. Были поражены поджелудочная железа и надпочечники (корковое и мозговое вещество), а также мужские (семенники) и женские (яичники и матка) половые органы.

Сводная таблица по изучению токсикокинетики эверолимуса у разных видов животных представлена ниже [6].

**Таблица 3-10.** Токсикокинетика эверолимуса.

| **Вид животного** | **Путь введения/**  **длительность** | **Доза**  **мг/кг** | **Cmax,**  **нг/мл**  **M** | **Cmax,**  **нг/мл**  **F** | **AUC,**  **нг\*ч/мл M** | **AUC,**  **нг\*ч/мл**  **F** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши | Перорально /  104 недели | 0,1 | 18,5 | 17,7 | 169,5 | 150,5 | |
| 0,3 | 25,4 | 51,4 | 412,8 | 346,4 | |
| 0,9 | 168,5 | 187,9 | 1377,8 | 3084,2 | |
| Мыши | Перорально / 13 недель | 0,15 | 55 | 48 | 803 | | 362 |
| 0,5 | 146 | 272 | 1174 | | 1258 |
| 1,5 | 331 | 639 | 3472 | | 4877 |
| 5 | 4228 | 1754 | 19420 | | 11363 |
| 15 | 4188 | 5828 | 45955 | | 43206 |
| Крысы | Перорально /  2 недели | 0,5 | 39 | 30 | 255 | | 155 |
| 1,5 | 891 | 907 | 6890 | | 4693 |
| 5 | 21 | 23 | 218 | | 169 |
| 15 | 600 | 591 | 5770 | | 3743 |
|  |  |  |  | |  |
| Крысы | Перорально /  4 недели | 0,5 | 5,9 | 11,3 | -- | | -- |
| 1,5 | 44 | 38,3 | 117,5 | | 201,6 |
| 5 | 163 | 117,0 | 1415,6 | | 1005,9 |
| 15 | 400,5 | 644,5 | 4618,4 | | 4054,0 |
| Крысы | Перорально / 4 недели | 0,1 | <НПКО | <НПКО | <НПКО | | <НПКО |
| 0,25 | <НПКО | <НПКО | <НПКО | | <НПКО |
| 0,5 | 10 | 6 | 102 | | 56 |
| 1,5 | 52 | 30 | 514 | | 237 |
| Крысы | Перорально / 26 недель | 0,15 | 1,5 | 1,1 | 7,1 | | 8,1 |
| 0,5 | 7,1 | 3,7 | 44,1 | | 13,1 |
| 1,5 | 14,4 | 10,6 | 92,7 | | 50,8 |
| Крысы | Перорально / 13 недель | 0,1 | 2,8 |  | 9,9 | |  |
| 0,5 | 8,4 | 52 | |
| 5 | 40,4 | 415 | |
| Крысы | Перорально / 104 недели | 0,1 | 0,5 | 0,4 | 2,5 | | 1,0 |
| 0,3 | 2,1 | 1,2 | 25,7 | | 11,4 |
| 0,9 | 8,9 | 9,7 | 138,2 | | 42,9 |
| Обезьяны | Перорально / 4 недели | 1,5 | 94,5 | 130,7 | 973,2 | | 1194,1 |
| 5 | 332,7 | 266,0 | 3130,4 | | 3259,7 |
| 15 | 941,3 | 554,0 | 8099,3 | | 5830,8 |
| Обезьяны | Перорально / 26 недель | 0,1 | 20 | 33 | 145 | | 223 |
| 0,5 | 68 | 59 | 358 | | 466 |
| 1 | 146 | 177 | 1106 | | 1218 |
| 5 | 537 | 383 | 4913 | | 3322 |
| Обезьяны | Перорально / 52 недели | 0,1 | 8,5 | 10,1 | 98,0 | | 59,6 |
| 0,5 | 24,1 | 20,5 | 275,6 | | 176,2 |
| 0,9 | 84,9 | 47,8 | 941,3 | | 471,8 |
| **Примечание:**  НПКО – нижний предел количественного определения;  M – самцы, F- самки. | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Аллергенность

Аллергенный потенциал эверолимуса был исследован с помощью реакции активной системной анафилаксии (АСА) у морских свинок, реакции пассивной кожной анафилаксии (КПА) у морских свинок (с сывороткой от сенсибилизированных морских свинок) и крыс (с сывороткой от сенсибилизированных мышей). Эверолимус не вызывал анафилактических реакций у морских свинок и не вызывал кожных реакций у морских свинок или крыс [5].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Иммуносупрессия эверолимусом приводила к атрофии лимфоидных органов (тимуса, селезенки, лимфатических узлов), а также к снижению циркулирующих лимфоцитов и общего числа лейкоцитов.

Токсичность, вызванная иммуносупрессией, включала дегенерацию миокарда/миокардит у макак и крыс в дозе 1,5 мг/кг (меньше экспозиции у человека в 1,7-4,5 раза); вероятно, это связано с вирусной инфекцией, возникающей при иммуносупрессии [6].

Однако ожидается, что эверолимус модулирует иммунную функцию из-за механизма действия (иммунодепрессант) [5].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

В крысиной модели эверолимус снижал уровни IgG в ответ на Т-клеточно-зависимый антиген при дозе 2,5 мг/кг ежедневно или 5 мг/кг еженедельно. Оба режима показали противоопухолевую активность на крысиной модели (0,5 мг/кг, 6 дней в неделю: отношение лечение/контроль составило 0,3; 5 мг/кг, еженедельно: отношение лечение/контроль составило 0,36). Эверолимус также блокировал пролиферацию лимфоцитов в ответ на митогенный стимул в анализе MLR (смешанная лимфоцитарная реакция) *in vitro*. Шесть известных метаболитов эверолимуса также были фармакологически активны, но по крайней мере в 100 раз меньше, чем эверолимус [5].

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Исследования токсичности повторных доз на крысах не выявили каких-либо токсических эффектов, которые можно было бы отнести к каким-либо примесям или продуктам деградации [5].

## Список литературы

1. AFINITOR and AFINITOR DISPERZ Product Monograph. Date of Preparation: December 11, 2009. Date of Revision: November 16, 2017.
2. Gearoid McMahon, Matthew R. Weir, Xian C. Li and Didier A. Mandelbrot. The Evolving Role of mTOR Inhibition in Transplantation Tolerance // JASN March 2011, 22 (3) 408-415;
3. Schuurman H-J, Cottens S, Fuchs S, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: synergism with cyclosporine. Transplantation 1997; 64: 32.
4. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients: a three-year Phase II, randomized, multicenter, open-label study. Transplantation 2004; 78: 1332.
5. Assessment report. Votubia everolimus Procedure No.: EMEA/H/C/002311//0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/votubia-epar-public-assessment-report\_en.pdf
6. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 21-560 PHARMACOLOGY REVIEW(S) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2010/021560s000pharmr.pdf
7. Certican tablets. Summary of product characteristics updated 15-Jun-2022. https://www.medicines.org.uk/emc/product/1920/smpc#gref
8. CHMP assessment report for Afinitor. Procedure No: EMEA/H/C/001038. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/afinitor-epar-public-assessment-report\_en.pdf
9. Laplanche R, Meno-Tetang GM, and Kawai R (2007). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of everolimus (RAD001) in rats involving non-linear tissue uptake. J Pharmacokinet Pharmacodyn; 34(3):373-400.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-EVR, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-EVR, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат эверолимуса, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Сертикан®, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-EVR полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах эверолимуса у человека, полученные в исследованиях препарата Сертикан®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-EVR пока не проводилось.

Клиническая разработка эверолимуса включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, пациентов с распространенными солидными опухолями и реципиентов трансплантатов органов, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у реципиентов трансплантатов органов, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения эверолимуса.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев эверолимус хорошо переносился в дозах до 50 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. У пациентов эверолимус применялся в виде однократных доз до 70 мг или многократных доз до 10 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, эверолимус довольно быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 1-2 ч. Всасывание эверолимуса зависит от условий приема – натощак или с пищей, одновременный прием пищи с низким содержание жиров снижал AUC и Сmах на 32% и 42%, соответственно. Процентное отношение концентрации эверолимуса в цельной крови и плазме крови, которое является зависимым от концентрации соединения в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл, изменяется от 17% до 73%. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизмененном виде. В крови человека определены шесть основных метаболитов эверолимуса, уступающих исходному соединению по фармакологической активности примерно в 100 раз. Средний период полувыведения эверолимуса составляет примерно 30 часов. Препарат выводится с калом в виде метаболитов.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности эверолимуса (Сертикан®) были проведены у реципиентов трансплантата почки, сердца и печени.

В регистрационных исследованиях эверолимуса, как иммунодепрессанта для реципиентов трансплантатов органов (почка, сердце, печень), приняло участие в общей сложности 4449 пациентов. Хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 2825 пациентов, из них 1622 пациента получали иммуносупрессивную терапию как реципиенты трансплантата почки, 958 пациентов – как реципиенты трансплантата сердца и 245 пациентов – как реципиенты трансплантата печени. Наблюдение за субъектами исследования составляло от 6 до 36 месяцев.

В большинстве исследований первичной конечной точкой был комбинированный показатель: неэффективности трансплантата, смерть или утрата контакта для дальнейшего наблюдения. В ряде исследований в качестве первичной конечной точки фигурировали параметры безопасности (например, оценка функции почек или частота развития инфекций), а оценка эффективности трансплантата выступала в качестве вторичной конечной точки

К настоящему моменту доступны данные о безопасности эверолимуса, полученные в ходе клинических исследований эверолимуса и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных пациентов, получавших эверолимус в семи клинических исследованиях фазы III и двух открытых исследований фазы III у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям. Все испытания, кроме двух (с трансплантацией почки), включали группы стандартной терапии, не содержащие эверолимус, на основе ингибиторов кальциневрина. Эверолимус в комбинации с циклоспорином изучался в пяти исследованиях у реципиентов почечного трансплантата с общим числом пациентов 2497 (включая два исследования без контрольной группы, не получавшей эверолимус), и в трех исследованиях с участием реципиентов трансплантированного сердца с общим числом пациентов 1531. Эверолимус в комбинации с такролимусом изучали в одном исследовании, включавшем 719 реципиентов печени.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции, анемия, гиперлипидемия, вновь выявленный сахарный диабет, бессонница, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, запор, тошнота, периферические отеки, нарушение заживления ран (включая плевральный и перикардиальный выпот).

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Эверолимус является фармакологически активным препаратом. Эверолимус быстро всасывается после приема внутрь, его биодоступность составляет около 30 %, и он метаболизируется цитохромами CYP3A4 и CYP2C8 с образованием 6 различных метаболитов [1].

В исследованиях фармакокинетики эверолимуса приняли участие 144 здоровых добровольца (оценка фармакокинетических лекарственных взаимодействий – 120 человек, оценка влияния пищи на фармакокинетику – 24 человека) и 269 пациентов (из них 98 реципиентов трансплантата почки) [2].

**Таблица 4-1.** Основные фармакокинетические исследования эверолимуса.

| **Исследование** | **Цель исследования** | **Количество субъектов** | **Длительность применения** | **Доза препарата** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Здоровые добровольцы* | | | | |
| А2302 | Оценка взаимодействия с рифампицином | 12 | 2 однократные дозы | 4 мг |
| А2303 | Нарушения функции печени | 16 | 1 однократная доза | 1 мг |
| А2304 | Оценка взаимодействия с циклоспорином | 24 | 2 однократные дозы | 2 мг |
| А2408 | Оценка взаимодействия с эритромицином | 16 | 2 однократные дозы | 2 мг |
| А2409 | Оценка взаимодействия с кетоконазолом | 12 | 2 однократные дозы | 1 или 2 мг |
| А2410 | Оценка взаимодействия с верапамилом | 16 | 2 однократные дозы | 1 мг |
| W302 | Оценка взаимодействий и пищей | 24 | 2 однократные дозы | 1 мг |
| W303 | Оценка взаимодействия с вторвастатином, правастатином | 24 | 3 однократные дозы | 2 мг |
| *Пациенты* | | | | |
| B157 | Нарушение функции почек у реципиентов трансплантата почки | 94 | Длительная терапия (1 год) | 1, 2, 4 мг/день |
| C2101 | Базовая фармакокинетика у пациентов с распространенными солидным опухолями | 92 | Длительная терапия (4 недели) | 5, 10 мг/день; 5, 10, 20, 30, 50, 70 мг/нед |
| C2102 | Базовая фармакокинетика у пациентов с распространенными солидным опухолями |  | Длительная терапия (4 недели) | 5, 10 мг/день; 5, 10, 20, 30, 50, 70 мг/нед |
| C2107 | Оценка взаимосвязи экспозиции и ответа у пациентов с распространенными солидными опухолями | 55 | Длительная терапия (4 недели) | 5, 10 мг/день; 20, 50, 50, 70 мг/нед |
| W107 | Оценка баланса массы у реципиентов трансплантата почки | 4 | Однократное введение 14С-эверолимуса | 1 мг |
| 2120 | Сравнение легкой пищи/жирной пищи/голодания | 24 | Трехпериодное перекрестное исследование с 6 последовательностями дозирования | 10 мг |

***Всасывание***

Максимальная концентрация эверолимуса достигается через 1-2 часа после приема препарата внутрь. Концентрация эверолимуса в крови пропорциональна дозе в диапазоне доз от 0,25 до 15 мг у пациентов, перенесших трансплантацию. Относительная биодоступность диспергируемой таблетки по сравнению с таблеткой составляет 0,90 (90 % ДИ 0,76-1,07) на основе соотношения AUC.

*Влияние приема пищи*

Cmax и AUC эверолимуса снижаются на 60 % и 16 % при приеме таблетированной формы с пищей с высоким содержанием жира. Чтобы свести к минимуму вариабельность, Сертикан следует всегда применять с пищей или без нее [3,4].

***Распределение***

Процентное отношение концентрации эверолимуса в цельной крови и плазме крови, которое является зависимым от концентрации соединения в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл, изменяется от 17% до 73%. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести [2,3,4].

Объем распределения, связанный с терминальной фазой (Vz/F), у пациентов с трансплантацией почки, получающих поддерживающую терапию, составляет 342 ± 107 литров [3,4].

***Метаболизм***

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизмененном виде. В крови человека определены шесть основных метаболитов эверолимуса, представленных тремя моногидроксилированными метаболитами, двумя продуктами гидролитического превращения с открытым кольцом и фосфатидилхолиновым конъюгатом эверолимуса. Указанные метаболиты по активности уступали эверолимусу примерно в 100 раз. Поэтому принято считать, что большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного соединения [2,3,4].

***Выведение***

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса большая часть (80%) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5%) выделялось почками. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале [2,3,4].

**Линейность фармакокинетики**

Линейность фармакокинетики была исследована на здоровых добровольцах при однократных дозах 0,5-4 мг. Согласно полученным результатам, фармакокинетика является линейной в изученном диапазоне. Однако, при применении доз 20 мг в неделю и выше отмечался менее, чем пропорциональный дозе рост показателя Cmax [2,3,4].

**Фармакокинетика в равновесном состоянии**

Фармакокинетика была сопоставима у пациентов с трансплантацией почки и сердца, получавших эверолимус два раза в сутки одновременно с циклоспорином в виде микроэмульсии. Равновесное состояние достигается к 4-му дню с 2-3‑кратной кумуляцией концентраций в крови по сравнению с экспозицией после первой дозы. Tmax отмечается через 1-2 часа после применения препарата. Cmax составляет в среднем 11,1 ± 4,6 и 20,3 ± 8,0 нг/мл, а AUC - в среднем 75 ± 31 и 131 ± 59 нг•ч/мл при 0,75 и 1,5 мг *2 р/сут,* соответственно. Минимальные концентрации в крови (Cmin) до применения препарата составляют в среднем 4,1 ± 2,1 и 7,1 ± 4,6 нг/мл при 0,75 и 1,5 мг *2 р/сут*, соответственно. Воздействие эверолимуса остается стабильным в динамике в течение первого года после трансплантации. Cmin значительно коррелировал с AUC, что приводит к коэффициенту корреляции 0,86-0,94. На основании анализа популяционной фармакокинетики клиренс (CL/F) после приема внутрь составляет 8,8 л/час (27 % межиндивидуальная вариабельность), а объем центрального распределения (Vc/F) - 110 л (36 % межиндивидуальная вариабельность). Остаточная вариабельность концентраций в крови составляет 31 %. Период полувыведения равен 28 ± 7 часов [3].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Дети в возрасте от 2 до 16 лет***

Четырнадцать детей с трансплантацией почки *de novo* (от 2 до 16 лет) получали диспергируемые таблетки Сертикан в начальной дозе 0,8 мг/м2 (не более 1,5 мг) два раза в сутки с циклоспорином для микроэмульсии. Их дозы впоследствии подбирались индивидуально на основе мониторинга терапевтических препаратов для поддержания минимальной концентрации эверолимуса перед применением препарата ≥ 3 нг/мл. В равновесном состоянии минимальная концентрация эверолимуса составляла 6,2 ± 2,4 нг/мл, Cmax - 18,2 ± 5,5 нг/мл, AUC - 118 ± 28 нг•ч/мл, что сопоставимо со взрослыми, получающими Сертикан, с целью достижения аналогичных минимальных концентраций до введения препарата. У детей равновесный CL/F составил 7,1 ± 1,7 л/ч/м2, период полувыведения - 30 ± 11 ч [3,4].

***Пациенты пожилого возраста***

У взрослых отмечалось ограниченное снижение клиренса после приема внутрь эверолимуса на 0,33 % в год (исследуемый возрастной диапазон составлял 16-70 лет). Коррекция дозы не требуется [3,4].

***Влияние расовой и этнической принадлежности***

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

По данным популяционного фармакокинетического анализа у лиц негроидной расы после пересадки органов клиренс эверолимуса (CL/F) (после приема внутрь) был в среднем на 20% выше, чем у представителей европеоидной расы [3,4].

***Пациенты с нарушением функции печени***

По сравнению с AUC эверолимуса у пациентов с нормальной функцией печени средняя AUC у 6 пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по шкале Чайлда-Пью) была в 1,6 раза выше; в двух независимо исследованных группах из 8 и 9 пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлда-Пью) средняя AUC была в 2,1 раза и 3,3 раза выше, соответственно; у 6 пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по шкале Чайлда-Пью) средняя AUC была в 3,6 раза выше. Средний период полувыведения составил 52, 59 и 78 часов при легком, умеренном и тяжелом нарушении функции печени. Длительный период полувыведения приводит к задержке времени достижения равновесной концентрации эверолимуса в крови.

Необходима коррекция дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени [3,4].

**Таблица 4-2.** Редукция дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени

|  | **Нормальная функция печени** | **Легкое нарушение функции печени (Чайлд-Пью А)** | **Умеренное нарушение функции печени (Чайлд-Пью В)** | **Тяжелое нарушение функции печени (Чайлд-Пью С)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Трансплантация сердца/почки | 0,75 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день | 0,25 мг 2 раза в день |
| Трансплантация печени | 1 мг 2 раза в день | 0,75 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день |

***Пациенты с нарушением функции почек***

Постrрансплантационные нарушения функции почек (клиренс креатинина от 11 до 107 мл/мин) не влияли на фармакокинетику эверолимуса у пациентов после трансплантации органов [3].

**Зависимость ответа от экспозиции**

Средняя минимальная концентрация эверолимуса в течение первых 6 месяцев после трансплантации коррелировала с частотой острого отторжения, подтвержденного биопсией, и тромбоцитопении у пациентов с трансплантацией почки и сердца (см. таблицу 4-3). У пациентов, перенесших трансплантацию печени, взаимосвязь между средними минимальными концентрациями эверолимуса и частотой острого отторжения, подтвержденного биопсией, определена менее четко. Корреляции между более высокой экспозицией эверолимуса и нежелательными явлениями, такими как тромбоцитопения, не наблюдалось (см. таблицу 4-3) [3].

**Таблица 4-3.** Зависимость ответа от экспозиции эверолимуса у пациентов, перенесших трансплантацию.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Трансплантация почки:** | | | | | |
| Минимальная концентрация (нг/мл) | ≤ 3,4 | 3,5 - 4,5 | 4,6 - 5,7 | 5,8 - 7,7 | 7,8 - 15,0 |
| Отсутствие отторжения | 68 % | 81 % | 86 % | 81 % | 91 % |
| Тромбоцитопения  (< 100 x 109/л) | 10 % | 9 % | 7 % | 14 % | 17 % |
| **Трансплантация сердца**: | | | | | |
| Минимальная концентрация (нг/мл) | ≤ 3,5 | 3,6 - 5,3 | 5,4 - 7,3 | 7,4 - 10,2 | 10,3 - 21,8 |
| Отсутствие отторжения | 65 % | 69 % | 80 % | 85 % | 85 % |
| Тромбоцитопения  (< 75 x 109/л) | 5 % | 5 % | 6 % | 8 % | 9 % |
| **Трансплантация печени:** | | | | | |
| Минимальная концентрация (нг/мл) | ≤ 3 | 3-8 | | | ≥ 8 |
| Отсутствие леченого BPAR | 88 % | 98 % | | | 92 % |
| Тромбоцитопения (≤ 75 x 109/л) | 35 % | 13 % | | | 18 % |

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Следует избегать одновременного применения с ингибиторами и индукторами CYP3A4 и/или P-гликопротеина. Если невозможно избежать одновременного применения умеренного ингибитора или индуктора CYP3A4 и/или P-гликопротеина, следует тщательно контролировать клиническое состояние пациента. Коррекция дозы эверолимуса может быть принята во внимание на основе прогнозируемого AUC [49].

Эверолимус не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) за исключением случаев, когда польза от приема препарата превышает возможный риск. Поскольку при применении производных рапамицина, эверолимус может замедлять процесс заживления ран, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов перед хирургическими вмешательствами [3].

**Таблица 4-4.** Эффекты, оказываемые другими действующими веществами, на фармакокинетику эверолимуса. [3]

| **Действующее вещество** | **Взаимодействие - изменения в AUC/Cmax эверолимуса Отношение среднего геометрического (наблюдаемый диапазон)** | **Рекомендации по совместному применению** |
| --- | --- | --- |
| *Сильные ингибиторы CYP3A4/PgP* | | |
| Кетоконазол | ↑AUC в 15,3 раза (диапазон 11,2-22,5) ↑Cmax в 4,1 раза (диапазон 2,6-7,0) | Не рекомендуется одновременное применение эверолимуса с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4/PgP. |
| Итраконазол, Позаконазол, Вориконазол | Не изучалось. Ожидается значительное увеличение концентрации эверолимуса. |
| Телитромицин, Кларитромицин |
| Нефазодон |
| Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир |
| *Умеренные ингибиторы CYP3A4/PgP* | | |
| Эритромицин | ↑AUC в 4,4 раза (диапазон 2,0-12,6) ↑Cmax в 2,0 раза (диапазон 0,9-3,5) | Если пациентам требуется одновременное назначение умеренного ингибитора CYP3A4/PgP, уменьшите суточную дозу эверолимуса примерно на 50%. Для купирования побочных реакций может потребоваться дальнейшее снижение дозы. Минимальные концентрации эверолимуса следует оценивать примерно через 2 недели после добавления умеренных ингибиторов CYP3A4/PgP. Если умеренный ингибитор отменен, дозу эверолимуса следует вернуть к исходной, а минимальную концентрацию эверолимуса следует повторно оценить приблизительно через 2 недели. |
| Верапамил | ↑AUC в 3,5 раза (диапазон 2,2-6,3) ↑Cmax в 2,3 раза (диапазон 1,3-3,8) |
| Циклоспорин | ↑AUC в 2,7 раз (диапазон 1,5-4,7) ↑Cmax в 1,8 раз (диапазон 1,3-2,6) |
| Флуконазол | Не изучалось. Ожидается повышение концентрации эверолимуса. |
| Дилтиазем |
| Ампренавир, фосампренавир | Не изучалось. Ожидается повышение концентрации эверолимуса. |
| Грейпфрутовый сок и другие продукты, влияющие на CYP3A4/PgP | Не изучалось. Ожидается повышение концентрации эверолимуса (эффект варьируется в широких пределах). | Комбинации следует избегать. |
| *Сильные индукторы CYP3A4* | | |
| Рифампицин | ↓AUC на 63% (диапазон 0-80%) ↓Cmax на 58% (диапазон 10-70%) | Избегайте одновременного применения мощных индукторов CYP3A4. Пациентам, одновременно получающим мощные индукторы CYP3A4, может потребоваться повышенная доза эверолимуса для достижения такого же воздействия, как у пациентов, не принимающих мощные индукторы. Дозировку следует титровать для достижения минимальных концентраций от 5 до 15 нг/мл. Если концентрации ниже 5 нг/мл, суточную дозу можно увеличивать на 2,5 мг каждые 2 недели, проверяя минимальный уровень и оценивая переносимость перед увеличением дозы. Если прием сильнодействующего индуктора завершен, дозу эверолимуса следует вернуть к исходной, а минимальные концентрации эверолимуса следует оценить приблизительно через 2 недели. Соблюдайте осторожность, если нельзя избежать одновременного применения умеренных ингибиторов CYP3A4/PgP. |
| Кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон) | Не изучалось. Ожидается снижение концентрации эверолимуса. |
| Антиэпилептические препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитион) | Не изучалось. Ожидается снижение концентрации эверолимуса. |
| Эфавиренз, невирапин | Не изучалось. Ожидается снижение концентрации эверолимуса. |
| Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) | Не изучалось. Ожидается повышение концентрации эверолимуса (эффект варьируется в широких пределах). | Препараты, содержащие зверобой продырявленный не должны использоваться совместно с эверолимусом. |

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

Клинические механистические исследования эверолимуса не проводились.

Для оценки фармакодинамических свойств эверолимуса (корреляция эффективности/безопасности с экспозицией/дозой) проведено 3 фармакодинамических исследования. Кардиотоксичность эверолимуса изучена в отдельном фармакодинамическом исследовании.

В перекрестном исследовании влияния эверолимуса на интервал QT с участием 59 здоровых добровольцев, участники получали эверолимус (в дозах 20 мг или 50 мг) или плацебо. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось, установлено, что эверолимус не вызывает увеличения продолжительности интервала QT в дозах до 50 мг [2].

**Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации; на фоне лечения эверолимусом вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами [2,3].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

В регистрационных исследованиях эверолимуса, как иммунодепрессанта для реципиентов трансплантатов органов (почка, сердце, печень), приняло участие в общей сложности 4449 пациентов. Хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 2825 пациентов, из них 1622 пациента получали иммуносупрессивную терапию как реципиенты трансплантата почки, 958 пациентов – как реципиенты трансплантата сердца и 245 пациентов – как реципиенты трансплантата печени. Наблюдение за субъектами исследования составляло от 6 до 36 месяцев.

В большинстве исследований первичной конечной точкой был комбинированный показатель: неэффективности трансплантата, смерть или утрата контакта для дальнейшего наблюдения. В ряде исследований в качестве первичной конечной точки фигурировали параметры безопасности (например, оценка функции почек или частота развития инфекций), а оценка эффективности трансплантата выступала в качестве вторичной конечной точки [5,6,7,8,9,10,11,12].

По результатам данных исследований эверолимус был впервые одобрен FDA как иммуносупрессант для реципиентов трансплантата почки 22 апреля 2010 года [1].

В России оригинальный препарат Сертикан® был впервые зарегистрирован 29 июля 2011 года [4].

#### 4.2.1.1. Трансплантация почки

Эверолимус в фиксированных дозах 1,5 мг/сут и 3 мг/сут в комбинации со стандартными дозами циклоспорина для получения микроэмульсии и кортикостероидов был изучен в двух исследованиях III фазы с трансплантацией почки взрослым пациентам *de novo* (B201 и B251). В качестве препарата сравнения использовали микофенолата мофетил (MMF) 1 г *2 р/сут*. Комбинированными первичными составными конечными точками были неэффективность (подтвержденное биопсией острое отторжение, отторжение трансплантата, смерть или утрата контакта для последующего наблюдения) через 6 месяцев и отторжение трансплантата, смерть или утрата контакта для последующего наблюдения через 12 месяцев. В целом эверолимус не уступал MMF в данных исследованиях. Частота подтвержденного биопсией острого отторжения через 6 месяцев в исследовании B201 составила 21,6 %, 18,2 % и 23,5 % в группах эверолимуса 1,5 мг/сут, эверолимуса 3 мг/сут и MMF, соответственно. В исследовании B251 частота встречаемости составила 17,1 %, 20,1 % и 23,5 % для групп эверолимуса 1,5 мг/сут, эверолимуса 3 мг/сут и MMF, соответственно [3,5,6].

Снижение функции аллотрансплантата с повышением уровня креатинина в сыворотке крови наблюдалось чаще у пациентов, получавших эверолимус в комбинации с полной дозой циклоспорина для получения микроэмульсии, чем у пациентов, получавших MMF. Этот эффект свидетельствует о том, что эверолимус усиливает нефротоксичность циклоспорина. Анализ зависимости фармакодинамики от концентрации препарата показал, что функция почек не нарушалась при снижении экспозиции циклоспорина, при этом эффективность сохранялась до тех пор, пока концентрация эверолимуса в крови сохранялась выше 3 нг/мл. Впоследствии эта концепция была подтверждена в двух дальнейших исследованиях III фазы (A2306 и A2307, включавших 237 и 256 пациентов, соответственно), в которых оценивали эффективность и безопасность эверолимуса в дозах 1,5 мг и 3 мг в сутки (начальная доза; последующее дозирование основано на целевой минимальной концентрации ≥ 3 нг/мл) в сочетании со сниженной экспозицией циклоспорина. В обоих исследованиях функция почек была сохранена без нарушения эффективности. Однако в этих исследованиях отсутствовала группа сравнения, не получавшая эверолимус [3,7].

Было завершено многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование III фазы (A2309), в ходе которого 833 реципиента трансплантата почки *de novo* были рандомизированы для получения одной из двух схем терапии эверолимусом, отличающихся дозами, в сочетании с циклоспорином в сниженных дозах или стандартной схемы применения микофенолата натрия (MPA) + циклоспорин и получали лечение в течение 12 месяцев. Все пациенты получали индукционную терапию базиликсимабом до трансплантации и на 4‑й день после трансплантации. Стероиды применяли по мере необходимости после трансплантации.

Начальные дозы в двух группах эверолимуса составляли 1,5 мг/сут и 3 мг/сут, вводимые в двух отдельных дозах, которые впоследствии изменялись с 5‑го дня для поддержания целевых концентраций эверолимуса в крови на уровне 3-8 нг/мл и 6-12 нг/мл, соответственно. Доза микофенолата натрия составляла 1,44 г/сут. Дозы циклоспорина были адаптированы для поддержания целевых значений минимальной концентрации в крови, как показано в таблице 6. Фактические измеренные значения концентраций эверолимуса и циклоспорина в крови (C0 и C2) приведены в таблице 4-5.

Несмотря на то, что схема с более высокой дозой эверолимуса была столь же эффективна, как и схема с более низкой дозой, общая безопасность была ниже, поэтому схема с более высокой дозой не рекомендуется.

Рекомендуется схема применения эверолимуса в более низких дозах [3,8].

**Таблица 4-5.** Исследование A2309: Заданные интервалы минимальной концентрации циклоспорина в крови

| **Заданная C0 циклоспорина (нг/мл)** | **Мес. 1** | **Мес. 2-3** | **Мес. 4-5** | **Мес. 6-12** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы эверолимуса | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |
| Группа MPA | 200-300 | 100-250 | 100-250 | 100-250 |

**Таблица 4-6.** Исследование A2309: Измеренные средние концентрации циклоспорина и эверолимуса в крови.

| **Минимальные концентрации**  **(нг/мл)** | **Группы препарата Сертикан**  **(циклоспорин в низкой дозе)** | | | | **MPA**  **(стандартный циклоспорин)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Эверолимус 1,5 мг** | | **Эверолимус 3,0 мг** | | **Майфортик® 1,44 г** | |
| **Циклоспорин** | *Co* | *C2* | *Co* | *C2* | *Co* | *C2* |
| **День 7** | 195 ± 106 | 847 ± 412 | 192 ± 104 | 718 ± 319 | 239 ± 130 | 934 ± 438 |
| **Месяц 1** | 173 ± 84 | 770 ± 364 | 177 ± 99 | 762 ± 378 | 250 ± 119 | 992 ± 482 |
| **Месяц 3** | 122 ± 53 | 580 ± 322 | 123 ± 75 | 548 ± 272 | 182 ± 65 | 821 ± 273 |
| **Месяц 6** | 88 ± 55 | 408 ± 226 | 80 ± 40 | 426 ± 225 | 163 ± 103 | 751 ± 269 |
| **Месяц 9** | 55± 24 | 319 ± 172 | 51 ± 30 | 296 ± 183 | 149 ± 69 | 648 ± 265 |
| **Месяц 12** | 55 ± 38 | 291 ± 155 | 49 ± 27 | 281 ± 198 | 137 ± 55 | 587± 241 |
| **Эверолимус** | (Заданная Co 3-8) | | (Заданная Co 6-12) | | - | |
| День 7 | 4,5 ± 2,3 | | 8,3 ± 4,8 | | - | |
| Месяц 1 | 5,3 ± 2,2 | | 8,6 ± 3,9 | | - | |
| Месяц 3 | 6,0 ± 2,7 | | 8,8 ± 3,6 | | - | |
| Месяц 6 | 5,3 ± 1,9 | | 8,0 ± 3,1 | | - | |
| Месяц 9 | 5,3 ± 1,9 | | 7,7 ± 2,6 | | - | |
| Месяц 12 | 5,3 ± 2,3 | | 7,9 ± 3,5 | | - | |
| **Примечание:**  Числа представляют собой среднее значение ± SD измеренных значений с C0 = минимальной концентрацией, C2 = значением через 2 часа после введения препарата. | | | | | | |

Первичной конечной точкой оценки эффективности была комбинированная переменная неэффективности (подтвержденное биопсией острое отторжение, отторжение трансплантата, смерть или потеря контакта для последующего наблюдения). Результат показан в таблице 4-7 [3,8].

**Таблица 4-7.** Исследование A2309: Совокупные и индивидуальные конечные точки оценки эффективности через 6 и 12 месяцев (частота встречаемости в популяции ITT)

|  | **Эверолимус** **1,5 мг**  **N = 277**  **% (n)** | | **Эверолимус 3,0 мг**  **N=279**  **% (n)** | | **MPA 1,44 г**  **N = 277**  **% (n)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **6 мес.** | **12 мес.** | **6 мес.** | **12 мес.** | **6 мес.** | **12 мес.** |
| **Комбинированная конечная точка** (10 критерий) | **19,1** (53) | **25,3** (70) | **16,8** (47) | **21,5** (60) | **18,8** (52) | **24,2** (67) |
| Различие, % *(Эверолимус* *- MPA)*  95 % ДИ | 0,4 %  (-6,2, 6,9) | 1,1 %  (-6,1, 8,3) | -1,9 %  (-8,3, 4,4) | -2,7 %  (-9,7, 4,3) | -  - | -  - |
| **Отдельные конечные точки** (20 критерии) |  |  |  |  |  |  |
| Леченное BPAR | **10,8** (30) | **16,2** (45) | **10,0** (28) | **13,3** (37) | **13,7** (38) | **17,0** (47) |
| Отторжение трансплантата | **4,0** (11) | **4,3** (12) | **3,9** (11) | **4,7** (13) | **2,9** (8) | **3,2** (9) |
| Смерть | **2,2** (6) | **2,5** (7) | **1,8** (5) | **3,2** (9) | **1,1** (3) | **2,2** (6) |
| Потерян контакт для последующего наблюдения | **3,6** (10) | **4,3** (12) | **2,5** (7) | **2,5** (7) | **1,8** (5) | **3,2** (9) |
| **Комбинированные конечные точки** (20 критерии) |  |  |  |  |  |  |
| Отторжение трансплантата/смерть | **5,8** (16) | **6,5** (18) | **5,7** (16) | **7,5** (21) | **4,0** (11) | **5,4** (15) |
| Отторжение трансплантата/ смерть/ потерян контакт для последующего наблюдения | **9,4** (26) | **10,8** (30) | **8,2** (23) | **10,0** (28) | **5,8** (16) | **8,7** (24) |
| **Примечание:**  мес. = месяцы, 10 = первичный, 20 = вторичный, ДИ = доверительный интервал, предел не меньшей эффективности составил 10 %  Комбинированная конечная точка: подтвержденное биопсией острое отторжение (BPAR), отторжение трансплантата, смерть или утрата контакта для последующего наблюдения (FU). | | | | | | |

#### 4.2.1.2. Трансплантация сердца

В кардиологическом исследовании III фазы (B253) были исследованы эверолимус в дозах 1,5 мг/сут и 3 мг/сут в комбинации со стандартными дозами циклоспорина для получения микроэмульсии и кортикостероидов в сравнении с азатиоприном (AZA) 1-3 мг/кг/сут. Первичной конечной точкой была совокупность случаев острого отторжения степени ≥ 3A по ISHLT, острого отторжения, связанного с нарушением гемодинамики, отторжения трансплантата, смерти пациента или потери контакта для последующего наблюдения через 6, 12 и 24 месяца. Обе дозы препарата Сертикан превосходили AZA через 6, 12 и 24 месяца. Частота подтвержденного биопсией острого отторжения ≥ 3A степени ISHLT на 6‑м месяце составила 27,8 % в группе 1,5 мг/сут, 19 % в группе 3 мг/сут и 41,6 % в группе AZA, соответственно (р = 0,003 для 1,5 мг по сравнению с контролем, < 0,001 для 3 мг по сравнению с контролем).

Согласно данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий в подгруппе исследуемой популяции, обе дозы эверолимуса были статистически значимо эффективнее AZA с точки зрения предупреждения васкулопатии аллотрансплантата (определяемой как увеличение максимальной толщины интимы относительно исходного уровня ≥ 0,5 мм по крайней мере в одном подобранном срезе автоматического устройства протяжки катетера), что является важным фактором риска долгосрочного отторжения трансплантата.

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдалось чаще у пациентов, получавших эверолимус в комбинации с полной дозой циклоспорина для получения микроэмульсии, чем у пациентов, получавших AZA. Эти результаты показали, что эверолимус усиливает нефротоксичность, индуцированную циклоспорином [3,9].

Исследование A2411 представляло собой рандомизированное 12-месячное открытое исследование, в котором сравнивали эверолимус в комбинации со сниженными дозами микроэмульсии циклоспорина и кортикостероидов с микофенолата мофетилом (MMF) и стандартными дозами микроэмульсии циклоспорина и кортикостероидов у пациентов с трансплантацией сердца *de novo*. Применение эверолимуса было начато в дозе 1,5 мг/сут, доза была скорректирована для поддержания целевой концентрации эверолимуса в крови на уровне 3-8 нг/мл. Доза MMF была начата с 1500 мг *2 р/сут*. Дозы микроэмульсии циклоспорина были адаптированы для следующих целевых минимальных концентраций (нг/мл) [3,10]:

**Таблица 4-8.** Целевые минимальные концентрации циклоспорина по месяцам

| **Заданная C0 циклоспорина** | **Мес. 1** | **Мес. 2** | **Мес. 3-4** | **Мес. 5-6** | **Мес. 7-12** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа препарата Сертикан | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |
| Группа MMF | 200-350 | 200-350 | 200-300 | 150-250 | 100-250 |

Фактические измеренные концентрации в крови представлены в таблице 4-9 [3,10].

**Таблица 4-9.** Исследование A2411: Сводная статистика концентраций CsA в крови\* (среднее значение ± SD)

|  | **Группа эверолимуса**  **(N=91)** | **Группа MMF**  **(N=83)** |
| --- | --- | --- |
| **Визит** | **C0** | **C0** |
| **День 4** | 154 ± 71  n=79 | 155 ± 96  n=74 |
| **Мес. 1** | 245 ± 99  n=76 | 308 ± 96  n=71 |
| **Мес. 3** | 199 ± 96  n=70 | 256 ± 73  n=70 |
| **Мес. 6** | 157 ± 61  n=73 | 219 ± 83  n=67 |
| **Мес. 9** | 133 ± 67  n=72 | 187 ± 58  n=64 |
| **Мес. 12** | 110 ± 50  n=68 | 180 ± 55  n=64 |
| **Примечание:**  \* минимальные концентрации в цельной крови (C0) | | |

**Таблица 4-10.** Исследование A2411: Частота встречаемости явлений для оценки эффективности (заболеваемость в популяции ITT) [3,10]

| **Конечная точка оценки эффективности** | **Эверолиму**с **n=92** | **MMF**  **n=84** | **Различие в частоте встречаемости явлений**  **Среднее значение (95 % ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Через 6 месяцев** | | | |
| Подтвержденное биопсией острое отторжение ≥ ISHLT степени 3A | 18 (19,6 %) | 23 (27,4 %) | -7,8 (-20,3, 4,7) |
| Неэффективность в комбинированной конечной точке оценки эффективности\* | 26 (28,3 %) | 31 (36,9 %) | -8,6 (-22,5, 5,2) |
| **Через 12 месяцев** | | | |
| Подтвержденное биопсией острое отторжение ≥ ISHLT степени 3A | 21 (22,8 %) | 25 (29,8 %) | -6,9 (-19,9, 6,1) |
| Неэффективность в комбинированной конечной точке оценки эффективности\* | 30 (32,6 %) | 35 (41,7 %) | -9,1 (-23,3, 5,2) |
| Смерть или отторжение трансплантата / повторная трансплантация | 10 (10,9 %) | 10 (11,9 %) | - |
| **Примечание:**  \* Неэффективность в комбинированной конечной точке оценки эффективности: любое из следующих – острое отторжение степени ≥ 3А, острое отторжение с нарушением гемодинамики, отторжение трансплантата, смерть или утрата контакта для последующего наблюдения | | | |

Исследование A2310 представляет собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором сравнивали две схемы применения циклоспорина в сниженных дозах и микофенолата мофетила (MMF)/циклоспорина в стандартной схеме в течение 24 месяцев. Индукционная терапия проводилась в зависимости от центра (без индукции, базиликсимаб или тимоглобулин). Все пациенты получали кортикостероиды.

Начальные дозы в группах эверолимуса составляли 1,5 мг/сут и 3 мг/сут и были скорректированы с учетом целевых концентраций эверолимуса в крови 3-8 нг/мл и 6‑12 нг/мл, соответственно. Доза MMF составляла 3 г/сутки. Дозы циклоспорина были направлены на достижение той же концентрации в крови, что и в исследовании A2411. Концентрации эверолимуса и циклоспорина в крови приведены в таблице 4-11.

Набор в экспериментальную группу эверолимусав более высоких дозах был преждевременно прекращен из-за увеличения частоты летальных исходов в результате инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний в течение первых 90 дней после рандомизации [3,11].

**Таблица 4-11.** Исследование A2310: Измеренные средние концентрации циклоспорина (CsA) и эверолимуса в крови

| **Интервал между визитами** | **Сертикан 1,5 мг/CsA в сниженной дозе**  **N=279** | | **MMF 3 г/CsA в стандартной дозе**  **N = 268** |
| --- | --- | --- | --- |
|  | эверолимус (C0 нг/мл) | циклоспорин (C0 нг/мл) | |
| День 4 | 5,7 (4,6) | 153 (103) | 151 (101) |
| Месяц 1 | 5,2 (2,4) | 247 (91) | 269 (99) |
| Месяц 3 | 5,4 (2,6) | 209 (86) | 245 (90) |
| Месяц 6 | 5,7 (2,3) | 151 (76) | 202 (72) |
| Месяц 9 | 5,5 (2,2) | 117 (77) | 176 (64) |
| Месяц 12 | 5,4 (2,0) | 102 (48) | 167 (66) |
| **Примечание:**  Числа представляют собой среднее значение (стандартное отклонение) измеренных значений C0=минимальная концентрация | | | |

Исход со стороны эффективности через 12 месяцев показан в таблице 14-12 [3,11].

**Таблица 4-12** Исследование A2310: Частота встречаемости конечных точек оценки эффективности по группам лечения (популяция ITT – анализ на 12‑м месяце)

| **Параметр** | **Эверолимус1,5 мг**  **N=279** | **MMF**  **N = 271** |
| --- | --- | --- |
| Конечные точки оценки эффективности | n (%) | n (%) |
| Первичная: неэффективность в комбинированной конечной точке оценки эффективности | 99 (35,1) | 91 (33,6) |
| - AR, связанное с HDC | 11 (3,9) | 7 (2,6) |
| - BPAR степени ≥ 3A по ISHLT | 63 (22,3) | 67 (24,7) |
| - Смерть | 22 (7,8) | 13 (4,8) |
| - Отторжение трансплантата / повторная трансплантация | 4 (1,4) | 5 (1,8) |
| - Потерян контакт для последующего наблюдения | 9 (3,2) | 10 (3,7) |
| **Примечание:**  Совокупная неэффективность: подтвержденные биопсией эпизоды острого отторжения (BPAR) степени ≥ 3A по ISHLT, острого отторжения (AR), связанного с нарушением гемодинамики (HDC), отторжения трансплантата/повторной трансплантацией, смертью или утратой контакта для последующего наблюдения. | | |

Более высокий уровень летальности в группе эверолимуса по сравнению с группой MMF был главным образом обусловлен увеличением частоты летальных исходов в результате инфекции в первые три месяца среди пациентов в группе эверолимуса, получавших индукционную терапию тимоглобулином. Дисбаланс летальных исходов в подгруппе тимоглобулина был особенно очевиден среди пациентов, госпитализированных до трансплантации и подключенных к левожелудочковому аппарату вспомогательного кровообращения.

Функция почек в исследовании A2310, оцененная по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD, была на 5,5 мл/мин/1,73 м2 (97,5 % ДИ -10,9, -0,2) ниже в группе эверолимуса в дозе 1,5 мг на 12‑м месяце.

Это различие в основном наблюдалось в центрах, где средние концентрации циклоспорина были одинаковыми на протяжении всего периода исследования у пациентов, получавших эверолимус, и у пациентов, рандомизированных в контрольную группу. Это наблюдение подчеркивает важность снижения концентрации циклоспорина в сочетании с эверолимусом, как указано в таблице 4-13 [3,11].

**Таблица 4-13.** Целевые минимальные концентрации циклоспорина по месяцам

| **Заданная C0 циклоспорина** | **Мес. 1** | **Мес. 2** | **Мес. 3-4** | **Мес. 5-6** | **Мес. 7-12** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа эверолимуса | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |
| Группа MMF | 200-350 | 200-350 | 200-300 | 150-250 | 100-250 |

#### 4.2.1.3. Трансплантация печени

В исследовании III фазы по трансплантации печени взрослым (H2304) пациентам вводили такролимус с пониженной экспозицией и эверолимус1,0 мг два раза в сутки, первую дозу эверолимусавводили через 4 недели после трансплантации и сравнивали со стандартной экспозицией такролимуса. Доза эверолимуса была скорректирована для поддержания целевых концентраций эверолимуса в крови в пределах 3-8 нг/мл для группы, получавшей эверолимуса + такролимус в сниженной дозе. Впоследствии дозы такролимуса были скорректированы для достижения целевых минимальных концентраций в пределах 3-5 нг/мл в течение 12 месяцев в группе, получавшей такролимус в сниженной дозе + эверолимус.

Лишь 2,6 % участников исследования H2304 были негроидной расы, поэтому данное исследование содержит лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности в этой популяции.

В целом, в 12-месячном анализе частота достижения комбинированной конечной точки (tBPAR, отторжение трансплантата или смерть) была ниже в группе, получавшей эверолимус + такролимус в сниженной дозе (6,7 %), чем в контрольной группе, получавшей такролимус (9,7 %), и через 24 месяца результаты были стабильными (см. таблицу 4-14).

Результаты отдельных компонентов комбинированной конечной точки отражены в таблице 4-15 [3,12].

**Таблица 4-14.** Исследование H2304: Сравнение частоты встречаемости по методу Каплана-Мейера между группами лечения по первичным конечным точкам оценки эффективности (популяция ITT – анализ на 12‑м и 24‑м месяце).

| **Статистический показатель** | **EVR+TAC в сниженной дозе N=245** | | **Контроль TAC**  **N = 243** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **12 месяцев** | **24 месяца** | **12 месяцев** | **24 месяца** |
| Количество случаев неэффективности в комбинированной конечной точке оценки эффективности (tBPAR, отторжение трансплантата или смерть) с момента рандомизации до 24/12‑го месяца | 16 | 24 | 23 | 29 |
| Оценка частоты случаев неэффективности в комбинированной конечной точке оценки эффективности (tBPAR\*, отторжение трансплантата или смерть) на 24/12‑м месяце | 6,7 % | 10,3 % | 9,7 % | 12,5 % |
| Различия в оценках по методу КМ (в сравнении с контролем) | -3,0 % | 2,2 % |  |  |
| 97,5 % ДИ для различия | (-8,7 %, 2,6 %) | (-8,8 %, 4,4 %) |  |  |
| Значение p Z-критерия (EVR+TAC в сниженной дозе - Контроль = 0)  (анализ различий не проводили) | 0,230 | 0,452 |  |  |
| Значение p\* Z-критерия (EVR+TAC в сниженной дозе - Контроль ≥ 0,12)  (анализ не меньшей эффективности) | < 0,001 | < 0,001 |  |  |
| **Примечание:**  \*tBPAR = леченое подтвержденное биопсией острое отторжение | | | | |

**Таблица 4-15.** Исследование H2304: Сравнение частоты встречаемости между группами лечения по вторичным конечным точкам оценки эффективности (популяция ITT – анализ на 12‑м и 24‑м месяце).

| **Конечные точки оценки эффективности** | **EVR/TAC в сниженной дозе**  **N=245**  **n (%)** | **Контроль TAC**  **N = 243**  **n (%)** | **Различие в рисках (95 % ДИ)** | **Значение р\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Отторжение трансплантата |  |  |  |  |
| 12 месяцев | 6 (2,4) | 3 (1,2) | 1,2 (-7,8, 10,2) | 0,5038 |
| 24 месяца | 9 (3,9) | 7 (3,2) | 0,8 %  (-3,2, 4,7) | 0,661 |
| Смерть |  |  |  |  |
| 12 месяцев | 9 (3,7) | 6 (2,5) | 1,2 (-7,8, 10,1) | 0,6015 |
| 24 месяца | 12 (5,2) | 10 (4,4) | 0,8 %  (-3,7, 5,2) | 0,701 |
| BPAR1 |  |  |  |  |
| 12 месяцев | 10 (4,1) | 26 (10,7) | -6,6  (-11,2, -2,0) | 0,0052 |
| 24 месяца | 14 (6,1) | 30 (13,3) | -7,2 %  (-13,5, -0,9) | 0,010 |
| tBPAR2 |  |  |  |  |
| 12 месяцев | 7 (2,9) | 17 (7,0) | -4,1 (-8,0, -0,3) | 0,0345 |
| 24 месяца | 11 (4,8) | 18 (7,7) | -2,9 %  (-7,9, 2,2) | 0,203 |
| **Примечание:**  1. BPAR = подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата;  2. tBPAR = леченое подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата  \*Все значения p приведены для двустороннего анализа и были сопоставлены с уровнем значимости 0,05 | | | | |

#### 4.2.1.4. Дети, перенесшие трансплантацию почки или печени

У детей, перенесших трансплантацию почки и печени, эверолимус применять не следует. Европейское агентство лекарственных средств отменило обязательство о предоставлении результатов исследований с участием детей с трансплантацией сердца.

У детей, получивших аллотрансплантат почки (возраст 1-18 лет; n=106), эффективность и безопасность эверолимуса оценивали в ходе 12-месячного исследования с дополнительным периодом последующего наблюдения в течение 24 месяцев. В этом многоцентровом рандомизированном открытом исследовании с двумя параллельными группами (1:1) оценивали применение эверолимуса в комбинации с такролимусом в сниженной дозе и отменой кортикостероидов через 6 месяцев после трансплантации по сравнению с микофенолата мофетилом в сочетании с такролимусом в стандартной дозе. Через 12 месяцев эффективность эверолимуса при сниженной дозе такролимуса и отмене стероидов была сопоставима с таковой микофенолата мофетила при применении такролимуса в стандартной дозе [9,6 % (5/52) в сравнении с 5,6 % (3/54)] при оценке первичной комбинированной конечной точки неэффективности (CEF) BPAR, отторжения трансплантата и смерти. Все события были BPAR; случаи отторжения трансплантата и смерти отсутствовали. Через 36 месяцев наблюдения конечная точка CEF была одинаковой в обеих группах лечения, в то время как леченный BPAR наблюдалось у пяти пациентов в каждой группе. Отторжение трансплантата было зарегистрировано у одного пациента (2,1 %) в группе, получавшей эверолимус с такролимусом в сниженной дозе, по сравнению с двумя пациентами (3,8 %) в группе, получавшей микофенолата мофетил с такролимусом в стандартной дозе. В течение периода исследования случаев смерти не зарегистрировано. Экстраполяция данных по трансплантации почки у взрослых пациентов на данные педиатрического исследования эверолимусаи литературу показала, что комбинированная конечная точка оценки эффективности была ниже, чем у взрослых. Функция почек, рассчитанная по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), была сопоставима в обеих исследуемых группах.

В общей сложности у 35 % (18/52) пациентов в группе эверолимуса и 17 % (9/54) в контрольной группе исследуемая терапия была отменена из-за развития НЯ/инфекций. Большинство НЯ/инфекций, приводящих к досрочному прекращению приема исследуемого препарата, были единичными случаями и регистрировались не более, чем у одного пациента. В группе, получавшей эверолимус с пониженной дозой такролимуса, у двух пациентов было зарегистрировано посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, у одного пациента - печеночно-клеточный рак.

У детей-реципиентов трансплантата печени (возраст от 1 месяца до 18 лет; n=56), получавших полноразмерный аллотрансплантат печени либо технически модифицированный аллотрансплантат печени от умершего или живого донора, в 24-месячном многоцентровом исследовании с одной группой оценивали эверолимуссо сниженной дозой такролимуса или циклоспорина. Неэффективность определялась как комбинированная конечная точка (tBPAR, отторжение трансплантата или смерть через 12 месяцев). Из 56 пациентов два пациента достигли первичной комбинированной конечной точки неэффективности или любого из ее компонентов. За 24 месяца лечения не было зарегистрировано случаев смерти или отторжения трансплантата. Улучшение функции почек, измеряемое по увеличению средней расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с момента рандомизации до 12 месяцев, составило 6,3 мл/мин/1,73 м2. Улучшение функции почек также наблюдалось через 24 месяца с увеличением средней рСКФ относительно исходного уровня в 4,5 мл/мин/1,73 м2.

У детей, получавших трансплантат печени, отрицательного влияния на рост или половое созревание не наблюдалось. Однако в результате анализа безопасности у детей-реципиентов трансплантата печени по сравнению со взрослыми и опубликованной литературы были выявлены три основные проблемы безопасности: высокие показатели досрочного прекращения применения исследуемого препарата, серьезные инфекции, приводящие к госпитализации, и PTLD. Показатели заболеваемости PTLD в возрастной группе от 2 до < 18 лет и особенно у детей в возрасте до 2 лет с отсутствием EBV, были выше по сравнению со взрослыми и опубликованной литературой. Исходя из данных по безопасности, соотношение «польза-риск» не свидетельствует в пользу применения препарата [3].

**4.2.2****. Клиническая безопасность**

#### 4.2.2.1. Группоспецифические эффекты

Киназа mTOR (механистическая мишень рапамицина, так же известная, как мишень рапамицина у млекопитающих) играет центральную роль в регуляции клеточного роста и метаболизма в ответ на внутри- и внеклеточные стимулы и факторы роста. Важность mTOR способствовала разработке молекул, которые ингибируют передачу сигналов mTOR - рапалоги 1го поколения (сиролимус, темсиролимус, эверолимус и дефоролимус), которые образуют комплекс с FK506-связывающим белком 12 (FK-BP12) для ингибирования комплекса mTOR. Несмотря на фармакологические усилия по разработке препаратов с улучшенным профилем безопасности, эти побочные эффекты в значительном количестве случаев непредсказуемы и зачастую могут препятствовать эффективности терапии.

Сиролимус применяется уже более двадцати лет, и большинство опубликованных данных о безопасности и побочных эффектах, связаны с применением этого препарата. Эверолимус и темсиролимус, обладают рядом специфических побочных эффектов сиролимуса – группоспецифические эффекты. Они включают различные метаболические, гематологические, респираторные, почечные и дерматологические НЯ. В совокупности, изучение токсичности в этой группе препаратов показало, что побочные эффекты, связанные с рапалогами, не обязательно вызваны ингибированием mTOR. Существуют неспецифические НЯ связанные с иммуносупрессией, например, инфекции.

Подавляющее большинство почечных НЯ, связанных с ингибиторами mTOR, описаны исследованиях трансплантации паренхиматозных органов с применением сиролимуса и эверолимуса. В то время как доклинические исследования не продемонстрировали каких-либо нефротоксических НЯ, в клинических исследованиях данные НЯ выступали лимитирующим фактором. Сиролимус оказывал значительной влияние на функцию почек, что могло привести к отторжению трансплантата, эверолимус не влиял на риск отторжения трансплантата. Причины этой разницы между сиролимусом и эверолимусом не известны, вероятно влияние оказывает разница в дозировках препаратов.

Сиролимус, эверолимус и темсиролимус могут вызыват протеинурию *de novo* или усугубить ранее существовавшую протеинурию.

Механизм, с помощью которого ингибиторы mTOR могут повлиять на проницаемость клубочков, неизвестен, но экспериментальные данные показали, что делеция mTORC1 у мышей вызывала протеинурию и прогрессирующий гломерулосклероз; другой потенциальный механизм может связаны с ингибированием сигнального пути VEGF.

Терапия ингибиторами mTOR может способствовать миелосупрессии дозозависимым образом. Большинство связанных с этими препаратами гематологических НЯ были умеренной степени тяжести. Высокая скорость размножения кроветворных клеток делает костный мозг исключительно чувствительная мишенью для антипролиферативных свойств ингибиторов mTOR. Нейтропения, тромбоцитопения и анемия часто наблюдались у пациентов, получающих терапию ингибиторами mTOR.

Анемия, вызванная сиролимусом, связана с системным воспалительным синдромом, характеризующимся повышением уровня фибриногена и СРБ в ответ на повышение уровня IL-6 и TNF-a, тогда как уровни IL-10 в сыворотке крови остается неизменным. Это свидетельствует о нарушении IL-10 -зависимой воспалительной ауторегуляции.

Среди дерматологических НЯ, связанных с применением ингибиторов mTOR, можно выделить акнеподобные высыпания, фолликулит, эритродермию, стоматит. Эти НЯ могут вызвать серьезные социальные или личностные нарушения, что может привести к прекращению терапии ингибиторами mTOR. Не всегда прослеживается связь тяжести дерматологических НЯ с дозой ингибиторов mTOR. Стоматит является проявлением прямого токсического действия препаратов группы ингибиторов mTOR на слизистую оболочку полоти рта и обычно разрешается после отмены препарата.

Ингибиторы mTOR могут вызывать генерализованные отеки, связанные, в большинстве случаев, с протеинурией, но также могут быть проявлениями прямого токсического действия ингибирования mTOR. Их механизм неизвестен.

Интерстициальный пневмонит является групповым побочным эффектом рапалогов, хотя наибольшее число случаев было описано при применении сиролимуса, их так же можно наблюдать и при применении эверолимуса. Тяжесть пневмонита, по-видимому, зависит от дозы и обычно регрессирует после прекращения терапии ингибиторами mTOR, что необходимо сделать, как только подозревается диагноз. Интерстициальный пневмонит может не иметь каких-либо клинических проявлений. Риски развития интерстициального пневмонита, связанного с терапией ингибиторами mTOR, включают позднее переключение на ингибиторы mTOR, возраст, основное заболевание, почечную недостаточность, сопутствующее иммуносупрессивное лечение и уровни ингибиторов mTOR в сыворотке. Патофизиология mTOR-индуцированного пневмонита неизвестна, но она может быть связана с реакцией гиперчувствительности, но факт, что симптомы регрессируют при снижении дозы, свидетельствует о прямом токсическом эффекте.

Гипергликемия и дислипидемия часто встречаются у пациентов, получающих ингибиторы mTOR. Рапалоги повышают уровень ЛПВП, ЛПНП, холестерина и триглицеридов примерно у 40-75% пациентов. Дислипидемия, вызванная ингибиторами mTOR, представляет собой критическую клиническую проблему, поскольку ежегодный риск сердечно-сосудистых событий почти в 50 раз выше для пациентов с трансплантацией почки, чем для населения в целом, и на эти события приходится более одной трети всех смертей. Сиролимус заметно индуцирует гипертриглицеридемию, а его одновременное применение в сочетании с ингибитором кальциневрина увеличивает гиперхолестеринемию. Большинство лабораторных отклонений липидограммы являются легкими. Эти нарушения являются следствием ингибирования mTOR, снижающего катаболизм циркулирующих липопротеинов за счет ингибирования активности липаз.

Рапалоги вызывают гипергликемию у 50% пациентов, а у пациентов с исходно повышенным уровнем глюкозы частота гипергликемии выше. Лечение включает модификацию диеты, физические упражнения, пероральные препараты и инсулин. Патофизиология mTOR-индуцированного диабета сложна и до конца не изучена. mTOR участвует в передаче сигналов инсулина через ингибирование пути PI3K/AKT.

Уровни фосфатов часто снижаются во время терапии ингибиторами mTOR. Симптомы гипофосфатемии - утомляемость и мышечную слабость, неспецифичны и редко бывают тяжелыми. Точный механизм развития этого НЯ неизвестен. Необходимо регулярно измерять уровень фосфатов у пациентов, получающих ингибиоры mTOR.

Тестикулярная недостаточность, связанная с ингибированием mTOR, опосредована прекращением пролиферации сперматогониальных клеток путем блокирования пути PI3K/AKT. Полное восстановление сперматогенеза может занять длительное время. Таким образом, пациенты мужского пола должны быть проинформированы о возможности криоконсервации спермы перед началом терапии ингибиторами mTOR.

Раневые осложнения и лимфоцеле обычно появляются в течение первых нескольких месяцев после трансплантации. Литературные данные показали, что пациенты с трансплантацией почек, сердца и печени, получавшие ингибиторы mTOR, сообщали о большем количестве раневых осложнений и большем количестве лимфоцеле. Замедленное заживление послеоперационной раны с повышенной частотой бактериальных инфекций и грыж связывают с ингибированием роста фибробластов и других цитокинов, связанных с ингибированием mTOR. Лимфоцеле являются следствием утечки жидкости из поврежденных сосудистых эндотелиальных барьеров, но механизм, с помощью которого ингибиторы mTOR способствует этому состоянию, неизвестен [13].

#### 4.2.2.2. Препарат-специфичные эффекты

Оценка профиля безопасности и переносимости эверолимуса основана на данных, полученных у здоровых добровольцев, пациентов с доброкачественными опухолями (субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) и ангиолипома почки), у пациентов с злокачественными опухолями (почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли, рак молочной железы) и у реципиентов трансплантатов почки, сердца и печени, участвовавших в клинических исследованиях по оценке эффективности/безопасности эверолимуса.

Частота нежелательных реакций, перечисленных ниже, получена на основе анализа случаев развития нежелательных явлений в течение 12 месяцев, о которых сообщалось в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях эверолимуса в комбинации с ингибиторами кальциневрина (ИКН) и кортикостероидами у взрослых реципиентов трансплантата. Все испытания, кроме двух (с трансплантацией почки), включали группы стандартной терапии, не содержащие эверолимус, на основе ингибиторов кальциневрина. Эверолимус в комбинации с циклоспорином изучался в пяти исследованиях у реципиентов почечного трансплантата с общим числом пациентов 2497 (включая два исследования без контрольной группы, не получавшей эверолимус), и в трех исследованиях с участием реципиентов трансплантированного сердца с общим числом пациентов 1531. Эверолимус в комбинации с такролимусом изучали в одном исследовании, включавшем 719 реципиентов печени [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Наиболее частыми НЯ являются: инфекции, анемия, гиперлипидемия, вновь выявленный сахарный диабет, бессонница, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, запор, тошнота, периферические отеки, нарушение восстановления тканей (включая плевральный и перикардиальный выпот).

Возникновение нежелательных явлений может зависеть от режима иммуносупрессии (степени и продолжительности воздействия иммуносупрессантов). В исследованиях комбинации эверолимуса с циклоспорином, повышенный уровень креатинина в сыворотке чаще наблюдался у пациентов, получавших эверолимус в комбинации с полной дозой циклоспорина в виде микроэмульсии, чем у пациентов контрольной группы. Общая частота нежелательных явлений была ниже при применении уменьшенных доз циклоспорина в виде микроэмульсии.

Профиль безопасности эверолимуса, назначаемого с циклоспорином в уменьшенной дозе, был аналогичен профилю, описанному в 3 опорных исследованиях, в которых назначали циклоспорин в полной дозе, за исключением того, что повышение уровня креатинина в сыворотке наблюдалось реже, а средние и медианные значения креатинина в сыворотке были ниже, чем в исследования фазы III [3].

**Трансплантация почки**

Изменения функции почек в исследовании А2309, рассчитанные по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, приведены в таблице 4-16.

Протеинурию оценивали на плановых визитах с помощью точечного анализа соотношения белок/креатинин в моче (см. таблицу 4-17). Было показано влияние концентрации, связывающее уровни протеинурии с минимальными концентрациями эверолимуса, особенно при значениях Cmin выше 8 нг/мл.

Нежелательные явления, о которых сообщалось чаще при рекомендуемой схеме с более низкой дозой эверолимуса, чем в контрольной группе MPA, были включены в таблицу 4. Сообщалось о более низкой частоте вирусных инфекций у пациентов, получавших эверолимус, что было обусловлено, главным образом, более низкой частотой развития инфекции ЦМВ (0,7 % и 5,95 %) и вирусной инфекции ВК (1,5 % и 4,8 %) [3].

**Таблица 4-16.** Исследование A2309: Функция почек (MDRD-рассчитанная СКФ) через 12 месяцев (популяция ITT)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Эверолимус1,5 мг**  **N = 277** | **Эверолимус 3,0 мг**  **N=279** | **MPA 1,44 г**  **N = 277** |
| Средняя СКФ за 12 месяцев (мл/мин/1,73 м2) | 54,6 | 51,3 | 52,2 |
| Разница в среднем значении (эверолимус - MPA)  95 % ДИ | 2,37  (-1,7, 6,4) | -0,89  (-5,0, 3,2) | -  - |
| **Примечание:**  Подстановка отсутствующего значения СКФ за 12 месяцев: отторжение трансплантата = 0; смерть или потеря контакта для последующего наблюдения за функцией почек = LOCF1 (перенос данных последнего наблюдения вперед, подход 1: окончание лечения (до 12‑го месяца)).  MDRD: модификация диеты при болезни почек | | | |

**Таблица 4-17.** Исследование A2309: Соотношение белка/креатинина в моче.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Период** | **Терапия** | **Категория протеинурии (мг/ммоль)** | | | |
| **норма, %(n)**  **(< 3,39)** | **легкая, %(n)**  **(3,39-< 33,9)** | **субнефротическая, %(n)**  **(33,9-< 339)** | **нефротическая, %(n)**  **(> 339)** |
| **Месяц 12**  **(TED)** | Эверолимус 1,5 мг | **0,4** (1) | **64,2** (174) | **32,5** (88) | **3,0** (8) |
| Эверолимус 3 мг | **0,7** (2) | **59,2** (164) | **33,9** (94) | **5,8** (16) |
| MPA 1,44 г | **1,8** (5) | **73,1**(198) | **20,7** (56) | **4,1** (11) |
| **Примечание:**  1 мг/ммоль = 8,84 мг/г  TED: Конечная точка лечения (значение на 12‑м месяце или последнее наблюдение, перенесенное вперед) | | | | | |

**Трансплантация сердца**

Изменения в функции почек по данным исследования А2411 показаны в таблице 4-18.

**Таблица 4-18.** Исследование A2411: Изменения клиренса креатинина во время исследования (пациенты с парными значениями)

| **Период** | **Терапия** | **Расчетный клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта)\*, мл/мин** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исходный показатель**  **Среднее (± SD)** | **Значение во временной точке**  **Среднее (± SD)** | **Различие между группами**  **Среднее значение**  **(95 % ДИ)** |
| Месяц 1 | Сертикан (n = 87) | 73,8 (± 27,8) | 68,5 (± 31,5) | -7,3  (-18,1, 3,4) |
| MMF (n=78) | 77,4 (± 32,6) | 79,4 (± 36,0) |
| Месяц 6 | Сертикан (n = 83) | 74,4 (± 28,2) | 65,4 (± 24,7) | -5,0  (-13,6, 2,9) |
| MMF (n=72) | 76,0 (± 31,8) | 72,4 (± 26,4) |
| Месяц 12 | Сертикан (n = 71) | 74,8 (± 28,3) | 68,7 (± 27,7) | -1,8  (-11,2, 7,5) |
| MMF (n=71) | 76,2 (± 32,1) | 71,9 (± 30,0) |
| **Примечание:**  \* включая пациентов со значением как исходно, так и на визите | | | | |

Функция почек в исследовании A2310, оцененная по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD, была на 5,5 мл/мин/1,73 м2 (97,5 % ДИ -10,9, -0,2) ниже в группе эверолимуса в дозе 1,5 мг на 12‑м месяце.

Это различие в основном наблюдалось в центрах, где средние концентрации циклоспорина были одинаковыми на протяжении всего периода исследования у пациентов, получавших Сертикан, и у пациентов, рандомизированных в контрольную группу. Это наблюдение подчеркивает важность снижения концентрации циклоспорина в сочетании с эверолимусом, как указано в таблице 4-19 [3].

**Таблица 4-19.** Целевые минимальные концентрации циклоспорина по месяцам.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Заданная C0 циклоспорина** | **Мес. 1** | **Мес. 2** | **Мес. 3-4** | **Мес. 5-6** | **Мес. 7-12** |
| Группа эверолимуса | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |
| Группа MMF | 200-350 | 200-350 | 200-300 | 150-250 | 100-250 |

Кроме того, разница была в основном обусловлена различием, возникшим в течение первого месяца после трансплантации, когда пациенты все еще имели нестабильную гемодинамику, что может затруднять анализ функции почек. Впоследствии снижение средней СКФ с 1‑го по 12‑й месяц было значительно меньше в группе эверолимуса, чем в контрольной группе (-6,4 против -13,7 мл/мин, р=0,002).

Протеинурия, определяемая по белку в моче: уровень креатинина, измеренный в разовых порциях мочи, как правило, был выше у пациентов, получавших эверолимус. Субнефротические показатели наблюдались у 22 % пациентов, получавших эверолимус, по сравнению с 8,6 % пациентов в группе MMF. Также сообщалось о нефротических уровнях (0,8 %), которые наблюдались у 2 пациентов в каждой группе лечения.

Нежелательные реакции в группе эверолимуса 1,5 мг в исследовании А2310 согласуются с нежелательными реакциями, представленными в таблице 4-21 (раздел 4.3.2.3). Сообщалось о более низкой частоте вирусных инфекций у пациентов, получавших эверолимус, что главным образом было обусловлено более низкой частотой случаев инфекции ЦМВ по сравнению с группой MMF (7,2 % в сравнении с 19,4 %) [3].

**Трансплантация печени**

Сравнение между группами лечения в исследовании H2304 с точки зрения изменения рСКФ (MDRD4) [мл/мин/1,73 м2] с момента рандомизации (30‑й день) до 12‑го и 24‑го месяцев показало более высокую функцию почек в группе эверолимуса + такролимус в сниженной дозе (см. таблицу 4-20) [3].

**Таблица 4-20.** Исследование H2304: Сравнение рСКФ (MDRD 4) на 12‑м месяце между группами лечения (популяция ITT – анализ на 12‑м и 24‑м месяце).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Отличие от контроля** | | | | | | |
| **Лечение** | **N** | **Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (SE)** | **Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов (SE)** | **97,5 % ДИ** | **Значение p (1)** | **Значение p (2)** |
| EVR+TAC в сниженной дозе |  |  |  |  |  |  |
| 12 месяцев | 244 | -2,23 (1,54) | 8,50 (2,12) | (3,74, 13,27) | < 0,001 | < 0,001 |
| 24 месяца | 245 | -7,94 (1,53) | 6,66 (2,12) | (1,9, 11,42) | < 0,0001 | 0,0018 |
| Контроль TAC |  |  |  | | | |
| 12 месяцев | 243 | -10,73 (1,54) |  | | | |
| 24 месяца | 243 | -14,60 (1,54) |  | | | |
| **Примечание:**  Средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов, доверительные интервалы 97,5 % и значения p взяты из модели ANCOVA, в которой лечение и статус ВГС использовали в качестве факторов, а исходную рСКФ в качестве ковариаты.  Значение p (1): Анализ не меньшей эффективности с границей не меньшей эффективности = -6 мл/мин/1,73 м2 при одностороннем уровне значимости 0,0125.  Значение p (2): Анализ не меньшей эффективности при двухсторонних уровнях значимости 0,025. | | | | | | |

#### 4.2.2.3. Нежелательные явления

**Взрослые**

В Таблице 4-21 приведены побочные реакции, которые, возможно или вероятно, связаны с эверолимусом и наблюдались в клинических испытаниях фазы III. Если не указано иное, эти НЯ ранжированы по частоте в исследованиях III фазы, сравнивающих пациентов, получавших эверолимус, с пациентами, не получавшими его, или по частоте в случае, если событие является известной нежелательной реакцией на препарат сравнения в исследования трансплантации почек и сердца. Если не указано иное, профиль побочных реакций относительно одинаков для всех показаний к трансплантации. Он составлен в соответствии со стандартными классами органов.

Побочные реакции перечислены в соответствии с их частотой, которая определяется как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000) [3].

**Таблица 4-21.** Нежелательные явления, возможно или вероятно связанные с эверолимусом.

| **Органы/системы** | **Частота** | **Нежелательные явления** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции | Очень часто | Вирусные, бактериальные, грибковые инфекции верхних дыхтельных путей, нижних дыхательных путей, легких (включая пневмонию)1, мочевыделительной системы2 |
| Часто | Сепсис, раневые инфекции |
| Доброкачественные, злокачественные, неспецифицированные новообразования | Часто | Злокачественные или неспецифицированные образования кожи |
| Не часто | Лимфомы, пост-трансплантационные лимфопролиферативные заболевания |
| Нарушения кроветворной и лимфатической системы | Очень часто | Лейкопения, анемия/эритропения, тромбоцитопения1 |
| Часто | Панцитопения, тромботическая микроангиопатия (включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром) |
| Нарушения эндокринной системы | Не часто | Мужской гипогонадизм (снижение тестостерона, повышение ФСГ и ЛГ) |
| Расстройства метаболизма и питания | Очень часто | Гиперлипидемия (холестерин и триглицериды), вновь выявленный сахарный диабет, гипокалиемия |
| Психиатрические расстройства | Очень часто | Бессонница, тревожность |
| Расстройства нервной системы | Очень часто | Головная боль |
| Болезни сердца | Очень часто | Перикардиальный выпот3 |
| Часто | Тахикардия |
| Сосудистые расстройства | Очень часто | Гипертензия, венозные тромбоэмболические события |
| Часто | Лимфоцеле4, носовое кровотечение, тромбоз трансплантата почки |
| Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства | Очень часто | Плевральный выпот1, кашель1, одышка1 |
| Не часто | Интерстициальные болезни легких5 |
| Расстройства органов пищеварения | Очень часто | Боль в животе, диарея, тошнота, рвота |
| Часто | Панкреатит, стоматит/изъязвление слизистой оболочки полости рта, орофарингеальная боль |
| Поражения гепатобилиарной система | Не часто | Неинфекционный гепатит, желтуха |
| Поражения кожи и подкожной ткани | Часто | Ангионевротический отек6, акне, сыпь |
| Поражения мышечно-скелетной и соединительной ткани | Часто | Миалгия, артралгия |
| Поражения почек и мочевыводящей системы | Часто | Протеинурия2, тубулярный некроз почки7 |
| Поражения репродуктивной системы и молочных желез | Часто | Эректильная дисфункция, нарушения менструального цикла (включая аменорею и менорагнию) |
| Не часто | Кисты яичников |
| Общие заболевания и осложнения в месте введения | Очень часто | Периферические отеки, боль, нарушения заживления ран, лихорадка |
| Часто | Послеоперационные грыжи |
| Лабораторные отклонения | Часто | Отклонения концентрации печеночных ферментов8 |
| **Примечание:**  1 часто при трансплантации почек и печени  2 часто при трансплантации сердца и печени  3 при трансплантации сердца  4 при трансплантации почек и сердца  5 также включены случаи ИЗЛ, вызванные связанными событиями, например, инфекциями. Приведенная здесь категория частоты получена на основе медицинского обзора известных случаев.  6 преимущественно у пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ  7 при пересадке почки  8 γ-ГТ, АСТ, АЛТ | | |

Поскольку доклинические токсикологические исследования показали, что эверолимус может снижать сперматогенез, мужское бесплодие следует рассматривать как потенциальный риск длительной терапии эверолимусом. Имеются литературные сообщения об обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших ингибиторы mTOR.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых 3256 пациентов, получавших эверолимус в комбинации с другими иммунодепрессантами, находились под наблюдением в течение как минимум 1 года, в общей сложности у 3,1% развились злокачественные новообразования, у 1,0% — злокачественные новообразования кожи и у 0,60% — лимфомы или лимфопролиферативные заболевания.

Случаи интерстициального заболевания легких, предполагающие внутрипаренхиматозное воспаление легких (пневмонит) и/или фиброз неинфекционной этиологии, в том числе с летальным исходом, наблюдались у пациентов, получавших рапамицин и его производные, включая эверолимус. В большинстве случаев состояние разрешается после отмены эверолимуса и/или добавление глюкокортикоидов. Однако были и смертельные случаи [3].

**Дети**

Информация о безопасности у детей и подростков основана на данных наблюдения в исследовании длительностью 36 месяцев у пациентов с почечной трансплантацией и в исследовании длительностью 24 месяца у детей с трансплантацией печени (см. раздел 4.2.1.4) [3]

У детей, получивших аллотрансплантат почки (возраст 1-18 лет; n=106), эффективность и безопасность эверолимуса оценивали в ходе 12-месячного исследования с дополнительным периодом последующего наблюдения в течение 24 месяцев. В этом многоцентровом рандомизированном открытом исследовании с двумя параллельными группами (1:1) оценивали применение эверолимуса в комбинации с такролимусом в сниженной дозе и отменой кортикостероидов через 6 месяцев после трансплантации по сравнению с микофенолата мофетилом в сочетании с такролимусом в стандартной дозе.

В общей сложности у 35 % (18/52) пациентов в группе препарата эверолимуса и у 17 % (9/54) в контрольной группе исследуемая терапия была отменена из-за развития НЯ/инфекций. В группе, получавшей эверолимус с пониженной дозой такролимуса, у двух пациентов было зарегистрировано посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, у одного пациента - печеночно-клеточный рак.

У детей-реципиентов трансплантата печени (возраст от 1 месяца до 18 лет; n=56), получавших полноразмерный аллотрансплантат печени либо технически модифицированный аллотрансплантат печени от умершего или живого донора, в 24-месячном многоцентровом исследовании с одной группой оценивали эффективность и безопасность эверолимуса со сниженной дозой такролимуса или циклоспорина. Улучшение функции почек, измеряемое по увеличению средней расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с момента рандомизации до 12 месяцев, составило 6,3 мл/мин/1,73 м2. Улучшение функции почек также наблюдалось через 24 месяца с увеличением средней рСКФ относительно исходного уровня в 4,5 мл/мин/1,73 м2.

У детей, получавших трансплантат печени, отрицательного влияния на рост или половое созревание не наблюдалось. Однако в результате анализа безопасности у детей-реципиентов трансплантата печени по сравнению со взрослыми и опубликованными литературными данными были выявлены три основные проблемы безопасности: высокие показатели досрочного прекращения применения исследуемого препарата, серьезные инфекции, приводящие к госпитализации, и пострансплантационные лимфопролиферативные заболевания. Показатели заболеваемости пострансплантационными лимфопролиферативными заболеваними в возрастной группе от 2 до < 18 лет и особенно у детей в возрасте до 2 лет с отсутствием EBV, были выше по сравнению со взрослыми и опубликованной литературой. Исходя из данных по безопасности, соотношение «польза-риск» не свидетельствует в пользу применения эверолимуса у детей [3].

#### 4.2.2.4. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и нежелательные явления, представляющие особый интерес

***Риски, связанные с иммуносупрессией***

В клинических исследованиях эверолимус применяли одновременно с циклоспорином в виде микроэмульсии, базиликсимабом или виттакролимусом и кортикостероидами. Комбинация эверолимуса с другими иммунодепрессантами не исследовалась должным образом.

Эверолимус недостаточно изучен у пациентов с высоким иммунологическим риском.

***Риски, связанные с комбинацией эверолимуса и индукции тимоглобулином***

Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании индукции тимоглобулина (кроличьего антитимоцитарного глобулина) и схемы эверолимус/циклоспорин/стероиды. В клиническом исследовании A2310 с участием реципиентов сердца в течение первых трех месяцев наблюдалось увеличение частоты серьезных инфекций, включая смертельные инфекции.

***Серьезные и оппортунистические инфекции***

Пациенты, получающие иммунодепрессанты, включая эверолимус, подвержены повышенному риску оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных). Среди этих состояний — нефропатия, ассоциированная с вирусом BK, и прогрессирующая множественная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), ассоциированная с JC-вирусом. Эти инфекции часто связаны с высоким общим иммуносупрессивным эффектом и могут привести к серьезным или фатальным состояниям, которые врачи должны учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией с ухудшением функции почек или неврологическими симптомами. Сообщалось о смертельных случаях инфекции и сепсиса у пациентов, получавших эверолимус.

В клинических исследованиях эверолимуса после трансплантации рекомендовалась антимикробная профилактика пневмоцистной пневмонии *Pneumocystis jiroveci (carinii)* и цитомегаловируса (ЦМВ), особенно у пациентов с повышенным риском оппортунистических инфекций.

***Нарушение функции печени***

Пациентам с нарушением функции печени рекомендуется тщательный мониторинг минимальных концентраций эверолимуса в цельной крови и коррекция дозы эверолимуса.

Из-за более длительного периода полувыведения эверолимуса у пациентов с печеночной недостаточностью, терапевтический мониторинг эверолимуса после начала лечения или после коррекции дозы следует проводить до тех пор, пока не будут достигнуты стабильные концентрации.

***Лимфомы и другие злокачественные новообразования***

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами, включая эверолимус, подвержены повышенному риску развития лимфомы или других злокачественных новообразований, особенно кожи. Абсолютный риск, по-видимому, связан с продолжительностью и интенсивностью иммуносупрессии, а не с применением конкретного лекарственного средства. Пациентов следует регулярно обследовать на наличие новообразований кожи и рекомендовать свести к минимуму воздействие УФ-излучения и солнечного света, а также использовать соответствующие солнцезащитные средства.

***Ангионевротический отек***

Эверолимус был связан с развитием ангионевротического отека. В большинстве зарегистрированных случаев пациенты получали ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии.

***Нарушение функции почек***

В исследовании с трансплантацией печени не было обнаружено, что эверолимус в комбинации со сниженной дозой такролимуса ухудшает функцию почек по сравнению со стандартным воздействием такролимуса без эверолимуса. Всем пациентам рекомендуется регулярный контроль функции почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они отрицательно влияют на функцию почек.

***Протеинурия***

Применение эверолимуса с ингибиторами кальциневрина у реципиентов трансплантата почки связано с увеличением протеинурии. Риск увеличивается при высоких концентрациях эверолимуса в крови. У пациентов с трансплантацией почки с легкой протеинурией на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включающей ингибиторы кальциневрина (ИКН), сообщалось об ухудшении протеинурии при замене ингибиторов кальциневрина на эверолимус. Обратимость наблюдалась при прекращении приема эверолимуса и повторном введении ИКН. Безопасность и эффективность перехода с ингибиторов кальциневрина на эверолимус у таких пациентов не установлены. Пациенты, получающие эверолимус, должны находиться под наблюдением на предмет выявления протеинурии.

***Почечная дисфункция, вызванная эверолимусом и ингибиторами кальциневрина***

При трансплантации почек и сердца применение эверолимуса с полной дозой циклоспорина повышает риск почечной дисфункции. Для применения в комбинации с эверолимусом требуются снижение дозы циклоспорина, чтобы избежать нарушения функции почек. У пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке следует рассмотреть вопрос о соответствующей коррекции режима иммуносупрессивной терапии, в частности о снижении дозы циклоспорина.

***Тромбоз почечного трансплантата***

Сообщалось о повышенном риске почечного артериального и венозного тромбоза, приводящего к потере трансплантата, в основном в течение первых 30 дней после трансплантации.

***Осложнения заживления ран***

Эверолимус, как и другие ингибиторы mTOR, может ухудшить заживление ран, увеличивая частоту посттрансплантационных осложнений, таких как расхождение швов раны, скопление жидкости и раневая инфекция, которые могут потребовать дальнейшего хирургического вмешательства. Лимфоцеле является наиболее частым таким событием у реципиентов почечного трансплантата и чаще встречается у пациентов с высоким индексом массы тела. Частота перикардиального и плеврального выпота увеличивается у реципиентов трансплантата сердца, а частота послеоперационных грыж увеличивается у реципиентов трансплантата печени.

***Тромботическая микроангиопатия/тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром***

Одновременное применение Эверолимуса с ингибитором кальциневрина (ИКН) может увеличить риск индуцированного ИКН гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры/тромботической микроангиопатии.

***Интерстициальное заболевание легких/неинфекционный пневмонит***

Диагноз интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) следует рассматривать у пациентов с симптомами, характерными для инфекционной пневмонии, но не отвечающих на антибактериальную терапию, и у которых инфекционные, опухолевые и другие немедикаментозные причины были исключены с помощью соответствующих исследований. Сообщалось о случаях ИЗЛ при применении эверолимуса, которые, как правило, проходят после прекращения приема препарата с применением глюкокортикоидов или без них. Однако также имели место случаи со смертельным исходом.

***Вновь выявленный сахарный диабет***

Было показано, что эверолимус увеличивает риск развития сахарного диабета после трансплантации. У пациентов, получающих лечение эверолимусом, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

***Мужское бесплодие***

Имеются литературные сообщения об обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших ингибиторы mTOR. Поскольку доклинические токсикологические исследования показали, что эверолимус может снижать сперматогенез, мужское бесплодие следует рассматривать как потенциальный риск длительной терапии эверолимусом.

***Риск непереносимости вспомогательных веществ***

Таблетки эверолимуса содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, общего дефицита лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать эверолимус [3].

#### 4.2.2.5. Лабораторные отклонения

***Гиперлипидемия***

Применение эверолимуса с циклоспорином в виде микроэмульсии или с такролимусом у пациентов после трансплантации было связано с повышением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что может потребовать лечения.

Пациенты, получающие эверолимус, должны находиться под наблюдением на предмет выявления гиперлипидемии и, при необходимости, получать гиполипидемические препараты, также должны быть внесены соответствующие коррективы в диету. У пациентов с установленной гиперлипидемией следует оценить соотношение риск/польза перед началом иммуносупрессивной терапии с применением эверолимуса. Аналогичным образом, у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперлипидемией необходимо повторно оценить соотношение риск/польза продолжения терапии эверолимусом. Пациенты, получающие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и/или фибраты, должны находиться под наблюдением на предмет возможного развития рабдомиолиза и других побочных эффектов [3].

#### 4.2.2.6. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

***Взаимодействие с пероральными субстратами CYP3A4***

Следует соблюдать осторожность при приеме эверолимуса в комбинации с перорально вводимыми субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом из-за возможного лекарственного взаимодействия. Если эверолимус принимается с перорально вводимыми субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, пимозидом, терфенадином, астемизолом, цизапридом, хинидином или производными алкалоидов спорыньи), пациент должен находиться под наблюдением на предмет выявления нежелательных эффектов, описанных в информации о препарате перорально вводимого субстрата CYP3A4.

Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 и/или P-гликопротеина (PgP) (например, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, кларитромицина, телитромицина, ритонавира) с сильными ингибиторами CYP3A4 и/или помпы оттока нескольких препаратов (например, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, кларитромицина, телитромицина, ритонавира) может повышать уровень эверолимуса в крови и не рекомендуется, если польза не превышает риск.

Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 и/или PgP (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином) не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если невозможно избежать одновременного применения индукторов или ингибиторов CYP3A4 и/или PgP, рекомендуется контролировать минимальные концентрации эверолимуса в цельной крови и клиническое состояние пациента во время их одновременного применения с эверолимусом и после их отмены. Может потребоваться коррекция дозы эверолимуса [3].

**4.2.3. Пострегистрационный опыт применения**

Следующие нежелательные реакции были получены из пострегистрационного опыта применения эверолимуса на основании сообщений о спонтанных случаях и описаний в литературе. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно в популяции неопределенного размера, невозможно достоверно оценить их частоту. Побочные реакции на лекарственные средства перечислены в соответствии с классами систем органов. Внутри каждого класса систем органов нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности [3].

**Таблица 4-22.** Побочные реакции на эверолимус из спонтанных сообщений и литературы (частота неизвестна).

| **Органы/системы** | **Частота** | **Нежелательные явления** |
| --- | --- | --- |
| Метаболические нарушения | Неизвестно | Железодефицитное состояние |
| Сосудистые расстройства | Неизвестно | Лейкопластический васкулит, лимфедема |
| Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства | Неизвестно | Альвеолярный протеиноз |
| Поражения кожи и подкожной ткани | Неизвестно | Эритродермия |

## Список литературы

1. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 21-560 PHARMACOLOGY REVIEW(S) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2010/021560s000pharmr.pdf
2. EMA. Afinitor. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\_en.pdf
3. Ceritican tablets. Summary of product characteristics updated 15-Jun-2022. https://www.medicines.org.uk/emc/product/1920/smpc#gref
4. Официальная инструкция на оригинальный препарат Сертикан. 2019.

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=aa52a60e-c1e1-4bbc-8bed-ad19f1b29960

1. [S. Vítko](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=V%C3%ADtko+S&cauthor_id=16162203), [R. Margreiter](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Margreiter+R&cauthor_id=16162203), [W. Weimar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Weimar+W&cauthor_id=16162203) at al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. // Am J Transplant. 2005 Oct; 5(10):2521-30.
2. [M.I .Lorber](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lorber+MI&cauthor_id=16041270), [S. Mulgaonkar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mulgaonkar+S&cauthor_id=16041270), [K.M.H. Butt](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Butt+KM&cauthor_id=16041270) at al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study.// Transplantation. 2005 Jul 27;80(2):244-52.
3. [S. Vitko](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Vitko+S&cauthor_id=15023156), [H. Tedesco](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tedesco+H&cauthor_id=15023156), [J. Eris](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Eris+J&cauthor_id=15023156) at al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies.// Am J Transplant. 2004 Apr;4(4):626-35.
4. [M. Carmellini](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Carmellini+M&cauthor_id=25708913), [V. Garcia](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Garcia+V&cauthor_id=25708913), [Z. Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang+Z&cauthor_id=25708913) et al. Efficacy of everolimus with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplant patients at increased risk for efficacy events: analysis of a randomized trial.// J Nephrol. 2015 Oct;28(5):633-9.
5. [H.J. Eisen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Eisen+HJ&cauthor_id=12944570), [E.M. Tuzcu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tuzcu+EM&cauthor_id=12944570), [R. Dorent](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dorent+R&cauthor_id=12944570) et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients.// N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):847-58.
6. [M. Viganò](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Vigan%C3%B2+M&cauthor_id=19744284), [T. Dengler](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dengler+T&cauthor_id=19744284), [M.F. Mattei](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mattei+MF&cauthor_id=19744284) et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study.// Transpl Infect Dis. 2010 Feb;12(1):23-30.
7. H.J. Eisen, J. Kobashigawa, R.C. Starling, *et al.* Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial.// Am J Transplant, 13 (2013), pp. 1203-1216.
8. [P. De Simone](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=De+Simone+P&cauthor_id=22882750), [F. Nevens](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Nevens+F&cauthor_id=22882750), [L. De Carlis](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=De+Carlis+L&cauthor_id=22882750) et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial.// Am J Transplant. 2012 Nov;12(11):3008-20.
9. Pallet, N., & Legendre, C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. Expert Opinion on Drug Safety, 12(2), 177–186.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Доклинических исследований препарата DT-EVR, таблетки 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-EVR (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат эверолимуса, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-EVR были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата эверолимуса. Поскольку лекарственный препарат DT-EVR является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения эверолимуса было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства эверолимуса.

Эверолимус является избирательным ингибитором mTOR, специфически воздействующим на комплекс mTORC1 сигналпреобразующей mTOR-киназы и регуляторного raptor-протеина (regulatory associated protein of mTOR). Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части РI3К/АКТ-зависимого каскада, который играет ключевую роль в регкляции клеточного цикла. 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. Ингибирование mTORCl нарушает трансляцию мРНК при образовании основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода (гипоксии).

Две клеточных линии человека RCC (786-O и Caki-1) тестировали на чувствительность к эверолимусу *in vivo* путем выращивания опухоли подкожно у бестимусных лысых мышей. Эверолимус показал значительное дозозависимое ингибирование роста, а в более чувствительной клеточной линии (786-O) вызывал регрессию опухоли. В мышиной нейронной модели туберозного склероза (TSC), в которой TSC1 удаляется большинство нейронов, эверолимус улучшил медианное выживание от 33 дней до более чем 100 дней, также улучшились показатели поведения и набора веса.

Абсорбция при пероральном введении эверолимуса была низкой у мышей (12%), обезьян (18%) и средней у крыс (~ 40%). Биодоступность неметаболизированного препарата составила 14-26% у крыс и 6% у обезьян. За исключением данных у мышей, распределение эверолимуса в крови было зависимым от концентрации. При концентрации 5 нг/мл распределение составляло 66%, 79% и 83% у крыс, обезьян и человека, соответственно. В крови мыши большая часть эверолимуса (~ 98%) находилась в плазме. В плазме крови свободная фракция эверолимуса не зависела от концентрации препарата и составляла, в среднем, 7,6% у крыс и 16% у обезьян, а у мышей всего 0,1%. Эверолимус, в основном, инактивируется с помощью метаболизма у мышей, крыс, обезьян. Эверолимус был основным циркулирующим лекарственным компонентом в крови у всех видов животных. Эверолимус метаболизируется с участием CYP3A4 в печени и в небольшой степени в стенке кишечника. Поэтому совместный прием с препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A4, может приводить к снижению метаболизма эверолимуса *in vivo*. Эверолимус преимущественно выводится через кишечник (билиарно-фекальный клиренс) у всех видов животных. Почечная экскреция незначительная (0,7-7%). Не обнаружено неизмененного эверолимуса в моче или фекалиях.

Токсикологическая программа исследования эверолимуса включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и мышей. Эверолимус показал низкий острый токсический потенциал после перорального введения у мышей и крыс. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг (предельный тест) у мышей или крыс.

Исследования токсичности повторных доз проводились у мышей в течение 13 недель, у крыс до 26 недель, у мини-пигов до 4 недель и у обезьян до 52 недель. У мышей отмечалось уменьшение массы тимуса и увеличение веса селезенки, увеличение веса печени, дегенерация почечных канальцев с кариомегалией и интерстициальным воспалением. У крыс выявлялось увеличение уровня триглицеридов; хронический миокардит, поражение тимуса, снижение количества семенных клеток в яичках; атрофия / снижение секреции семенных пузырьков; интерстициальная гипертрофия яичников. Не выявлено генотоксического или канцерогенного потенциала. В исследовании мужской фертильности у крыс было обнаружено при дозировке 0,5 мг/кг и выше: изменение морфологии яичек и подвижности сперматозоидов; количество сперматозоидов и уровень тестостерона в плазме уменьшались при приеме 5 мг/кг, что привело к снижению фертильность у самцов. Имелись свидетельства обратимости данных изменений. У крыс эверолимус вызывал эмбрио- и фетотоксичность при системном воздействии в дозировках ниже терапевтического уровня. Это проявлялось в увеличении смертности и снижении веса плода.

Эверолимус не показал способности вызывать контактную гиперчувствительность при нанесении на кожу морских свинок в тесте максимизации.

Эверолимус не вызывал анафилактических реакций у морских свинок и не вызывал кожных реакций у морских свинок или крыс.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Клинических исследований препарата DT-EVR, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-EVR, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат эверолимуса, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Сертикан®, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-EVR полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах эверолимуса у человека, полученные в исследованиях препарата Сертикан®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-EVR пока не проводилось.

Клиническая разработка эверолимуса включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, пациентов с распространенными солидными опухолями и реципиентов трансплантатов органов, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у реципиентов трансплантатов органов, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения эверолимуса.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев эверолимус хорошо переносился в дозах до 50 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. У пациентов эверолимус применялся в виде однократных доз до 70 мг или многократных доз до 10 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, эверолимус довольно быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 1-2 ч. Всасывание эверолимуса зависит от условий приема – натощак или с пищей, одновременный прием пищи с низким содержание жиров снижал AUC и Сmах на 32% и 42%, соответственно. Процентное отношение концентрации эверолимуса в цельной крови и плазме крови, которое является зависимым от концентрации соединения в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл, изменяется от 17% до 73%. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизмененном виде. В крови человека определены шесть основных метаболитов эверолимуса, уступающих исходному соединению по фармакологической активности примерно в 100 раз. Средний период полувыведения эверолимуса составляет примерно 30 часов. Препарат выводится с калом в виде метаболитов.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности эверолимуса (Сертикан®) были проведены у реципиентов трансплантата почки, сердца и печени.

В регистрационных исследованиях эверолимуса, как иммунодепрессанта для реципиентов трансплантатов органов (почка, сердце, печень), приняло участие в общей сложности 4449 пациентов. Хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 2825 пациентов, из них 1622 пациента получали иммуносупрессивную терапию как реципиенты трансплантата почки, 958 пациентов – как реципиенты трансплантата сердца и 245 пациентов – как реципиенты трансплантата печени. Наблюдение за субъектами исследования составляло от 6 до 36 месяцев.

В большинстве исследований первичной конечной точкой был комбинированный показатель: неэффективности трансплантата, смерть или утрата контакта для дальнейшего наблюдения. В ряде исследований в качестве первичной конечной точки фигурировали параметры безопасности (например, оценка функции почек или частота развития инфекций), а оценка эффективности трансплантата выступала в качестве вторичной конечной точки

К настоящему моменту доступны данные о безопасности эверолимуса, полученные в ходе клинических исследований эверолимуса и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных пациентов, получавших эверолимус в семи клинических исследованиях фазы III и двух открытых исследований фазы III у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям. Все испытания, кроме двух (с трансплантацией почки), включали группы стандартной терапии, не содержащие эверолимус, на основе ингибиторов кальциневрина. Эверолимус в комбинации с циклоспорином изучался в пяти исследованиях у реципиентов почечного трансплантата с общим числом пациентов 2497 (включая два исследования без контрольной группы, не получавшей эверолимус), и в трех исследованиях с участием реципиентов трансплантированного сердца с общим числом пациентов 1531. Эверолимус в комбинации с такролимусом изучали в одном исследовании, включавшем 719 реципиентов печени.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции, анемия, гиперлипидемия, вновь выявленный сахарный диабет, бессонница, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, запор, тошнота, периферические отеки, нарушение заживления ран (включая плевральный и перикардиальный выпот).

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-EVR, как и оригинального препарата Сертикан®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов эверолимуса у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях эверолимуса при пострегистрационном наблюдении.

| **Органы/системы** | **Частота** | **Нежелательные явления** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции | Очень часто | Вирусные, бактериальные, грибковые инфекции верхних дыхтельных путей, нижних дыхательных путей, легких (включая пневмонию)1, мочевыделительной системы2 |
| Часто | Сепсис, раневые инфекции |
| Доброкачественные, злокачественные, неспецифицированные новообразования | Часто | Злокачественные или неспецифицированные образования кожи |
| Не часто | Лимфомы, пост-трансплантационные лимфопролиферативные заболевания |
| Нарушения кроветворной и лимфатической системы | Очень часто | Лейкопения, анемия/эритропения, тромбоцитопения1 |
| Часто | Панцитопения, тромботическая микроангиопатия (включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром) |
| Нарушения эндокринной системы | Не часто | Мужской гипогонадизм (снижение тестостерона, повышение ФСГ и ЛГ) |
| Расстройства метаболизма и питания | Очень часто | Гиперлипидемия (холестерин и триглицериды), вновь выявленный сахарный диабет, гипокалиемия |
| Психиатрические расстройства | Очень часто | Бессонница, тревожность |
| Расстройства нервной системы | Очень часто | Головная боль |
| Болезни сердца | Очень часто | Перикардиальный выпот3 |
| Часто | Тахикардия |
| Сосудистые расстройства | Очень часто | Гипертензия, венозные тромбоэмболические события |
| Часто | Лимфоцеле4, носовое кровотечение, тромбоз трансплантата почки |
| Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства | Очень часто | Плевральный выпот1, кашель1, одышка1 |
| Не часто | Интерстициальные болезни легких5 |
| Расстройства органов пищеварения | Очень часто | Боль в животе, диарея, тошнота, рвота |
| Часто | Панкреатит, стоматит/изъязвление слизистой оболочки полости рта, орофарингеальная боль |
| Поражения гепатобилиарной система | Не часто | Неинфекционный гепатит, желтуха |
| Поражения кожи и подкожной ткани | Часто | Ангионевротический отек6, акне, сыпь |
| Поражения мышечно-скелетной и соединительной ткани | Часто | Миалгия, артралгия |
| Поражения почек и мочевыводящей системы | Часто | Протеинурия2, тубулярный некроз почки7 |
| Поражения репродуктивной системы и молочных желез | Часто | Эректильная дисфункция, нарушения менструального цикла (включая аменорею и менорагнию) |
| Не часто | Кисты яичников |
| Общие заболевания и осложнения в месте введения | Очень часто | Периферические отеки, боль, нарушения заживления ран, лихорадка |
| Часто | Послеоперационные грыжи |
| Лабораторные отклонения | Часто | Отклонения концентрации печеночных ферментов8 |
| **Примечание:**  1 часто при трансплантации почек и печени  2 часто при трансплантации сердца и печени  3 при трансплантации сердца  4 при трансплантации почек и сердца  5 также включены случаи ИЗЛ, вызванные связанными событиями, например, инфекциями. Приведенная здесь категория частоты получена на основе медицинского обзора известных случаев.  6 преимущественно у пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ  7 при пересадке почки  8 γ-ГТ, АСТ, АЛТ | | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме эверолимуса не отмечено.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 4 приема эверолимуса в разовой дозе 0,75 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности эверолимуса и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с эверолимусом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* Трансплантация почки и сердца.

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапия циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

* Трансплантация печени.

Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низки и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапия такролимусом и глюкокортикостероидами.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.
* Дети и подростки до 18 лет.
* Рекие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

**5.3.3.** **С осторожностью:**

* Нарушение функции печени
* Одновременное применение с другими лекарственными средствами, оказывающими отрицательное влияние на функцию почек.
* Индукционная терапия тимоглобулином (кроличий антитимоцитарный глобулин) и схема иссуносупрессии препарат Сертикан®/циклоспорин/глюкокортикостероиды.
* Одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производные алкалоидов спорыньи).
* Не рекомендовано одновременное применение с мощными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир и/или рифампицин, рифабутин).

### 5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

***Сводная характеристика рисков***

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

Не следует применять препарат у беременных женщин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода.

***Исследования у животных***

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

***Исследования у человека***

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

**Лактация**

***Сводная характеристика рисков***

Не известно, проникает ли эверолимус в грудное молоко человека. Не зарегистрировано случаев воздействия эверолимуса на ребенка в период грудного вскармливания у человека. В исследованиях у животных эверолимус и/или его метаболиты легко и быстро проникали в молоко крыс в концентрации, в 3,5 раза превосходящей концентрацию в плазме крови матери. Женщинам, получающим эверолимус, не следует кормить грудью во время терапии и спустя 2 недели после приема последней дозы.

**Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом**

***Контрацепция***

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом следует проинформировать, что в исследованиях у животных было выявлено неблагоприятное влияние эверолимуса на развивающийся плод. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом, ведущим активную половую жизнь, необходимо применять надежные способы контрацепции (при правильном и длительном применении которых частота наступления беременности составляет <1%) во время терапии препаратом и минимум в течение 8 недель после ее завершения. Пациентам мужского пола, принимающим эверолимус, не следует отказываться от попыток зачатия.

***Фертильность***

*Исследования у животных*

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

*Исследования у человека*

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

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

### 5.3.5. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Лечение эвролимусом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов, и при наличии возможности мониторинга концентрации эверолимуса в цельной крови.

Эверолимус следует принимать внутрь два раза в день ежедневно в одно и то же время постоянно натощак или постоянно после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, их нельзя разжевывать или дробить. Препарат принимают в одно и то же время с циклоспорином в форме микроэмульсии или такролимусом.

Может потребоваться коррекция режима дозирования эверолимуса с учетом концентрации эверолимуса в крови, переносимости, индивидуального ответа на лечение, коррекции одновременной медикаментозной терапии и клинической ситуации. Коррекцию режима дозирования можно проводить с интервалом 4-5 дней.

***Трансплантация почки и сердца.***

Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трнасплантатом почки и сердца составляет 0,75 мг 2 раза в день; терапию следует начинать как можно раньше после трансплантации.

***Трансплантация печени.***

Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трнасплантатом печени составляет 1,0 мг 2 раза в день; терапию начинают приблизительно через 4 недели после трансплантации.

***Представители негроидной расы***

Частота случаев развития острого отторжения трансплантата почки, подтвержденного биопсией, была выше у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами в общей популяции. Согласно имеющейся ограниченной информации для достижения эффективности, сопоставимой с рекомендованой для взрослых дозой в общей популяции, представителям негроидной расы может потребоваться более высокая доза эверолимуса. Имеющихся в настоящее время данных по безопасности и эффективности недостаточно для предоставления специфических рекомендаций по применению эверолимуса у представителей негроидной расы.

***Пациенты в возрасте ≥65 лет***

Клинически опыт применения эверолимуса у пацентов в возрасте ≥65 лет ограничен. Явных различий фармакокинетики не отмечалось. Коррекции дозы препарата не требуется.

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

***Пациенты с нарушениями функции печени***

У пациентов с нарушением функции печени следует тщательно контролировать концентрацию эверолимуса в цельной крови. Рекомендации по уменьшению дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени представлены в таблице 5-1:

**Таблица 5-1.** Уменьшение дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени.

|  | **Нормальная функция печени** | **Легкое нарушение функции печени (Чайлд-Пью А)** | **Умеренное нарушение функции печени (Чайлд-Пью В)** | **Тяжелое нарушение функции печени (Чайлд-Пью С)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Трансплантация сердца/почки | 0,75 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день | 0,25 мг 2 раза в день |
| Трансплантация печени | 1 мг 2 раза в день | 0,75 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день | 0,5 мг 2 раза в день |

**Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса**

Эверолимус обладает узким терапевтическим действием, что может требовать коррекции режима дозирования для поддержания терапевтического эффекта. Рекомендован регулярный контроль концентрации эверолимуса в цельной крови. Рекомендуемый верхний предел диапазона терапевтической концентрации эверолимуса составляет 8 нг/мл.

Особенно важно контролировать концентрацию эверолимуса в крови у пациентов с нарушением функции печени, при одновременном применении мощных индукторов и/или ингибиторов изофермента CYP3A4, при перехое на другую лекарственную форму препарата и/или при значительном уменьшении дозы циклоспорина. Концентрация эверолимуса в крови может быть несколько ниже при приеме препарата в форме диспергируемых таблеток.

Оптимально корректировать дозу препарата исходя из его концентрации в крови через 4-5 дней после предыдущей коррекции. Вследствие взаимодействия возможно снижение концентрации эверолимуса в крови после значительного снижения дозы циклоспоринов.

***Коррекция режима дозирования циклоспорина в комбинированной терапии с эверолимусом у пациентов после трансплантации почки***

Не следует применять длительную комбинированную терапию препаратом с полной дозой циклоспорина. У реципиентов почки, получавших лечение эверолимусом, уменьшение экспозиции циклоспорина приводит к улучшению функции почек. Снижение дозы циклоспорина следует начинать непосредственно после трансплантации в преелах указанного ниже рекомендованного диапазоа концентрации:

**Таблица 5-2.** Рекомендованный диапазон концентрации циклоспорина у реципиентов почки, получающих эверолимус.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **месяц 1** | **месяц 2-3** | **месяц 4-5** | **месяц 6-12** |
| Целевой диапазон С0 концентрации циклоспорина, нг/мл | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

Перед снижением дозы циклоспорина необходимо удостовериться, ято равновесная С0 эверолимуса в крови равна или выше 3 нг/мл. Ограничены данные по прменению эверолимуса в поддерживающей фазе у реципиентов почки в комбинации с циклоспорином пр и его С0 <50 нг/мл или С2 (концентрация в крови через 2 часа) <350 нг/мл. При ииндивидуальной непереносимости сниженной экспозиции циклоспорина следует пересмотреть возможность дальнейшего применения эверолимуса.

***Коррекция режима дозирования циклоспорина в комбинированной терапии с эверолимусом у пациентов после трансплантации сердца***

У реципиентов сердца в поддерживающей фазе следует снижать дозу циклоспорина, исходя из переносимости, через месяц после трансплантации с целью улучшения функции почек. При рогрессировании нарушения функции почек или при уменьшении клиренса креатинина <60 мл/мин необходима коррекция режима терапии.

Коррекцию режима дозирования циклоспорина, у пациентов, принимающих эверолимус, следует проводить в пределах указанного ниже рекомендованного диапазона концентрации:

**Таблица 5-2.** Рекомендованый диапазон концентрации циклоспорина у реципиентов сердца, получающих эверолимус.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **месяц 1** | **месяц 2** | **месяц 3-4** | **месяц 5-7** | **месяц 7-12** |
| Целевой диапазон С0 концентрации циклоспорина, нг/мл | 200-350 | 150-200 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |

Перед снижением дозы циклоспорина необходимо удостовериться, ято равновесная С0 эверолимуса в крови равна или выше 3 нг/мл. Ограничены данные по прменению эверолимуса у реципиентов сердца в комбинации с циклоспорином пр и его С0 50-100 нг/мл после 12 месяцев терапии.

***Коррекция режима дозирования такролимуса в комбинированной терапии с эверолимусом у пациентов после трансплантации печени***

У пациентов после трансплантации печени следует снижать дозу такролимуса с целью минимизирваь токсическое влияние ингибиторов кальциневрина на почки. Снижение дозы такролимуса следует начинать примерно через 3 часа после начала комбинированной терапии эверолимусм до достижения в крови целевой С0 такролимуса в пределах 3-5 нг/мл. Терапия эверолимусом в комбинации с полной дозой такролимуса в контролируемых клинических исследованиях не изучена.

### 5.3.6. Побочное действие

Безопасность эверолимуса в комбинации с циклоспорином изучался в пяти исследованиях у реципиентов почечного трансплантата с общим числом пациентов 2497 (включая два исследования без контрольной группы, не получавшей эверолимус), и в трех исследованиях с участием реципиентов трансплантированного сердца с общим числом пациентов 1531. Эверолимус в комбинации с такролимусом изучали в одном исследовании, включавшем 719 реципиентов печени.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции, анемия, гиперлипидемия, вновь выявленный сахарный диабет, бессонница, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, запор, тошнота, периферические отеки, нарушение заживления ран (включая плевральный и перикардиальный выпот).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто - инфекции (бактериальные, врусные и грибковые), инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония1), инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыделительных путей2; часто – сепсис, раневая инфекция.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные заболевания:* часто – злокачественные или неуточненные новообразования, злокачественные или неуточненные новообразования кожи; нечасто – лимфомы/посттрансплантационный лимфопроливеративный синдром.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – анемия/эритропения, лейкопения, тромбоцитопения; часто – панцитопения, тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром).

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* нечасто – гипогонадизм у мужчин (снижение концентрации тестостерона, повышение концентрации ФСГ и ЛГ).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – гиперлипидемия (холестерин, тригилицериды), впервые выявленный сахарный диабет, гипокалиемия.

*Нарушения психики:* очень часто – бессонница, тревожность.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль.

*Нарушения со стороны сердца:* очень часто – перикардиальный выпот3, часто – тахикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:* очень часто – артериальная гипертензия, венозный тромбоз; часто – носовое кровотечение, лимфоцеле4, тромбоз сосудов трансплантированной почки; частота неизвестна – лейкоцитокластический васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – плевральный выпот1, кашель1, одышка1; нечасто – интерстициальная болезнь легких5; частота неизвестна – легочный альвеолярный протеиноз.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе; часто – боль в области ротоглотки, панкреатит, стоматит/изъязвление слизистой оболочки полости рта.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто – гепатит неинфекционной этиологии, желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – акне, ангионевротический отек6, кожная сыпь; частота неизвестна – эритродермия.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – миалгия, артралгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - протеинурия, некроз почечных канальцев7.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* часто – эректильная дисфункция; частота неизвестна – киста яичника.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – боль, лихорадка, пеиферические отеки, замедление репаративных процессов, часто – послеоперационная грыжа.

*Лабораторные и инструментальные показатели:* часто – повышение активности ферментов печени (АСТ, АЛТ, ГГТ).

**Примечание:**

1 – встречаются часто при трансплантации почек и печени

2 - встречаются часто при трансплантации сердца и печени

3 - встречаются часто при трансплантации сердца

4 - встречаются часто при трансплантации почек и сердца

5 – по результатам широкого поиска в ьазе данных безопасности по запросу по термину «интерстициальная болезнь легких», данные явления так же включали случаи, в т.ч. обусловленные соппутствующими явлениями, например, инфекциями.

6 – в основном у пациентов, получающих лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

7 – встречаются при трансплантации почек

### 5.3.7. Передозировка

В экспериментальных исследованиях было показано, что эверолимус обладает низким потенциалом острой токсичности. После однократных доз 2000 мг/кг перорально не наблюдалось летальных исходов или тяжелой токсичности у мышей и крыс (контроль по диапазону значений).

Сообщения о случаях передозировки у человека очень ограничены. Имеется единственный факт случайного приема внутрь 1,5 мг эверолимуса ребенком в возрасте 2 лет, при этом не наблюдалось развития НЯ. При однократном приеме внутрь в дозах вплоть до 25 мг у пациентов после трансплантации отмечалась приемлемая переносимость препарата. Во всех случаях передозировки следует назначать проведение общих поддерживающих мероприятий.

### 5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эверолимус метаболизируется главным образом в печени и в некоторой степени в кишечной стенке при участии изофермента CYP3А4. Также эверолимус является субстратом для белкапереносчика Р-гликопротеина. Следовательно, на абсорбцию и последующую элиминацию эверолимуса после его всасывания в системный кровоток могут оказывать влияние препараты, взаимодействующие с изоферментом CYP3А4 и/или Р-гликопротеином.

***Выявленные нежелательные взаимодействия (одновременное применение не рекомендуется)***

*Рифампицин (индуктор изофермента CYP3А4)*

После приема многократных доз рифампицина с последующей однократной дозой эверолимуса у здоровых добровольцев наблюдалось почти 3-кратное повышение клиренса эверолимуса, уменьшение Сmax на 58% и AUC — на 63%. Одновременное применение эверолимусас рифампицином не рекомендуется.

*Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3А4)*

После приема многократных доз кетоконазола с последующей однократной дозой эыеролимуса у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение Сmax эверолимуса почти в 4 раза, а AUC — в 15 раз.

***Ожидаемые нежелательные взаимодействия (одновременное применение не рекомендуется)***

Одновременное применение эверолимуса с мощными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется (например, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир, рифабутин).

***Лекарственные взаимодействия, которые следует учитывать при одновременном применении***

*Препараты, влияющие на действие эверолимуса*

*Циклоспорин (ингибитор изофермента CYP3А4/ Р-гликопротеина)*

Биодоступность эверолимуса значительно увеличивалась при одновременном применении циклоспорина. В исследовании однократной дозы у здоровых добровольцев циклоспорин в виде микроэмульсии увеличивал AUC эверолимуса на 168% (46-365 %) и Сmax на 82% (25-158%) по сравнению с применением только одного эверолимуса. При изменении дозы циклоспорина может потребоваться коррекция режима дозирования эверолимуса.

*Эритромицин (ингибитор изофермента CYP3A4)*

После приема многократных доз эритромицина с последующей однократной дозой эверолимуса у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение Сmax эверолимуса в 2 раза, и AUC в 4,5 раз.

*Верстами (ингибитор изофермента CYP3A4)*

После приема многократных доз верапамила с последующей однократной дозой эверолимуса у здоровых добровольцев Сmax эверолимуса возрастала в 2,3 раза, а AUC — в 3,5 раз.

*Влияние эверолимуса на действие одновременно применяемых препаратов*

*Циклоспорин*

Клиническая значимость влияния эвероимуса на фармакокинетику циклоспорина минимальна у пациентов с трансплантатом почки и сердца, получающих циклоспорин в форме микроэмульсии.

*Октреотид*

При одновременном применении эверолимуса и октреотида Cmin последнего увеличивалась со средним геометрическим отношением (эверолимус к плацебо) в 1,47 раз.

*Аторвастатин (субстрат изофермента CYP3A4) и правастатин (субстрат Р-гликопротеина)*

При приеме однократной дозы препарата с аторвастатином или правастатином у здоровых добровольцев не отмечено клинически значимого влияния на фармакокинетику аторвастатина, правастатина и эверолимуса, так же, как и на общую биореактивность ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Однако, эти результаты не могут быть экстраполированы на другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует наблюдать на предмет развития рабдомиолиза и других НЯ в соответствии с инструкцией по медицинскому применению вышеуказанных средств.

*Мидазолам (субстрат изофермента CYP3A4)*

В перекрестном исследовании лекарственного взаимодействия с фиксированной последовательностью приема с двумя периодами 25 здоровых добровольцев получали 4 мг мидазолама однократно внутрь в первом периоде; во втором периоде добровольцы принимали эверолимус один раз в сутки в дозе 10 мг в течение 5 дней, а также 4 мг мидазолама однократно с последней дозой эверолимуса. Сmax мидазолама увеличивалась в 1,25 раз (90% ДИ, 1,14-1,37), AUC (терминальной) мидазолама - в 1,3 раза (1,22-1,39). Период полувыведения мидазолама не изменялся. В результате исследования показано, что мидазолам является слабым ингибитором изофермента CYP3А4.

***Ожидаемые лекарственные взаимодействия, которые следует учитывать при одновременном применении***

*Препараты, влияющие на действие эверолимуса*

*Умеренные индукторы изофермента CYP3A4*

Умеренные индукторы изофермента CYP3A4 могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, Зверобой продырявленный; противосудорожные средства: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; противовирусные средства, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции: эфавиренц, невирапин).

*Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4*

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина могут повышать концентрацию эверолимуса в крови (например, противогрибковые средства - флуконазол; блокаторы «медленных» кальциевых каналов - никардипин, дилтиазем; противовирусные средства (ингибиторы протеазы), в том числе для лечения ВИЧ-инфекции: нелфинавир, индинавир, ампренавир).

*Ингибиторы Р-гликопротеина*

Ингибиторы Р-гликопротеина могут снизить высвобождение эверолимуса из кишечных клеток и повысить концентрацию эверолимуса в крови.

*Изоферменты CYP3А4 и CYP2D6*

*In vitro* эверолимус являлся конкурентным ингибитором изоферментов CYP3А4 и CYP2D6, потенциально увеличивающим концентрации препаратов, выводящихся при участии этих изоферментов. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении эверолимуса с субстратами изоферментов CYP3А4 (например, пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производные алкалоидов спорыньи) и CYP2D6, имеющими узкий терапевтический диапазон.

*Такролимус (ингибитор изофермента CYP3А4)*

Такролимус ингибирует только CYP3А4, не влияя на активность Р-гликопротеина, и, таким образом, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эверолимуса.

***Другое возможное взаимодействие***

Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность цитохрома Р450 и Р-гликопротеина, поэтому следует избегать их употребления на фоне применения эверолимуса.

***Вакцинация***

Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации; на фоне лечения препаратом вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых вакцин.

### 5.3.9. Особые указания

***Контроль иммуносупрессии***

Данные о применении препарата без ингибиторов кальциневрина (циклоспорин или такролимус) ограничены. У пациентов, которые прекратили прием ингибиторов кальциневрина, отмечено увеличение риска развития острого отторжения трансплантата по сравненю с теми, кто продолжил прием указанных препаратов. В клинических исследованиях препарат эверолимус применяли в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии, или с такролимусом, базиликсимабом и глюкокортикостероидами. Применение препарата с иными иммуносупрессантами изучено недостаточно. Применение препарата у пациентов с высоким иммунологическим риском изучено недостаточно.

***Комбинированная терапия с индукцией тимоглобулином***

Следует соблюдать осторожность при индукции тимоглобулином (кроличий антитимоцитарный антиген) и комбинированным режимом иммуносупрессии эверолимус/циклоспорин/глюкокортикостероид. В клиническом исследовании у подгруппы реципиентов сердца, получавших индукционную терапию тимоглобулином в комбинации с эверолимусом, уиклоспорином и глюкокортикостероидом отмечено увеличение частоты развития серьезных инфекций в первые 3 месяца после трансплантации. Отмечена так же ассоциация данныого явления с увеличением смертности у пациентов, которым перед проведением трансплантации требовалась госпитализация или устройство для вспомогательного кровообращеия, предполоительно в связи с тем, что данные пациены более уязвимы при проведении интенсивной иммуносупрессии.

***Серьезные и оппортунистические инфекции***

Пациенты, получающие иммуносупрессанты, в том числе, эверолимус, входят в группу риска развития инфекций, в особенности вызываемых оппортунистическими патогенами (бактериями, грибами, вирусами, простейшими). У пациентов, получавших терапию эверолимусом, получены сообщения о развитии инфекций и сепсиа с летальным исходом. К оппортунистическим инфекциясм, к которым могут наиболее подвержены пациенты, получающие иммуносупрессивную терапи., относится полиомавирусная инфекция, с возможным развитием ВК вирус-ассоциированной нефропатии, привоядщей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальный JC вирус-ассоциированный прогрессирующий множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Эти инфекции, зачастую обусловленные общим коплексом иммуносупрессии, следует учитывать при дифференциальной диагностике в случае ухудшения функции пересаженной почки и при развитии неврологической симптоматики. В клинических исследованиях рекоменовали проведение профилактики развития пневмонии, вызванной *Pneumocyctis jiroveci (carini)* и цитомегаловирусной инфекции после трансплантации, в особенности у пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций.

***Нарушение функции печени***

У пациентов с наушением функции печени следует тщательно контролировать концентрацию эверолимуса в цельной крови и корректировать его дозу.

***Взаимодействие с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4***

Следует соблюдать осторожность при приеме эверолимуса в комбинации с перорально вводимыми субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом из-за возможного лекарственного взаимодействия. Если эверолимус принимается с перорально вводимыми субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, пимозидом, терфенадином, астемизолом, цизапридом, хинидином или производными алкалоидов спорыньи), пациент должен находиться под наблюдением на предмет выявления нежелательных эффектов, описанных в информации о препарате перорально вводимого субстрата CYP3A4.

Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 и/или P-гликопротеина (PgP) (например, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, кларитромицина, телитромицина, ритонавира) с сильными ингибиторами CYP3A4 и/или помпы оттока нескольких препаратов (например, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, кларитромицина, телитромицина, ритонавира) может повышать уровень эверолимуса в крови и не рекомендуется, если польза не превышает риск.

Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 и/или PgP (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином) не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если невозможно избежать одновременного применения индукторов или ингибиторов CYP3A4 и/или PgP, рекомендуется контролировать минимальные концентрации эверолимуса в цельной крови и клиническое состояние пациента во время их одновременного применения с эверолимусом и после их отмены. Может потребоваться коррекция дозы эверолимуса.

***Лимфомы и другие злокачественные новообразования***

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами, включая эверолимус, подвержены повышенному риску развития лимфомы или других злокачественных новообразований, особенно кожи. Абсолютный риск, по-видимому, связан с продолжительностью и интенсивностью иммуносупрессии, а не с применением конкретного лекарственного средства. Пациентов следует регулярно обследовать на наличие новообразований кожи и рекомендовать свести к минимуму воздействие УФ-излучения и солнечного света, а также использовать соответствующие солнцезащитные средства.

***Гиперлипидемия***

Применение эверолимуса с циклоспорином в виде микроэмульсии или с такролимусом у пациентов после трансплантации было связано с повышением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что может потребовать лечения.

Пациенты, получающие эверолимус, должны находиться под наблюдением на предмет выявления гиперлипидемии и, при необходимости, получать гиполипидемические препараты, также должны быть внесены соответствующие коррективы в диету. У пациентов с установленной гиперлипидемией следует оценить соотношение риск/польза перед началом иммуносупрессивной терапии с применением эверолимуса. Аналогичным образом, у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперлипидемией необходимо повторно оценить соотношение риск/польза продолжения терапии эверолимусом. Пациенты, получающие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и/или фибраты, должны находиться под наблюдением на предмет возможного развития рабдомиолиза и других побочных эффектов.

***Ангионевротический отек***

Применение эверолимуса ассоциировалось с развитием ангионевротического отека. В большинстве зарегистрированных случаев пациенты получали ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии.

***Почечная дисфункция, вызванная эверолимусом и ингибиторами кальциневрина***

При трансплантации почек и сердца применение эверолимуса с полной дозой циклоспорина повышает риск почечной дисфункции. Для применения в комбинации с эверолимусом требуются снижение дозы циклоспорина, чтобы избежать нарушения функции почек. У пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке следует рассмотреть вопрос о соответствующей коррекции режима иммуносупрессивной терапии, в частности о снижении дозы циклоспорина. В клиническом исследовании у реципиентов печени применение эверолимуса в сочетании со сниженной экспозицией такролимуса не приводило к ухудшению функции почек по сравнению со стандартной экспозицией такролимуса.

***Протеинурия***

Применение эверолимуса с ингибиторами кальциневрина у реципиентов трансплантата почки связано с увеличением протеинурии. Риск увеличивается при высоких концентрациях эверолимуса в крови. У пациентов с трансплантацией почки с легкой протеинурией на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включающей ингибиторы кальциневрина (ИКН), сообщалось об ухудшении протеинурии при замене ингибиторов кальциневрина на эверолимус. Обратимость наблюдалась при прекращении приема эверолимуса и повторном введении ИКН. Безопасность и эффективность перехода с ингибиторов кальциневрина на эверолимус у таких пациентов не установлены. Пациенты, получающие эверолимус, должны находиться под наблюдением на предмет выявления протеинурии.

***Тромбоз почечного трансплантата***

Сообщалось о повышенном риске почечного артериального и венозного тромбоза, приводящего к потере трансплантата, в основном в течение первых 30 дней после трансплантации.

***Осложнения заживления ран***

Эверолимус, как и другие ингибиторы mTOR, может ухудшить заживление ран, увеличивая частоту посттрансплантационных осложнений, таких как расхождение швов раны, скопление жидкости и раневая инфекция, которые могут потребовать дальнейшего хирургического вмешательства. Лимфоцеле является наиболее частым таким событием у реципиентов почечного трансплантата и чаще встречается у пациентов с высоким индексом массы тела. Частота перикардиального и плеврального выпота увеличивается у реципиентов трансплантата сердца, а частота послеоперационных грыж увеличивается у реципиентов трансплантата печени.

***Тромботические микроангиоптаии***

Одновременное применение Эверолимуса с ингибитором кальциневрина (ИКН) может увеличить риск индуцированного ИКН гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры/тромботической микроангиопатии.

***Интерстициальное заболевание легких/неинфекционный пневмонит***

Диагноз интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) следует рассматривать у пациентов с симптомами, характерными для инфекционной пневмонии, но не отвечающих на антибактериальную терапию, и у которых инфекционные, опухолевые и другие немедикаментозные причины были исключены с помощью соответствующих исследований. Сообщалось о случаях ИЗЛ при применении эверолимуса, которые, как правило, проходят после прекращения приема препарата с применением глюкокортикоидов или без них. Однако также имели место случаи со смертельным исходом.

***Вновь выявленный сахарный диабет***

Было показано, что эверолимус увеличивает риск развития сахарного диабета после трансплантации. У пациентов, получающих лечение эверолимусом, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

***Мужское бесплодие***

Имеются литературные сообщения об обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получавших ингибиторы mTOR. Поскольку доклинические токсикологические исследования показали, что эверолимус может снижать сперматогенез, мужское бесплодие следует рассматривать как потенциальный риск длительной терапии эверолимусом.

### 5.3.10 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния эверолимуса 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.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности эверолимуса, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Эверолимус – пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Эверолимус – аналог рапамицина, выделенного из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* и обладающего иммуно-супрессивной, противомикробной и противоопухолевой активностью. Мишень рапамицина у млекопитающих, mTOR, представляет собой серин-треониновую киназу, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена HIFla, в результате чего происходит стимуляция ангиогенеза. Патогенез злокачественной трансформации напрямую сопряжен с гиперактивацией этой киназы, поэтому применение ингибиторов mTOR зачастую сопровождается противоопухолевым эффектом. В России эверолимус зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2011 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность эверолимуса. У эверолимуса не было выявлено генотоксичности, канцерогенности и тератогенности, однако препарат способен оказывать эмбрио- и фетотоксическое действие, а также оказывает влияение на фертильность.

В клинической практике эверолимус используется в схемах комбинированной иммуносупрессивной терапии для лечения реципиентов трансплантата почки, сердца и печени. В регистрационных исследованиях эверолимуса, как иммунодепрессанта для реципиентов трансплантатов органов (почка, сердце, печень), приняло участие в общей сложности 4449 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности эверолимуса, полученные в ходе клинических исследований эверолимуса и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, эверолимус обладает статистически значимым преимуществом по первичной комбинированной конечной точке или любому из ее компонентов (отторжение трансплантата или смерть) в сравнении с группой препаратов сравнения во всех исследованиях.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата эверолимуса (препарат Сертикан®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-EVR, таблетки, 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг - воспроизведенный препарат эверолимуса, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Сертикан® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Сертикан® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 0,75 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-EVR, таблетки, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Сертикан®, таблетки, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эверолимуса позволит снизить цену современной иммуносупрессивной терапии для реципиентов трансплантатов почки, сердца и печени, и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.