|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-EVR (L04629) |
| **МНН:** | эверолимус |
| **Торговое название** | ОНКОЛИМУС |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки |
| **Показание:** | Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак, распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ангиомиолипома почки |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL04629123 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 29 сентября 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

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc115217899)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc115217900)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc115217901)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc115217902)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc115217903)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc115217904)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc115217905)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc115217906)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc115217907)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc115217908)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc115217909)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc115217910)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc115217911)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc115217912)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 15](#_Toc115217913)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 16](#_Toc115217914)

[Список литературы 17](#_Toc115217915)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc115217916)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc115217917)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc115217918)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc115217919)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 19](#_Toc115217920)

[2.2. Лекарственная форма 19](#_Toc115217921)

[2.2.1. Название лекарственной формы 19](#_Toc115217922)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc115217923)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc115217924)

[2.2.4 Форма выпуска 24](#_Toc115217925)

[2.3 Правила хранения и обращения 24](#_Toc115217926)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 24](#_Toc115217927)

[2.3.2. Срок годности 25](#_Toc115217928)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 25](#_Toc115217929)

[Список литературы 25](#_Toc115217930)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 26](#_Toc115217931)

[Введение и резюме 26](#_Toc115217932)

[3.1 Доклиническая фармакология 27](#_Toc115217933)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc115217934)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 28](#_Toc115217935)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc115217936)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 29](#_Toc115217937)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 29](#_Toc115217938)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc115217939)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 31](#_Toc115217940)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 32](#_Toc115217941)

[3.2.1. Всасывание 32](#_Toc115217942)

[3.2.2. Распределение 32](#_Toc115217943)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 33](#_Toc115217944)

[3.2.4. Метаболизм 33](#_Toc115217945)

[3.2.5. Выведение 33](#_Toc115217946)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 33](#_Toc115217947)

[3.3. Токсикологические исследования 34](#_Toc115217948)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 34](#_Toc115217949)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 34](#_Toc115217950)

[3.3.3. Генотоксичность 39](#_Toc115217951)

[3.3.4. Канцерогенность 39](#_Toc115217952)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 40](#_Toc115217953)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 40](#_Toc115217954)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 40](#_Toc115217955)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 40](#_Toc115217956)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 40](#_Toc115217957)

[3.3.6. Местная переносимость 41](#_Toc115217958)

[3.3.7. Токсикокинетика 41](#_Toc115217959)

[3.3.8. Прочие исследования 43](#_Toc115217960)

[3.3.8.1. Аллергенность 43](#_Toc115217961)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 43](#_Toc115217962)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 43](#_Toc115217963)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 43](#_Toc115217964)

[Список литературы 43](#_Toc115217965)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 45](#_Toc115217966)

[Введение и резюме 45](#_Toc115217967)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 47](#_Toc115217968)

[4.1.1. Фармакокинетика 47](#_Toc115217969)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 49](#_Toc115217970)

[4.2. Безопасность и эффективность 50](#_Toc115217971)

[4.2.1. Клиническая эффективность 50](#_Toc115217972)

[4.2.1.1. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии 51](#_Toc115217973)

[4.2.1.2. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы 53](#_Toc115217974)

[4.2.1.3. Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии 57](#_Toc115217975)

[4.2.1.4 Ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом; субэпиндимальные гигантоклеточные астроцитомы 60](#_Toc115217976)

[4.2.2. Клиническая безопасность 62](#_Toc115217977)

[4.2.2.2. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы 63](#_Toc115217978)

[4.2.2.3. Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии 63](#_Toc115217979)

[4.2.2.4 Ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом; субэпиндимальные гигантоклеточные астроцитомы 64](#_Toc115217980)

[Список литературы 64](#_Toc115217981)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 68](#_Toc115217982)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 68](#_Toc115217983)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 69](#_Toc115217984)

[5.3. Инструкции для исследователя 74](#_Toc115217985)

[5.3.1. Показания к применению 74](#_Toc115217986)

[5.3.2. Противопоказания 75](#_Toc115217987)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 75](#_Toc115217988)

[5.3.4. Способ применения и дозы 77](#_Toc115217989)

[5.3.5. Побочное действие 86](#_Toc115217990)

[5.3.6. Передозировка 91](#_Toc115217991)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 91](#_Toc115217992)

[5.3.8. Особые указания 95](#_Toc115217993)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 98](#_Toc115217994)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 99](#_Toc115217995)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 101](#_Toc115217996)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 29 сентября 2022 г. Брошюры исследователя по препарату ОНКОЛИМУС (МНН: эверолимус, внутренний код – DT-EVR), таблетки, 2,5, 5 мг, 10 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «ОРТАТ»), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Афинитор® (МНН: эверолимус), таблетки, 2,5, 5 мг, 10 мг (владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Швейцария; производитель: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария).

**Заявляемые показания:**

* Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии.
* Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы.
* Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии.
* Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.
* Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.

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

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| BSC | Наилучшая поддерживающая терапия |
| Cl/F | Общий клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | Цитохром |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| F | Самки |
| fu | Степень кумуляции |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| M | Самцы |
| MTD | Maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| mTOR | Mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих |
| NIH | National Institutes of Health, Национальный институт здоровья |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | No observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| NTEL | No toxic effect level, уровень препарата без токсического эффекта |
| QD | Ежедневно |
| SD | Sprague Dawley - линия беспородных крыс-альбиносов |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TSC | Tuberosis sclerosis (complex), туберозный склероз |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов |
| АД | Артериальное давление |
| АМЛ | Ангиомиолипома |
| АСА | Активная системная анафилаксия |
| ATX | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВБП(з) | Выживаемость без прогрессирования (заболевания) |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДКИ | Доклиническое исследование |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИТК | Ингибиторы тирозинкиназ |
| КИ | Клиническое исследование |
| КПА | Кожная пассивная анафилаксия |
| ЛГ | Лютеинизирующий гормон |
| мПКР | Метастатический почечно-клеточный рак |
| НЭО | Нейроэндокринные опухоли |
| НЭО | Нейроэндокринные опухоли |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ОМЛ | Острый миелоидный лейкоз |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ПЖ | Поджелудочная железа |
| ПКР | Почечно-клеточный рак |
| ПКР | Почечно-клеточная карцинома |
| ПЭ | Полный эффект |
| РМЖ | Рак молочной железы |
| РО | Перорально |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| СЭГА (SEGA) | Cубэпендимальная гигантоклеточная астроцитома |
| ТС | Туберозный склероз |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ФСГ | Фолликулостимулирующий гормон |
| ХТ | Химиотерапия |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧОО | Частота объективного ответа |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЧЭ | Частичный эффект |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 29 сентября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Почечно-клеточная карцинома (ПКР) входит в десятку наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний в мире. Примерно 25% пациентов с ПКР с метастатической опухолью на момент постановки диагноза обычно требуют системного лечения. Более того, еще у 20-50% больных ПКР при локализованном заболевании со временем развивается метастатический ПКР (мПКР)

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обусловливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. Таким образом, с учетом численности населения США то в нашей стране ежегодно должно регистрироваться 7350 больных нейроэндокринными опухолями (население России 140000000 человек на 2012 г). Наиболее частая локализация (66%) – желудочно-кишечный тракт, преобладающее место расположения слепая кишка (17,1%), прямая кишка (16,3%). Около 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%.

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически, причем у женщин она встречается в 4 раза чаще. Также они наблюдаются при туберозном склерозе (ТС). Они составляют около 1% опухолей, удаляемых хирургическим путем.

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 2010 г.

Программа фармакологических исследований эверолимуса включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Клиническая разработка эверолимуса включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с распространенными солидными опухолями, 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 пациентов с распространенными и/или метастатическими опухолями, 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%. Концентрация эверолимуса в плазме крови составляет примерно 20% от его концентрации в цельной крови при концентрациях вещества, регистрируемых в крови у пациентов с раком, принимающих эверолимус по 10 мг в день. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. 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.

В регистрационных исследованиях эверолимуса приняло участие в общей сложности 2273 пациентов. Из них хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 1390 пациентов, из них 277 пациентов получали терапию по поводу распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, 412 пациентов по поводу распространенных и/или метастатических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы, 585 пациенток в постменопаузе получали препарат для лечения гормонозависимого распространенного рака молочной железы, 112 пациентов с туберозным склерозом по поводу ангиомиолипомы почки, у 50 из них также наблюдался как минимум один очаг СЭГА. Во всех исследованиях эверолимус назначался в дозе 10 мг/сутки. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении эверолимуса в сравнении с плацебо во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась в 2-3 раза при применении эверолимуса. Так, у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 1,9 месяца при приеме плацебо до 4,9 месяцев при приеме эверолимуса, у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,6 месяцев до 11,04 месяцев, соответственно, у пациенток с раком молочной железы – с 3,2 месяцев до 7,8 месяцев, соответственно. В исследовании у пациентов с АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка не проводилась).

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, зуд, снижение массы тела, гиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель и головная боль.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были стоматит, анемия, гипергликемия, инфекции, утомляемость, диарея, пневмонит, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, протеинурия, лимфопения, кровотечения, гипофосфатемия, сыпь, артериальная гипертензия, пневмония, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ).

ОНКОЛИМУС (внутреннее название – DT-EVR), таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 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 вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Афинитор® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Афинитор® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 10 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 Афинитор®, таблетки, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эверолимуса позволит снизить цену современной терапии почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей, рака молочной железы, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипомы почки 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, [C53H83NO14](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=C53H83NO14)

## 1.2. Международное непатентованное название

Эверолимус

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ОНКОЛИМУС.

Внутреннее название - DT-EVR.

Код продукта - L04629.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - эверолимус.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевое средство - протеинкиназы ингибитор

## 1.6. Код по АТХ

L01XE10

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Почечно-клеточная карцинома (ПКР) входит в десятку наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний в мире. Примерно 25% пациентов с ПКР с метастатической опухолью на момент постановки диагноза обычно требуют системного лечения. Более того, еще у 20-50% больных ПКР при локализованном заболевании со временем развивается метастатический ПКР (мПКР) [5].

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обусловливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 года составила 5,25 случаев на 100 000 населения. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. Таким образом, с учетом численности населения, в России ежегодно должно регистрироваться 7350 больных нейроэндокринными опухолями (население России 140000000 человек на 2012 г). Наиболее частая локализация (66%) – желудочно-кишечный тракт, преобладающее место расположения слепая кишка (17,1%), прямая кишка (16,3%). Около 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается в течение десяти лет с 10,9% в 2005 году до 6,6 в 2015. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 17,0% [8].

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически, причем у женщин она встречается в 4 раза чаще. Также они наблюдаются при туберозном склерозе (ТС). Они составляют около 1% опухолей, удаляемых хирургическим путем [6].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

*Почечно-клеточный рак*

Таргетные препараты превосходят традиционные химиотерапевтические по селективности, эффективности и безопасности, действуя на определенные мишени, принимают участие в предотвращении метастазирования с минимальной активностью по отношению к нормальным клеткам. Ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) прочно вошли в онкологическую практику и в настоящее время применяются при многих онкологических заболеваниях. ТКИ, ингибиторы сигнального пути мишени рапамицина (mTOR) для млекопитающих и моноклональные антитела к фактору (VEGF) роста эндотелия сосудов, были одобрены в качестве системного лечения мПКР первой линии [5]. Выбор первой линии терапии мПКР является абсолютно важным, особенно потому, что данные исследований демонстрируют, что в эпоху таргетной терапии только 50% пациентов получают лечение второй линии, и только 20% получают лечение третьей линии.

Во второй линии терапии все усилия сосредоточены на продолжении ингибирования VEGF или переключение на ингибирование мишени рапамицина (mTOR). К общепринятым препаратам второй линии относятся акситиниб, ТКИ селективных рецепторов VEGF (VEGFR) и mTOR ингибитор — эверолимус [5].

*Лечение нейроэндокринных опухолей имеет следующие подходы:*

* Гормонотерапия (аналоги соматостатина)
* Таргетная терапия (Эверолимус является стандартом лечения высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линии после прогрессирования на фоне лечения аналогами соматостатина у больных с диссеминированным процессом, а также в I линии лечения – при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности проведения ХТ)
* Иммунотерапия
* Химиотерапия
* Локальное лечение: хирургическое и лучевое [7].

*Лечение рака молочной железы имеет следующие подходы:*

* Хирургическое лечение
* Лучевая терапия
* Гормональная терапия (в том числе, эверолимус)

Хотя у пациенток с РМЖ, получающих одновременно агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона и химиотерапию, функция яичников редко сохраняется, это лечение в значительной степени заменило оварэктомию. Большой обзор рандомизированных исследований, названный исследованием EBCTCG (Совместная группа исследователей раннего рака молочной железы), продемонстрировал, что совместная терапия этими препаратами значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у женщин в возрасте до 50 лет. Преимущества добавления агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона к селективным модуляторам или препаратам химиотерапии были подтверждены в других исследованиях и включали снижение частоты рецидивов и смертности [9].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов избирательно блокируют передачу сигналов на уровне рецепторов к эстрогену, также ингибируя пролиферацию клеток. Тамоксифен является наиболее широко используемым препаратом этого класса, как у женщин в пременопаузе, так и у женщин в постменопаузе, и до сих пор считается препаратом выбора. При этом применение тамоксифена связано с серьезными побочными реакциями, такими как риск рака эндометрия и тромбоэмболии. С целью ограничения частоты побочных эффектов тамоксифена и повышения эффективности терапии, были разработаны другие препараты этого класса - торемифен и ралоксифен, оба одобрены FDA [9]. В Российской Федерации зарегистрированы тамоксифен под торговым наименованием Тамоксифен® в 2005 г. [10] и торемифен под торговым наименованием Фарестон® в 2008 г. [11].

Селективные антагонисты эстрогеновых рецепторов имеют различные фармакологические характеристики, биохимическую структуру и молекулярную активность в сравнении с селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Селективные антагонисты эстрогеновых рецепторов вызывают подавление и деградацию эстрогеновых рецепторов и ингибируют пролиферацию эстроген-зависимых клеток РМЖ. Фулвестрант, единственный селективный антагонист эстрогеновых рецепторов, одобренный FDA для лечения пациентов с РМЖ, имеет 100-кратное сродство тамоксифена к эстрогеновым рецепторам молочной железы при отсутствии неблагоприятного воздействия на эстрогеновые рецепторы эндометрия [9]. В Российской Федерации фулвестрант зарегистрирован под торговым наименованием Фазлодекс® в 2010 г. [12].

Ингибиторы ароматазы (ИА) блокируют активность фермента ароматазы, снижая уровень циркулирующих эстрогенов только у пациенток в постменопаузе. ИА неэффективны у женщин в пременопаузе с функционально активными яичниками, у которых они увеличивают секрецию гонадотропина и, следовательно, выработку эстрогена. По химической структуре и механизму действия выделяют два типа ИА: тип I - необратимые стероидные ингибиторы ароматазы, а тип II - обратимые нестероидные ингибиторы. Эксеместан является мощным необратимым стероидным ИА, который действует как ложный субстрат для ароматазы. Анастрозол и летрозол представляют собой два нестероидных ИА третьего поколения с аналогичной активностью и характеристиками. Поскольку их блокада эстрогеновых рецепторов является обратимой, требуется постоянное введение препарата. У женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ летрозол был более эффективен, чем фадразол, нестероидный ИА второго поколения II типа с обратимым действием [9]. В Российской Федерации зарегистрированы эксеместан под торговым наименованием Аромазин® в 2010 г. [13], анастрозол под торговым наименованием Аримидекс® в 2010 г. [15] и летрозол под торговым наименованием Фемара® в 2009 г. [14].

*Ангиомиолипома почки*

В большинстве случаев при АМЛ можно проводить динамическое наблюдение. При стойком болевом синдроме, остром или повторном кровотечении показано хирургическое лечение АМЛ. По данным рандомизированных исследований, у пациентов с туберозным склерозом для снижения объема АМЛ, часто выявляемых в обеих почках, эффективен ингибитор mTOR эверолимус [6].

### 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 [3].

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 злокачественной трансформации напрямую сопряжен с гиперактивацией этой киназы, поэтому применение ингибиторов mTOR зачастую сопровождается противоопухолевым эффектом [4]. Первоначально эверолимус был зарегистрирован как иммунодепрессант и использовался для профилактики отторжения пересаженных органов [1, 2].

С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов VEGFR, для лечения диссеминированного рака почки появилась совершенно новая популяция больных, резистентная к данному виду терапии. Соответственно возникла необходимость в определении стандартного терапевтического подхода для больных с прогрессированием заболевания после терапии ингибиторами VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, тивозаниб). В масштабном рандомизированном исследовании 3-й фазы (RECORD-1), в которое было включено 416 пациентов, рефрактерных к терапии сунитинибом и/или сорафенибом (не более 2-х линий терапии), изучалась роль эверолимуса в лечении данного контингента больных. В сравнении с плацебо назначение эверолимуса способствовало достоверному увеличению медианы времени до прогрессирования с 1,9 мес до 4,0 мес Препарат был эффективен у больных, получавших ранее как одну, так и две линии терапии ингибиторами VEGFR.

Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, который зарегистрирован для лечения почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей, рака молочной железы, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипомы почки, эффективность которого по каждому из перечисленных показаний была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы.

В России препарат зарегистрирован и используется с 2010 г. В 2009 года эверолимус был одобрен FDA, как препарат противоопухолевой терапии. В сентябре 2009 г. эверолимус получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА). 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 2879 пациентов, получавших эверолимус в одиннадцати клинических исследованиях, включавших 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III и 6 открытых исследований фазы I и фазы II у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, зуд, снижение массы тела, гиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель и головная боль.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были стоматит, анемия, гипергликемия, инфекции, утомляемость, диарея, пневмонит, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, протеинурия, лимфопения, кровотечения, гипофосфатемия, сыпь, артериальная гипертензия, пневмония, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ)

DT-EVR (ОНКОЛИМУС), таблетки, 2,5, 5 мг, 10 мг – воспроизведенный препарат эверолимуса, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Афинитор® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-EVR в сравнении с референтным препаратом Афинитор®, 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 ОНКОЛИМУС (DT-EVR), таблетки 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Афинитор®, таблетки 10 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эверолимуса позволит снизить цену современной терапии почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей, рака молочной железы, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипомы почки.

## Ожидаемые показания к применению

* Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии.
* Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы.
* Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии.
* Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.
* Ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом.

## Список литературы

1. Oudard S., Medioni J., Aylllon J. et al. Everolimus (RAD001): an mT OR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9(6):705—17.
2. Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl 3):18—23.
3. И. Н. Дьяков, С. К. Зырянов Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечноклеточного рака // ОУ. 2016. №4. С.43-51.
4. Chong Z.Z. mTOR: a novel therapeutic target for diseases of multiple systems. Curr Drug Targets 2015;16(10):1107-32.
5. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Хамматова Л.А., Попова Е.В., Султанбаева Н.И., & Липатов Д.О. (2021). Вторая линия терапии метастатического почечноклеточного рака. обзор литературы. Поволжский онкологический вестник, 12 (4 (48)), 39-51.
6. Клинические рекомендации по почечноклеточному раку. Европейская ассоциация урологов, 2018. <https://ikcc.org/wp-content/uploads/2019/08/EAU-RCC-Guidelines-2018-Russian.pdf>
7. Орел  Н.Ф., Горбунова  В.А., Дворниченко  В.В., Емельянова  Г.С., Кузьминов  А. Е., Любимова Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7).С. 395–403
8. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2017.
9. Lumachi F. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):231. doi:10.4331/wjbc.v6.i3.231
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Тамоксифен®, таблетки, 10, 20 и 30 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=ae7f59b0-096f-4853-8283-5fc8b1b639f9
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фарестон®, таблетки, 20 и 60 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=390b9108-7814-4974-9fda-9a823a7c84c8
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фазлодекс®, раствор для внутримышечного введения, 250 мг/5 мл. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=97540bba-bc27-4fd8-9908-f27e1cdd86ca
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аромазин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=cbac86b7-281a-4c05-8276-f70d29a3f860
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аромазин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=cbac86b7-281a-4c05-8276-f70d29a3f860
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аримидекс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=86899067-12a2-4954-b7f0-8dc901d91d4b

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

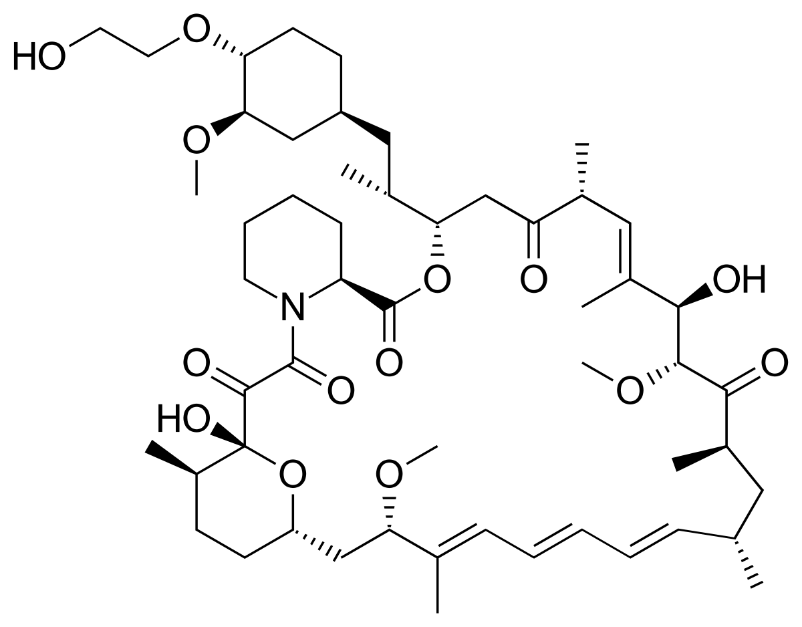
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 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 (ОНКОЛИМУС) планируется выпускать в следующих дозировках: 2,5 мг, 5 мг и 10 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** | **Для дозировки** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **2,5 мг** | **5 мг** | **10 мг** |
| *Действующее вещество:* | | | |
| Эверолимус, в виде субстанции - смеси (9,09 %) | 2,500 мг | 5,000 мг | 10,000 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав субстанции - смеси (9,09 %):* | | | |
| Гипромеллоза | 22,505 мг | 45,009 мг | 90,018 мг |
| Лактоза безводная | 2,451 мг | 4,902 мг | 9,804 мг |
| Бутилгидрокситолуол | 0,049 мг | 0,099 мг | 0,198 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав таблетки:* | | | |
| Лактоза безводная | 71,870 мг | 143,740 мг | 287,480 мг |
| Кросповидон | 25,000 мг | 50,000 мг | 100,000 мг |
| Магния стеарат | 0,625 мг | 1,250 мг | 2,500 мг |
| **Масса таблетки:** | **125,000 мг** | **250,000 мг** | **500,000 мг** |

Препарат ОНКОЛИМУС (внутреннее название – DT-EVR), таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Афинитор® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 10 мг. Сопоставление составов DT-EVR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Афинитор® (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 Афинитор® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 10 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 10 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-EVR** | **Афинитор®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Эверолимус, в виде субстанции - смеси (9,09 %) | 10,000 мг | 10 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав субстанции - смеси (9,09 %):* | | |
| Гипромеллоза | 90,018 мг | 90 мг |
| Лактоза безводная | 9,804 мг | 9,8 мг |
| Бутилгидрокситолуол | 0,198 мг | 0,2 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав таблетки:* | | |
| Лактоза безводная | 287,480 мг | 287,5 мг |
| Кросповидон | 100,000 мг | 100 мг |
| Магния стеарат | 2,500 мг | 2,5 мг |
| **Масса таблетки:** | **500,000 мг** | **500 мг** |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Афинитор® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 10 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 в средах ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. По результатам исследования в среде солянокислый буферный раствор рН 1,2 оценить эквивалентность математически невозможно в связи с отсутствием растворимости действующего вещества в этой среде, что обусловлено природой действующего вещества: растворы, содержащие эверолимус, при данном значении рН нестабильны. 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, 10 мг в сравнении с препаратом Афинитор®, таблетки, 10 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-EVR**  **(серия 010822)** | **Афинитор®**  **(серия SEHE7)** |
| 0,4% раствор натрия лаурилсульфата (среда НД) | 10 | 85 | 90 |
| 15 | 91 | 94 |
| 20 | 93 | 96 |
| 30 | 94 | 98 |
| 45 | 95 | 97 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Подобно без математической обработки** | |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 10 | 7 | 7 |
| 15 | 5 | 5 |
| 20 | 2 | 3 |
| 30 | 2 | 2 |
| 45 | 1 | 1 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 63 | 62 |
| 15 | 68 | 69 |
| 20 | 69 | 70 |
| 30 | 69 | 70 |
| 45 | 69 | 69 |
| ***фактор подобия f2*** | | **94** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 57 | 56 |
| 15 | 62 | 60 |
| 20 | 62 | 60 |
| 30 | 62 | 59 |
| 45 | 61 | 59 |
| ***фактор подобия f2*** | | **82** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Афинитор® в дозировке 10 мг в 0,4% растворе натрия лаурилсульфата.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Афинитор® в дозировке 10 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Афинитор® в дозировке 10 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-EVR и Афинитор® в дозировке 10 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-EVR (АО «Р-Фарм») и Афинитор® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 10 мг показана эквивалентность растворения для 3-х из 4-х сред растворения, что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30 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 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению 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 «ОНКОЛИМУС таблетки 10 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и препарата сравнения «АФИНИТОР® таблетки 10 мг» производства Новартис Фарма АГ, Швейцария», от 16 сентября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата ОНКОЛИМУС (DT-EVR), таблетки 2,5 мг, 5 мг и 10 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 вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Афинитор® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению, 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.

Программа фармакологических исследований эверолимуса включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

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, 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 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 является селективным ингибитором mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих). mTOR является ключевой серин-треонинкиназой, активность которой, как известно, повышается при ряде раковых заболеваний человека. Эверолимус связывается с внутриклеточным белком FKBP-12, образуя комплекс, ингибирующий активность комплекса mTOR-1 (mTORC1). Ингибирование сигнального пути mTORC1 препятствует трансляции и синтезу белков, участвующих в клеточном цикле, ангиогенезе и гликолизе, за счет снижения активности рибосомальной протеинкиназы S6 (S6K1) и эукариотического фактора элонгации 4E-связывающего белка (4EBP-1). Считается, что S6K1 фосфорилирует домен 1 функции активации рецептора эстрогена, который отвечает за лиганд-независимую активацию рецептора. Эверолимус снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который потенцирует опухолевые ангиогенные процессы. Эверолимус является мощным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток, ассоциированных с кровеносными сосудами, и было показано, что он снижает гликолиз в солидных опухолях *in vitro* и *in vivo* [8].

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].

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 [31].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

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

Эверолимус (RADOO 1) 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. Было показано, что эверолимус является ингибитором роста опухоли в моделях ксенотрансплантатов различных линий раковых клеток человека. В протестированных моделях ксенотрансплантатов подавление киназы p70 S6 (S6K), киназы, расположенной ниже mTOR и участвующей в процессе трансляции, было напрямую связано с противоопухолевой активностью эверолимуса [7].

Было показано, что эверолимус специфически связывается с внутриклеточным иммунофилином FKBP-12 и ингибирует последующие эффекторы mTOR, включая S6K и 4E-BP1. Дозозависимый эффект был продемонстрирован в опухолевых клеточных линиях человека и грызунов как *in vitro*, так и *in vivo*, в коже крыс и циркулирующих РВМС как у крыс, так и у пациентов, получавших эверолимус. Эндотелиальные (HUVEC) клетки также показали высокую чувствительность к эверолимусу *in vitro*, и в соответствии с этим эффектом эверолимус показал антиангиогенную активность в отношении солидных опухолей, включая снижение уровня VEGF, снижение плотности кровеносных сосудов (BVD) и ингибирование роста зрелых кровеносных сосудов. Нормальные гемопоэтические стволовые клетки не были чувствительны к эверолимусу, их IC50 примерно в 15 раз выше, чем у опухолевых линий [5].

Эверолимус оказывает очень широкое ингибирование линий опухолевых клеток (то есть ингибирует пролиферацию опухоли) различных гистотипов *in vitro* с высокой чувствительностью к антипролиферативным эффектам в некоторых клетках (как определяемый путем измерения количества клеток) (IC50 <1 нМ) и нечувствительностью в других (IC50>1 мкМ), хотя большинство тестируемых клеточных линий (80%) имели значения IC50<100 нМ. В частности, в почечных моделях рака, эверолимус показал значительную активность: панель из 16 человеческих клеточных линий RCC была протестирована *in vitro* для изучения антипролиферативной активности препарата; 14 линий были чувствительны к эверолимусу, значения IC50 в диапазоне низких наномолярных концентраций, в то время как две клеточных линии были нечувствительными (IC50>2500 нМ). Чувствительность клеточных линий почечно-клеточного рака была аналогична той, которая описана для других гистотипов *in vitro*. Генетический статус гена-супрессора von Hippel–Lindau не влиял на антипролиферативный ответ на эверолимус в почечно-клеточной панели *in vitro* [1].

Рапамицин, медиатор синтеза белка, является ингибитором пути сигнальной трансдукции mTOR и имеет прямое влияние на нейрофизиологические процессы [39, 40]. Также рапамицин влияет на mTOR - подавление трансляции через рецепторы к глицину и γ-аминобутировой кислоте (GliR/GABA-R). Доклинические исследования на мышиных моделях и ранние клинические исследования рапамицина и его активного аналога эверолимуса (RAD001) продемонстрировали их потенциальную терапевтическую значимость при туберозном склерозе.

Рапамицин и эверолимус (RAD001) оказались высокоспецифичными и эффективными в отношении ингибирования пути Akt/mТОR, а также оказывали терапевтическое воздействие в отношении размеров и миелинизации нейронов (в мышиных моделях). Результаты исследований убедительно показали терапевтические возможности рапамицина и эверолимуса в лечении туберозного склероза, в т.ч. ассоциированных с TSC заболеваний головного мозга и инфантильных спазмов. Ингибиторы mTOR могут нормализовать нарушенную при потере функции генов туберозного склероза активность киназы mTOR; аналоги рапамицина могут быть эффективны в лечении различных вариантов туберозного склероза, в т.ч. SEGA, кожных изменений, ЛАМ, АМЛ, почечно-клеточного рака и поликистоза почек, а также связанных с TSC эпилепсии, умственной отсталости и аутизма [2, 3].

#### 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 [7].

Никакой активности препарата не было обнаружено против следующих киназ: HER-1, HER-2, KDR, IGF1-R, FGFR-1, c-met, c-src, c-kit и CDK1[1]. Доклинические исследования показали, что применение комбинации эверолимуса и трастузумаба позволило преодолеть резистентность к трастузумабу для лечения РМЖ [4].

Иммунодепрессивная активность

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].

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].

*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 [7].

*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 [7].

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 [7].

*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 [7].

*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 [7].

*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 [7].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Комбинация эверолимуса с другими цитотоксическими препаратами была протестирована на моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. Исследования включали: а) препараты, для которых установлено влияние на мишени микротрубочек (паклитаксел, патупилон), антиметаболиты (гемцитабин и 5-фторурацил) и ДНК (цисплатин, доксорубицин и темозоломид), и б) более целенаправленные соединения/лекарства для ER (летрозол), ErbB1/2 (гефитиниб, эрлотиниб, NVP-AEE788) и VEGF-R (NVP-AEE788, PTK/ZK, бевацизумаб). Случаев противоопухолевого антагонизма *in vitro* не наблюдалось, но *in vivo* наблюдался антагонизм с паклитакселом при его введении за 24 часа до или после эверолимуса, но не при одновременном введении [5].

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 [7].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклиническую фармакокинетику изучали на мышах, крысах и яванских макаках после перорального и внутривенного введения. Пероральное поглощение однократной дозы радиоактивно меченого эверолимуса определяли у мышей (12%), крыс (39-43%), обезьян (18%) и людей (11%). Пероральную биодоступность определяли у мышей (5%), крыс (14-26%) и обезьян (6%). Связывание с белками плазмы было одинаковым у обезьян (16% свободного) и крысы (7,6% свободного), в то время как у мышей происходило интенсивное связывание белка (0,1% свободного). Распределение в тканях определяли с помощью исследования радиоактивной метки на крысах, у которых определяли уровни радиоактивности в тканях после внутривенного введения. Наивысший уровень радиоактивности отмечался в печени и почках через 5 минут. Период полураспада метки в большинстве тканей составлял от 1,4 до 1,9 дня, за исключением головного мозга (10 дней), яичек (13 дней) и эпидидимуса (5 дней).

После перорального приема наибольшее количество метки было обнаружено в сердце, печени, легких, почках, селезенке, щитовидной железе и надпочечниках через 2 часа. Эверолимус активно метаболизируется. Исходное лекарство является преобладающей формой, обнаруженной в крови, при этом исходное соединение в среднем у мышей и крыс составляет от 31 до 63% от общей радиоактивности, и 12% у обезьян. Пять основных метаболитов обнаружены *in vivo* у человека, обезьяны, крысы и мыши. Эти метаболиты обычно являются результатом конъюгации с жирными кислотами и продуктами гидролиза и гидроксилирования. Родственное соединение рапамицин может образовываться в виде метаболита, но в клинических фармакокинетических исследованиях было обнаружено небольшое количество (~ 5%) от общей AUC. Иммунодепрессивную активность гидролитических и гидроксилированных метаболитов изучали *in vitro*, и она была примерно в 60-500 раз меньше, чем у исходного эверолимуса. Большая часть радиоактивности выводилась с фекалиями у мышей (95-99%), крыс (68-89%), обезьян (66-75%) и людей (79%). Экскреция с мочой была стабильно низкой (<7%).

Крысы с канюлированными желчными протоками демонстрировали примерно 71% экскреции с желчью. Эверолимус и его метаболиты могут проникать через гематоэнцефалический барьер и плаценту, а также проникать в молоко у крыс. Основным ферментом, участвующим в метаболизме эверолимуса, является CYP3A4. Было показано, что ингибиторы CYP3A4 кетоконазол и итраконазол ингибируют биотрансформацию эверолимуса, в то время как для флуконазола, слабого ингибитора CYP3A4, такого влияния не установлено [7].

**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].

**3.2.2. Распределение**

За исключением мышей, распределение эверолимуса в крови лабораторных животных было зависимым от концентрации. При концентрации 5 нг/мл распределение составляло 66%, 79% и 83% у крыс, обезьян и человека, соответственно. В крови мышей большая часть эверолимуса (~ 98%) находилась в плазме. Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) зависел от вида животного и варьировал от высокого у крыс (44-52 л/кг) до очень низкого уровня у мышей (0,37 л/кг).

У крыс распределение высоких концентраций меченого препарата обнаруживалось в сердце, легких, печени, почках, селезенке, щитовидной железе и надпочечниках. Эверолимус и/или его метаболиты не проявляли выраженной афинности к меланинсодержащей ткани у пигментированных крыс. Неизмененный эверолимус был основным компонентом радиоактивности тканей крыс после однократного перорального или внутривенного введения. У крысы проницаемость гематоэнцефалического барьера зависела от дозы препарата. [3Н]-меченый эверолимус проникал через плаценту беременных крыс в ограниченной степени и легко проникал в молоко кормящих крыс [1].

**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].

**3.2.4. Метаболизм**

Эверолимус, в основном, инактивируется путем 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*.

И наоборот, эверолимус ингибировал метаболизм субстрата CYP3A4 циклоспорина (Ki = 2,3 мкмоль / л) и также проявлял себя как смешанный ингибитор метаболизма CYP2D6 (Ki = 1,7 мкмоль / л) *in vitro*. Эверолимус образует 5 основных метаболитов P40, P36, P42, P50 и P57, их активность примерно в 2 раза ниже основного препарата [1].

**3.2.5. Выведение**

Эверолимус преимущественно выводится через кишечник (билиарно-фекальный клиренс) у всех видов животных и у человека. Почечная экскреция незначительная (0,7-7%). Не обнаружено неизмененного эверолимуса в моче или фекалиях [1]. После внутривенного введения мышам (0,9 мг/кг), крысам (1 мг/кг) и обезьянам (1 мг/кг), T1/2 составил около 9,8 часов, 60 часов и 27 часов, соответственно. При пероральном введении [3H] эверолимуса крысам (1,5 и 15 мг/кг) и обезьянам (5 мг/кг), T1/2 составил около 61 и 47 часов у крыс и 18 часов у обезьян [1].

У крыс клиренс крови был умеренным и соответствовал примерно 38% и 59% печеночного кровотока. У мышей и обезьян клиренс крови был значительно ниже и равнялся примерно 0,9% и 7% печеночного кровотока соответственно [1].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

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 [7].

Эверолимус является субстратом изофермента СYР3А4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором Р-гликопротеина, обеспечивающего вывод многих лекарственных соединений из клеток, в связи с чем вещества, которые взаимодействуют с изоферментами СYР3А4 и/или Р-гликопротеином, могут влиять на всасывание и последующее выведение эверолимуса

## 3.3. Токсикологические исследования

### 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 [7].

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 [7].

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 [5].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Токсикологические исследования при пероральном введении эверолимуса у крыс, мини-пигов и обезьян выявили следующие ораны-мишени: лимафитическая 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) [7].

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 таблице 3-1 [1].

**Таблица 3-1**. 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) | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

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 [7].

### 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].

### 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 [7].

#### 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) [7].

#### 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].

#### 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 ниже [7].

**Таблица 3-2**. 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 [7]. Результаты представлены в таблице ниже.

**Таблица 3-3.** 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 [7].

**Таблица 3-4.** 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

Исследования специфической иммунотоксичности эверолимуса не проводились. 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. Дорофеева М. Ю., Сахарова О. В. Путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR как мишень патогенетической терапии туберозного склероза // МС. 2012. №1. С.90-103.
3. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Brain and Dev. (2009) 31, 104–113.
4. Lu C.H., Wyszomierski S.L., Tseng L.M. et al. Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. № 19. P. 5883–5888.
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. И.В.Колядина, Н.П.Макаренко, И.В.Поддубная. Эверолимус: новые перспективы терапии гормонопозитивного рака молочной железы. СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ №4 | ТОМ 14 | 2013. C.16-20.
7. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 22-334 PHARMACOLOGY REVIEW(S) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2009/022334s000\_PharmR.pdf
8. EMA. Afinitor. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\_en.pdf

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата ОНКОЛИМУС (DT-EVR), таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 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 Афинитор®, таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-EVR полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу 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 Афинитор®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-EVR пока не проводилось.

Клиническая разработка эверолимуса включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с распространенными солидными опухолями, 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 пациентов с распространенными и/или метастатическими опухолями, 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%. Концентрация эверолимуса в плазме крови составляет примерно 20% от его концентрации в цельной крови при концентрациях вещества, регистрируемых в крови у пациентов с раком, принимающих эверолимус по 10 мг в день. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. 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 (Афинитор®) были проведены у пациентов с ПКР, метастатическими нейроэндокринными опухолями,РМЖ, АМЛ и СЭГА.

В регистрационных исследованиях эверолимуса приняло участие в общей сложности 2273 пациентов. Из них хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 1390 пациентов, из них 277 пациентов получали терапию по поводу распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, 412 пациентов по поводу распространенных и/или метастатических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы, 585 пациенток в постменопаузе получали препарат для лечения гормонозависимого распространенного рака молочной железы, 112 пациентов с туберозным склерозом по поводу ангиомиолипомы почки, у 50 из них также наблюдался как минимум один очаг СЭГА. Во всех исследованиях эверолимус назначался в дозе 10 мг/сутки.

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. В исследовании у пациентов с ангиомиолипомой почки и СЭГА первичной конечной точкой была частота ответа, определяемая как сокращение на 50% от исходного уровня в суммарном объеме целевых почечных АМЛ (>1 см в наибольшем диаметре) и отсутствие новых АМЛ, увеличения объема почек на >20% и кровотечений ≥2 степени, связанных с АМЛ. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении эверолимуса в сравнении с плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась в 2-3 раза при применении эверолимуса. Так, у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 1,9 месяца при приеме плацебо до 4,9 месяцев при приеме эверолимуса, у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,6 месяцев до 11,04 месяцев, соответственно, у пациенток с раком молочной железы – с 3,2 месяцев до 7,8 месяцев, соответственно. В исследовании у пациентов с АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка не проводилась).

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 2879 пациентов, получавших эверолимус в одиннадцати клинических исследованиях, включавших 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III и 6 открытых исследований фазы I и фазы II у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, зуд, снижение массы тела, гиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель и головная боль.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были стоматит, анемия, гипергликемия, инфекции, утомляемость, диарея, пневмонит, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, протеинурия, лимфопения, кровотечения, гипофосфатемия, сыпь, артериальная гипертензия, пневмония, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ).

## 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. Средний период полувыведения эверолимуса составляет 30 ч, выводится в основном с желчью. Подобный период полувыведения позволяет принимать его лишь 1 раз в сутки, и этот режим обеспечивает неизменное сохранение адекватных системных уровней препарата, сводя к минимуму колебания его концентраций [48].

***Всасывание***

У пациентов с запущенными солидными опухолями пиковые концентрации эверолимуса (Cmax) достигаются в среднем через 1 час после ежедневного приема 5 и 10 мг эверолимуса натощак или после приема лекогой обезжиренной пищи. Cmax пропорциональна дозе между 5 и 10 мг. Эверолимус является субстратом и умеренным ингибитором P-гликопротеина [49].

Максимальная концентрация (Сmах) эверолимуса в крови после приема препарата внутрь в дозах от 5 до 70 мг (натощак или с небольшим количеством нежирной пищи) достигается через 1-2 часа. Сmах при ежедневном приеме препарата изменяется пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 10 мг. При приеме однократной дозы эверолимуса 20 мг и выше возрастание Сmах происходит менее чем пропорционально дозе, однако значение площади под кривой "концентрация-время" (AUC) увеличивается пропорционально дозе при приеме от 5 мг до 70 мг препарата.

У здоровых добровольцев при приеме эверолимуса в дозе 10 мг в форме таблеток с пищей с высоким содержанием жиров AUC и Сmах препарата снижались соответственно на 22% и 54% [49]. Одновременный прием пищи с низким содержание жиров снижал AUC и Сmах на 32% и 42%, соответственно. У здоровых добровольцев, получавших 9 мг эверолимуса однократно (в виде трех диспергируемых таблеток в дозировке 3 мг) при приеме с пищей с высоким и низким содержанием жиров AUC эверолимуса снижалась на 11,7% и 29,5%, соответственно, с уменьшением Сmах на 59,8% и 50,2%, соответственно. Однако прием пищи не оказывал значимого влияния на показатели элиминации препарата в течение 24 часов (для обеих лекарственных форм) [47].

***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%. Концентрация эверолимуса в плазме крови составляет примерно 20% от его концентрации в цельной крови при концентрациях вещества, регистрируемых в крови у пациентов с раком, принимающих эверолимус по 10 мг в день. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. У пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях Vd составлял 191 л для кажущегося центрального компартмента и 517 л для кажущегося периферического компартмента [49].

В экспериментальных исследованиях было показано, что после внутривенного введения проникновение эверолимуса через гематоэнцефалический барьер зависит от дозы нелинейно, что предполагает насыщение насоса гематоэнцефалического барьера, обеспечивающего попадание препарата из крови в ткани мозга. Проникновение эверолимуса через гематоэнцефалический барьер продемонстрировано также у животных, получавших препарат внутрь [47].

***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 [47, 49].

***Выведение***

Средний клиренс (CL/F) эверолимуса после суточной дозы 10 мг у пациентов с распространенными солидными опухолями составил 24,5 л/ч. Средний период полувыведения эверолимуса составляет примерно 30 часов [49].

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 [47].

**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.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пациенты в возрасте <18 лет***

У пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами (СЭГА) значение показателя Cmin для эверолимуса при применении в форме таблеток была приблизительно пропорциональна суточной дозе и находилась в пределах 1,35-14,4 мг/м2.

У пациентов с СЭГА среднее геометрическое значение Cmin эверолимуса, нормализованное по дозе в мг/м2, у пациентов младше 10 лет и от 10 до 18 лет было статистически значимо ниже, чем у взрослых пациентов, что может указывать на повышенный клиренс эверолимуса у молодых пациентов.

***Пациенты в возрасте ≥.65 лет***

В исследовании популционной фармакокинетики у онкологических больных не было выявлено значимого влияния возраста (27–85 лет) на пероральный клиренс эверолимуса [49].

***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 [47].

***Пациенты с нарушением функции печени***

При применении эверолимуса у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд­ Пью) системная экспозиция препарата повышается в 1,6, 2,0-3,3 и 3,6 раз, соответственно. Необходима коррекция дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени [47].

***Пациенты с нарушением функции почек***

Существенного влияния величины клиренса креатинина (от 25 до 178 мл/мин) на клиренс (CL/F) эверолимуса не выявлено у пациентов с распространенными солидными опухолями. Постrрансплантационные нарушения функции почек (клиренс креатинина от 11 до 107 мл/мин) не влияли на фармакокинетику эверолимуса у пациентов после трансплантации органов [47].

**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 [47].

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

После ежедневного применения эверолимуса в дозе 5 мг или 10 мг отмечалась умеренная зависимость уменьшения фосфорилирования белка 4Е-ВР1 опухолевой ткани от средней минимальной концентрации (Cmin) эверолимуса в крови в равновесном состоянии. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что уменьшение фосфорилирования киназы S6 крайне чувствительно к ингибированию mTOR эверолимусом. Ингибирование фосфорилирования elF-40 было полным при всех значениях Cmin после ежедневного применения эверолимуса в дозе 10 мг.

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

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

При применении эверолимуса у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями выживаемость без прогрессирования в течение 18 месяцев составила 34,2%. У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, увеличение Cmin в 2 раза ведет к уменьшению объема опухоли на 13%.

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.

**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.

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

В регистрационных исследованиях эверолимуса приняло участие в общей сложности 2273 пациентов. Из них хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 1390 пациентов, из них 277 пациентов получали терапию по поводу распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, 412 пациентов по поводу распространенных и/или метастатических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы, 585 пациенток в постменопаузе получали препарат для лечения гормонозависимого распространенного рака молочной железы, 112 пациентов с туберозным склерозом по поводу ангиомиолипомы почки, у 50 из них также наблюдался как минимум один очаг СЭГА. Во всех исследованиях эверолимус назначался в дозе 10 мг/сутки.

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. В исследовании у пациентов с ангиомиолипомой почки и СЭГА первичной конечной точкой была частота ответа, определяемая как сокращение на 50% от исходного уровня в суммарном объеме целевых почечных АМЛ (>1 см в наибольшем диаметре) и отсутствие новых АМЛ, увеличения объема почек на >20% и кровотечений ≥2 степени, связанных с АМЛ. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении эверолимуса в сравнении с плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась в 2-3 раза при применении эверолимуса. Так, у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 1,9 месяца при приеме плацебо до 4,9 месяцев при приеме эверолимуса, у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,6 месяцев до 11,04 месяцев, соответственно, у пациенток с раком молочной железы – с 3,2 месяцев до 7,8 месяцев, соответственно. В исследовании у пациентов с АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка не проводилась).

**4.2.1.1. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии**

Регистрационное исследование III фазы RECORD-1 продемонстрировало клиническую эффективность эверолимуса (RAD001) у больных распространенным почечно-клеточным раком с прогрессированием опухолевого процесса или развитием непереносимой токсичности на фоне антиангиогенной таргетной терапии [18, 19].

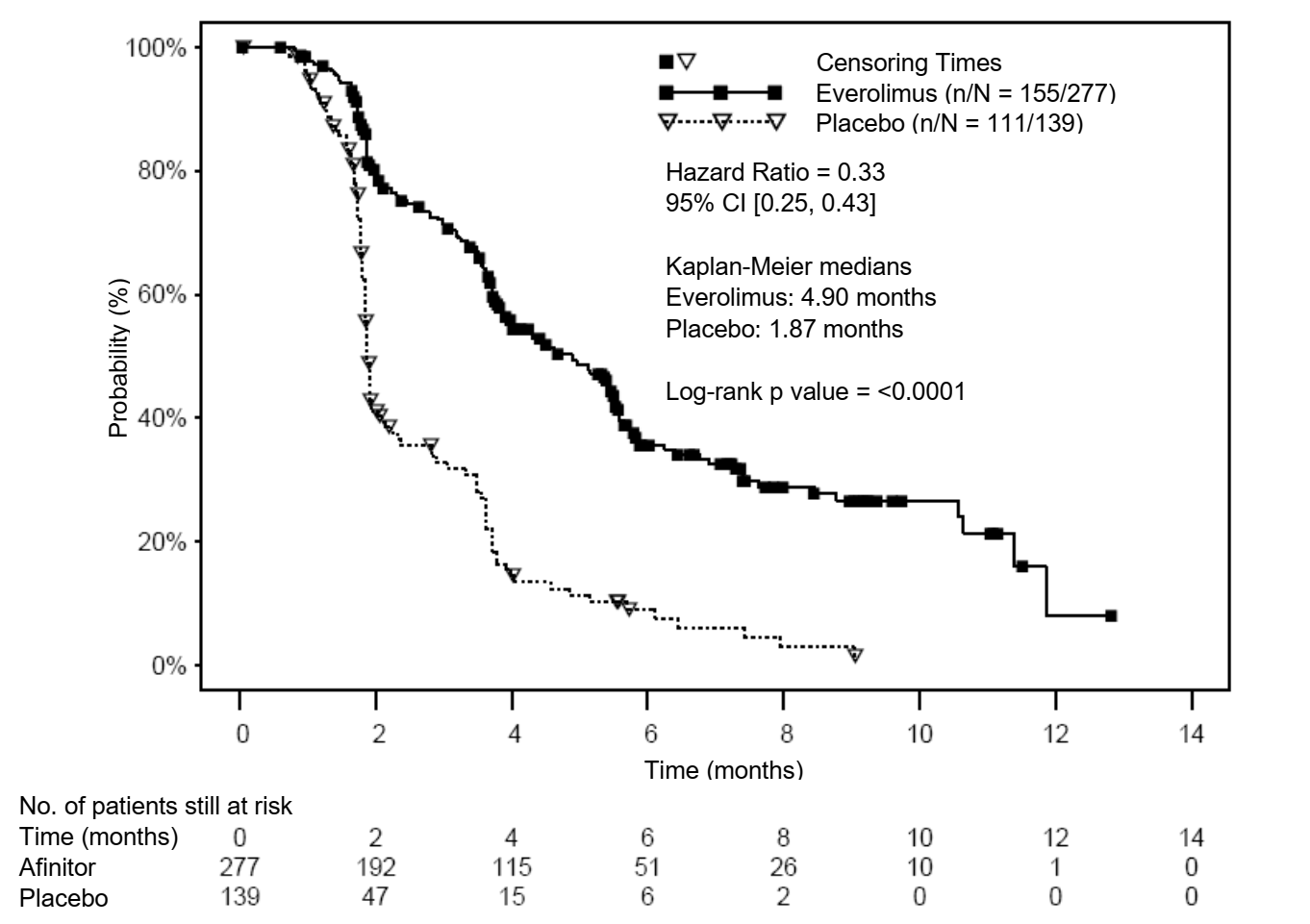
RECORD-1 – это международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы, в котором сравнивали эверолимус в дозе 10 мг/сут и плацебо в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией, было проведено у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, у которых заболевание прогрессировали во время или после лечения VEGFR-TKI (ингибитор тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов) (сунитиниб, сорафениб или сунитиниб и сорафениб одновременно). Предварительная терапия бевацизумабом и интерфероном-α также разрешалась. Пациенты были стратифицированы в соответствии с прогностической оценкой Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (MSKCC) (группы благоприятного, среднего и низкого риска) и предшествующей противоопухолевой терапии (1 против 2 предшествующих VEGFR-TKI).

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием RECIST (критерии оценки ответа в солидных опухолях) и оцененная в слепом независимом центральном обзоре. Вторичные конечные точки включали безопасность, частоту объективного ответа опухоли, общую выживаемость, симптомы, связанные с заболеванием, и качество жизни. После задокументированного радиологическим прогрессированием пациенты могли быть раскрыты исследователем: пациенты, рандомизированные в группу плацебо, могли затем получать эверолимус в дозе 10 мг/сут. Независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал прекратить это исследование во время второго промежуточного анализа, поскольку первичная конечная точка была достигнута.

**Таблица 4-1.** Результаты анализа выживаемости без прогрессирования в исследовании RECORD-1.

| **Популяция** | **n** | **Эверолимус**  **n=277** | **Плацебо**  **n=139** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы) (95% ДИ)** | |
| **Первичный анализ** | | | | | |
| Все пациенты, оценка заслепленным независимым центральным комитетом | 416 | 4,9 (4,0-5,5) | 1,9 (1,8-1,9) | 0.33  (0,25-0,43) | <0,0001a |
| **Вспомогательный анализ/анализ чувствительности** | | | | | |
| Все пациенты, оценка исследователем | 416 | 5,5 (4,6-5,8) | 1,9 (1,8-2,2) | 0,32  (0,25-0,41) | <0,0001a |
| *Прогностическая оценка MSKCC (оценка заслепленным независимым центральным комитетом)* | | | | | |
| Благоприятный риск | 120 | 5,8 (4,0-7,4) | 1,9 (1,9-2,8) | 0,31  (0,19-0,50) | <0,0001 |
| Промежуточный риск | 235 | 4,5 (3,8-5,5) | 1,8 (1,8-1,9) | 0,32  (0,22-0,44) | <0,0001 |
| Неблагоприятный риск | 61 | 3,6 (1,9-4,6) | 1,8 (1,8-3,6) | 0,44  (0,22-0,85) | 0,007 |
| **Примечание:**  a Стратифицированный лог-ранговый тест | | | | | |

**Рисунок 4-1.** Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (согласно оценке независимого центрального комитета).



Всего 416 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения эверолимуса (n=277) или плацебо (n=139). Демографические данные были хорошо сбалансированы (объединенный средний возраст [61 год; диапазон 27-85 лет], 78% мужчин, 88% представителей европеоидной расы, количество предшествующих терапий VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). Средняя продолжительность лечения в слепом исследовании составила 141 день (диапазон 19–451 день) для пациентов, получавших эверолимус, и 60 дней (диапазон 21–295 дней) для пациентов, получавших плацебо. Эверолимус превосходил плацебо по первичной конечной точке выживаемости без прогрессирования со статистически значимым снижением риска прогрессирования или смерти на 67% [49]. Результаты исследования представлены в Таблице 4-1 и на Рисунке 4-1.

Показатели шестимесячной ВБП составили 36% для терапии эверолимусом по сравнению с 9% для плацебо.

Подтвержденный объективный ответ опухоли наблюдался у 5 пациентов (2%), получавших эверолимус, в то время как у пациентов, получавших плацебо, его не наблюдалось. Таким образом, данные по выживанию без прогрессирования в первую очередь отражают популяцию со стабилизацией заболевания (соответствует 67% пациентов, получавших эверолимус).

Статистически значимого различия в общей выживаемости, связанной с лечением, отмечено не было (отношение рисков (ОР) 0,87; доверительный интервал: 0,65-1,17; р=0,177). В связи с переходом пациентов, ранее получавших плацебо, на открытую терапию эверолимусом после прогрессирования заболевания, общая выживаемость, связанная с различием в терапии, не могла быть установлена в долгосрочной перспективе.

**4.2.1.2. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы**

RADIANT-3 - многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование фазы III комбинации эверолимуса плюс наилучшая поддерживающая терапия (BSC) по сравнению с плацебо плюс BSC у пациентов с прогрессирующим НЭО, продемонстрировало статистически значимое клиническое преимущество эверолимуса по сравнению с плацебо за счет 2,4-кратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) (11,04 месяца по сравнению с 4,6 месяца) (ОР 0,35; 95% ДИ: 0,27, 0,45; р<0,0001) (см. Табл. 4-2 и Рис. 4-2).

В исследование RADIANT-3 были включены пациенты с хорошо и умеренно дифференцированной поздней НЭО, у которых заболевание прогрессировало в течение предшествующих 12 месяцев. Лечение аналогами соматостатина было разрешено в рамках BSC.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП, оцененная по RECIST (критерии оценки ответа при солидных опухолях). Вторичные конечные точки включали безопасность, частоту объективного ответа, продолжительность ответа и общую выживаемость (ОВ).

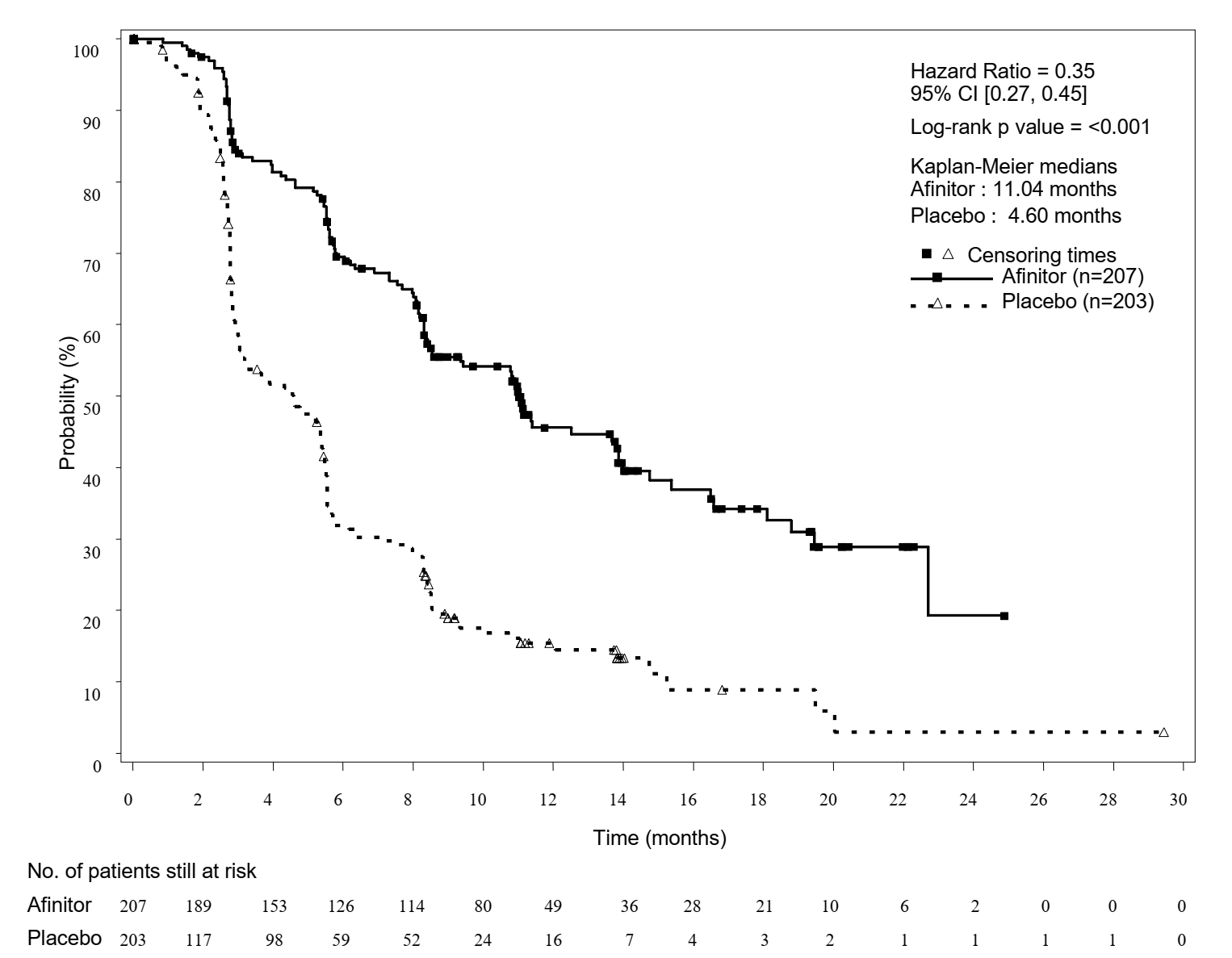
В общей сложности 410 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо эверолимуса 10 мг/сут (n=207), либо плацебо (n=203). Демография была хорошо сбалансирована (средний возраст 58 лет, 55% мужчин, 78,5% представителей европеоидной расы). Пятьдесят восемь процентов пациентов в обеих группах ранее получали системную терапию. Средняя продолжительность лечения в слепом исследовании составила 37,8 недели (диапазон 1,1–129,9 недели) для пациентов, получавших эверолимус, и 16,1 недели (диапазон 0,4–147,0 недель) для пациентов, получавших плацебо.

После прогрессирования заболевания или после раскрытия исследования 172 из 203 пациентов (84,7%), первоначально рандомизированных в группу плацебо, перешли на открытый препарат эверолимус. Средняя продолжительность открытого лечения среди всех пациентов составила 47,7 недели; 67,1 недели у 53 пациентов, рандомизированных в группу эверолимуса, которые перешли на эверолимус в открытом режиме, и 44,1 недели у 172 пациентов, рандомизированных в группу плацебо, которые перешли на эверолимус в открытом режиме [35, 49].

**Таблица 4-2.** Результаты анализа эффективности в исследовании RADIANT-3.

| **Популяция** | **Эверолимус**  **n=207** | **Плацебо**  **n=203** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы) (95% ДИ)** | | | | |
| Оценка исследователя по радиологическим данным | 11,04  (8,41-13,86) | 4,60  (3,06-5,39) | 0,35  (0,27-0,45) | <0,0001 |
| Независимая оценка по радиологическим данным | 13,67  (11,17-18,79) | 5,68  (5,39-8,31) | 0,38  (0,28-0,51) | <0,0001 |
| **Медиана общей выживаемости (месяцы) (95% ДИ)** | | | | |
| Медиана общей выживаемости | 44,02  (35,61-51,75) | 37,68  (29,14-45,77) | 0,94  (0,73-1,20) | 0,300 |

**Рисунок 4-2.** Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (согласно оценке исследователя по радиологическим данным).



RADIANT-4 - рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование фазы III комбинации эверолимус плюс лучшая поддерживающая терапия (BSC) по сравнению с плацебо плюс BSC проводилось у пациентов с далеко зашедшим, хорошо дифференцированным (степень 1 или степень 2) нефункциональные нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного или легкого происхождения без анамнеза и без активных симптомов, связанных с карциноидным синдромом.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененная с помощью критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), основанная на независимой радиологической оценке. Поддерживающий анализ ВБП был основан на обзоре местных исследователей. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), общую частоту ответов, степень контроля над заболеванием, безопасность, изменение качества жизни (FACT-G) и время до ухудшения состояния работоспособности Всемирной организации здравоохранения (PS ВОЗ).

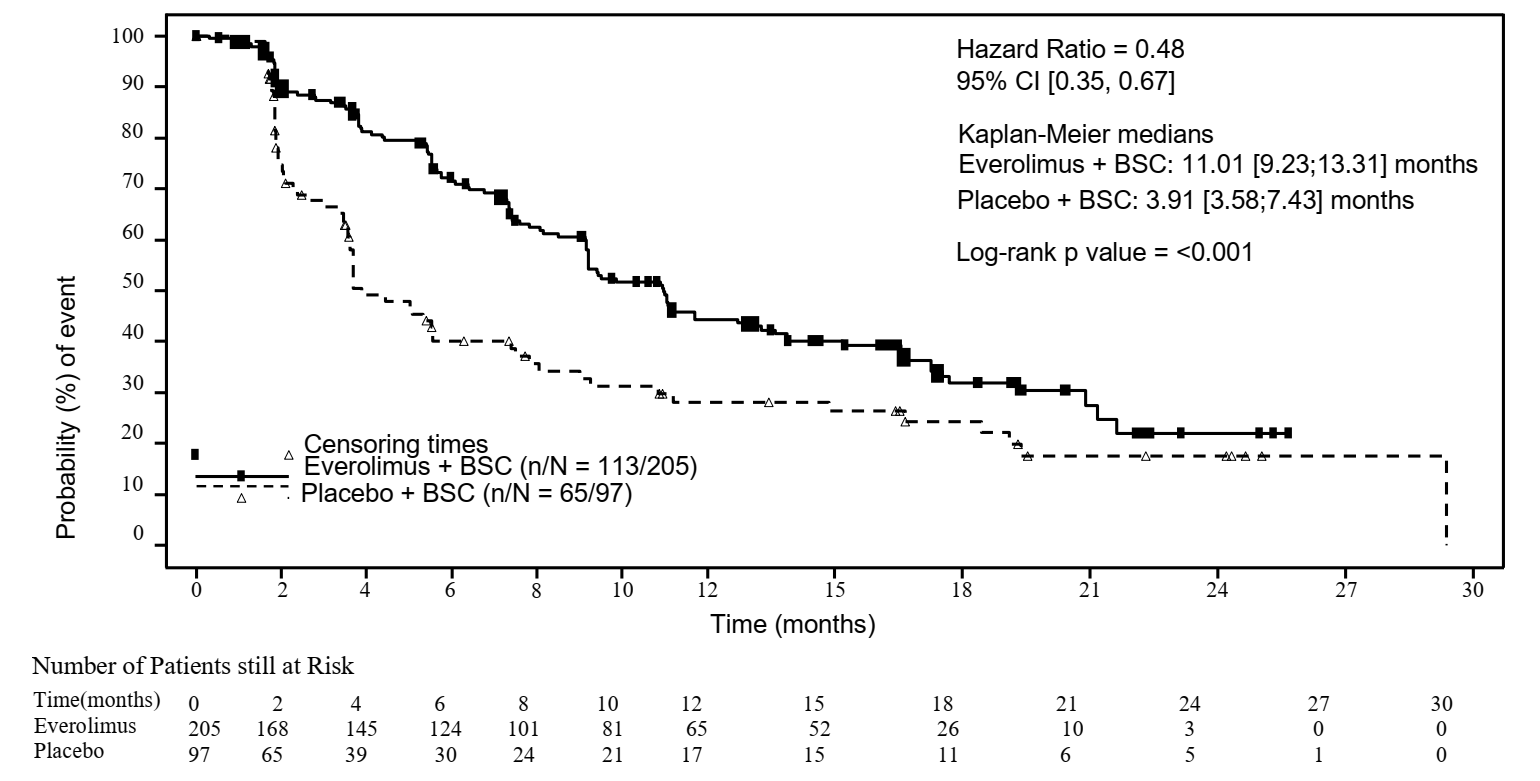
В общей сложности 302 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема эверолимуса (10 мг в день) (n=205) или плацебо (n=97). Демографические характеристики и характеристики заболевания в целом были сбалансированы (средний возраст 63 года [диапазон от 22 до 86], 76% европеоидов, в анамнезе применялись аналоги соматостатина [SSA]). Средняя продолжительность слепого лечения составила 40,4 недели для пациентов, получавших эверолимус, и 19,6 недель для пациентов, получавших плацебо [49].

Были получены результаты эффективности для первичной конечной точки ВБП (независимая оценка радиологических данных) из окончательного анализа ВБП (см. Таблицу 4-3 и Рисунок 4-3). Результаты эффективности ВБП (оценка радиологических данных исследователем) были получены в результате окончательного анализа ОВ (см. Таблицу 4-3).

**Таблица 4-3.** Результаты анализа выживаемости без прогрессирования в исследовании RADIANT-4.

| **Популяция** | **Эверолимус**  **n=205** | **Плацебо**  **n=97** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **p-значениеa** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы) (95% ДИ)** | | | | |
| Независимая оценка по радиологическим данным | 11,01  (9,2-13,3) | 3,91  (3,6-7,4) | 0,48  (0,35-0,67) | <0,001 |
| Оценка исследователя по радиологическим данным | 14,39  (11,24-17,97) | 5,45  (3,71-7,39) | 0,40  (0,29-0,55) | <0,001 |
| **Примечание:**  a Одностороннее p-значение по результатам стратифицированного лог-рангового теста. | | | | |

**Рисунок 4-3.** Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (согласно независимой оценке по радиологическим данным).

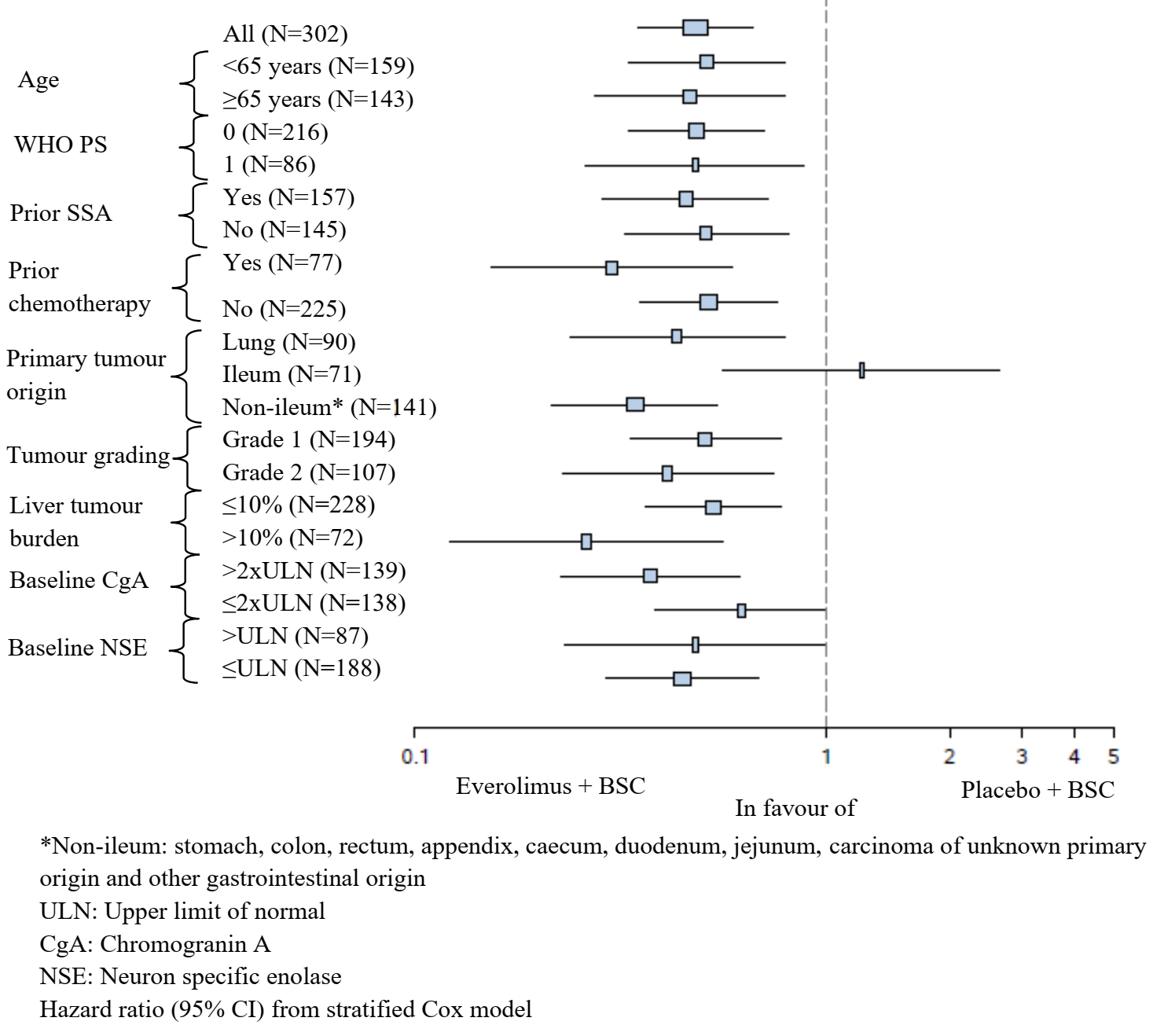


Во вспомогательном анализе положительный эффект от применения эверолимуса наблюдался во всех подгруппах, за исключением подгруппы пациентов с подвздошной кишкой в качестве первичной локализации опухоли (ОР=1,22 [95% ДИ: от 0,56 до 2,65] против популяции пациентов, у которых была отличная от подвздошной кишки первичная локализация опухоли (ОР=0,34 [95% ДИ: от 0,22 до 0,54]) против подгруппы пациентов с первичной локализацией опухоли в легких (ОР = 0,43 [95% ДИ: от 0,24 до 0,79]) (см. рис. 4-4).

Окончательный анализ общей выживаемости (ОВ) не показал статистически значимой разницы между теми пациентами, которые получали эверолимус или плацебо в течение слепого периода исследования (ОР = 0,90 [95% ДИ: 0,66–1,22]).

Не было разницы во времени до окончательного ухудшения PS ВОЗ (ОР = 1,02; [95% ДИ: 0,65, 1,61]) и времени до окончательного ухудшения качества жизни (общий балл FACT-G, ОР = 0,74; [95% ДИ: 0,50, 1,10]) [49].

**Рисунок 4-4.** Выживаемость без прогрессирования в подгруппах пациентов (согласно независимой оценке по радиологическим данным).



**4.2.1.3. Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии**

В исследовании BOLERO-2 изучена эффективность и токсичность комбинации эверолимуса и стероидного инактиватора ароматазы экземестана [6-8]. BOLERO-2 – международное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, включающее 724 пациентки с распространенным ER(+) РМЖ в постменопаузе с рецидивами болезни на фоне (или после) терапии нестероидными ингибиторами ароматазы. Исследование BOLERO-2 проводилось с июня 2009 г. по январь 2011 г. в 24 странах мира. Пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы: в 1-й группе 485 пациенток получали комбинированное лечение по схеме эверолимус 10 мг в день + экземестан 25 мг в день, во 2-й плацебо-контролируемой группе 239 пациенток получали лечение экземестаном. Пациентки были хорошо сбалансированы в группах по клиническим характеристикам (возрасту, расе, общему состоянию, локализациям метастазов), чувствительности к предшествующей эндокринотерапии, измеряемым и неизмеряемым очагам и полученному ранее лечению.

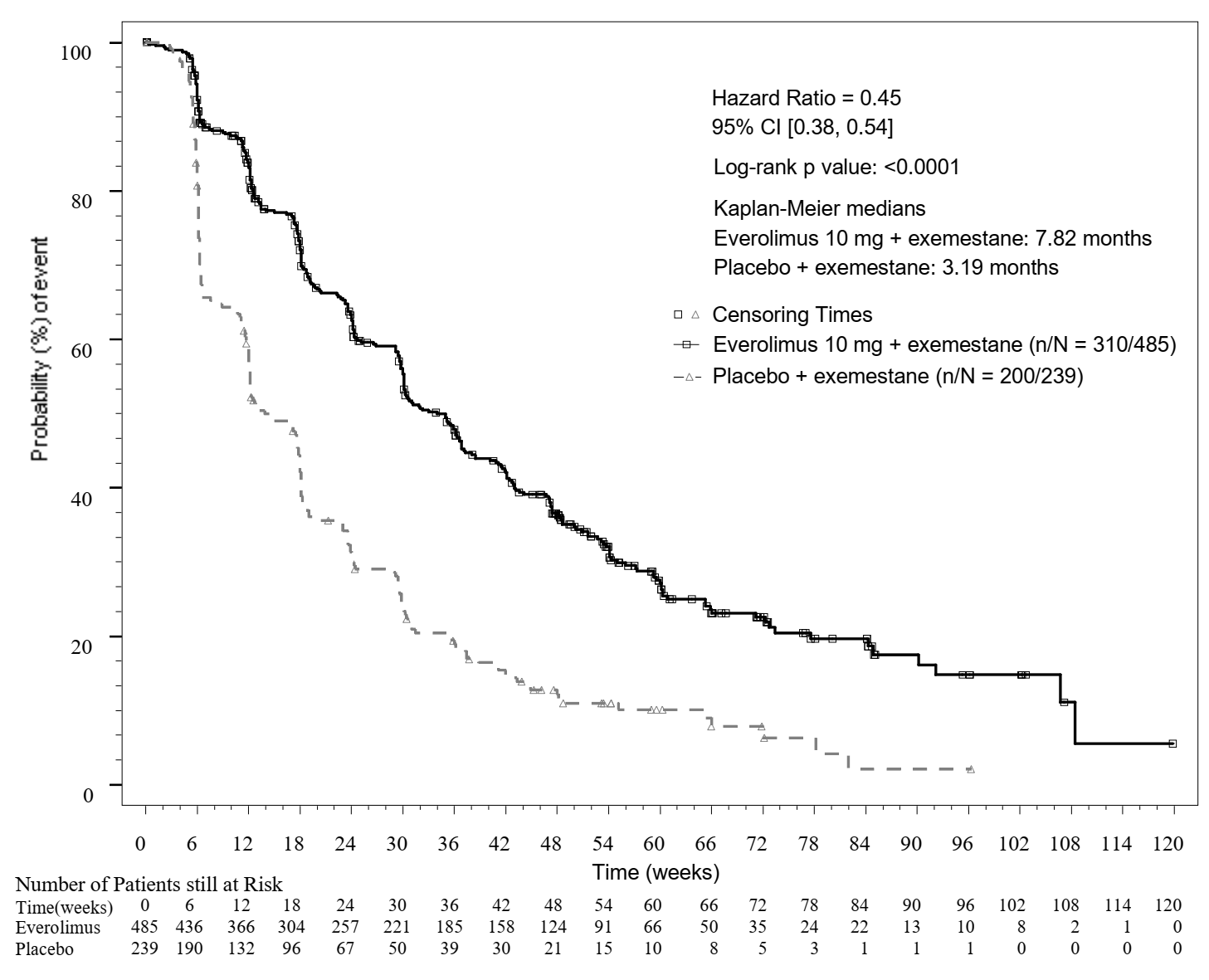
Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, оцениваемая исследователем с помощью шкалы RECIST. Вспомогательный анализ был проведен по выживаемости без прогрессирования, оцениваемой независимым центральным комитетом по шкале RECIST. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа, частоту клинической пользы, безопасность, изменение качества жизни (КЖ) и время до прогресирования заболевания по шкале ECOG PS.

При медиане наблюдения 18 мес при локальном анализе медиана БРВ значительно преобладала в группе эверолимуса: 7,8 мес против 3,2 мес; p< 0,0001). Эти данные были подтверждены централизованным анализом (11,0 мес против 4,1 мес; p < 0,0001). Причем было показано увеличение БРВ у пациенток при любых локализациях метастазов (с/без висцеральных метастазов, с костными проявлениями болезни), в том числе и у предлеченных больных. Предварительный анализ ОВ, осуществленный в декабре 2011 г., показал незначительное увеличение медианы ОВ в группе эверолимуса по сравнению с плацебо-контролируемой группой, окончательный анализ ОВ был проведен в конце 2013 г. Медиана времени приема эверолимуса составила 23,9 нед (1–123 нед), и 81% пациенток получили запланированную дозу эверолимуса.

**Таблица 4-4.** Результаты анализа эффективности в исследовании BOLERO-2.

| **Популяция** | **Эверолимусa**  **n=485** | **Плацебоa**  **n=239** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы) (95% ДИ)** | | | | |
| Оценка исследователя по радиологическим данным | 7,8 (6,9-8,5) | 3,2 (2,8-4,1) | 0,45  (0,38-0,54) | <0,0001 |
| Независимая оценка по радиологическим данным | 11,0 (9,7-15,0) | 4,1 (2,9-5,6) | 0,38  (0,31-0,48) | <0,0001 |
| **Медиана общей выживаемости (месяцы) (95% ДИ)** | | | | |
| Медиана общей выживаемости | 31,0  (28,0-34,6) | 26,6  (22,6-33,1) | 0,89  (0,73-1,10) | 0,1426 |
| **Наилучший общий ответ (%) (95% ДИ)** | | | | |
| Частота объективного ответаb | 12,6%  (9,8-15,9) | 1,7% (0,5-4,2) | НПd | <0,0001e |
| Клиническая пользаc | 51,3%  (46,8-55,9) | 26,4%  (20,9-32,4) | НПd | <0,0001e |
| **Примечание:**  a В комбинации с эксеместаном  b Частота объективного ответа – доля пациентов с полным или частичным ответом.  c Клиническая польза – доля пациентов с полным или частичным ответом или стабильным заболеванием в течение ≥24 недель  d Неприменимо  e p-значение получено по результатам проведения точного теста Кохрана-Мантеля-Хензеля с использованием стратифицированной версии критерия перестановки Кокрана-Армитиджа | | | | |

**Рисунок 4-5.** Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (согласно оценке исследователя по радиологическим данным).



ВOLERO-6 - рандомизированное открытое исследование фазы II с тремя группами эверолимуса в комбинации с экземестаном в сравнении с монотерапией эверолимусом и капецитабином при лечении женщин в постменопаузе с положительными по рецепторам эстрогена, отрицательными по HER2/neu, местно-распространенный, рецидивирующий или метастатический рак молочной железы после рецидива или прогрессирования предшествующего лечения летрозолом или анастрозолом.

Основная цель исследования заключалась в оценке ОР ВБП для эверолимуса + экземестан по сравнению с монотерапией эверолимусом. Ключевой вторичной целью было оценить ОР ВБП для эверолимуса + экземестан по сравнению с капецитабином.

Другие вторичные цели включали оценку ОВ, частоту объективных ответов, степень клинической пользы, безопасность, время до ухудшения показателей ECOG, время до ухудшения качества жизни и удовлетворенность лечением. В общей сложности 309 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для комбинации эверолимуса (10 мг в сутки) + экземестана (25 мг в сутки) (n=104), монотерапии эверолимусом (10 мг в сутки) (n=103) или капецитабином (доза 1250 мг/м2 два раза в день в течение 2 недель с последующим недельным перерывом, 3-недельный цикл) (n=102). На момент прекращения сбора данных средняя продолжительность лечения составляла 27,5 недель (диапазон 2,0–165,7) в группе эверолимус + экземестан, 20 недель (1,3–145,0) в группе эверолимуса и 26,7 недель (1,4–177,1) в группе капецитабина.

Результат окончательного анализа ВБП с 154 случаями ВБП, наблюдаемыми на основе оценки местных исследователей, показал расчетное ОР 0,74 (90% ДИ: 0,57; 0,97) в пользу группы эверолимус + экземестан по сравнению с группой эверолимус. Медиана ВБП составила 8,4 месяца (90% ДИ: 6,6; 9,7) и 6,8 месяца (90% ДИ: 5,5; 7,2) соответственно. Для ключевой вторичной конечной точки ВБП расчетное ОР составило 1,26 (90% ДИ: 0,96; 1,66) в пользу капецитабина по сравнению с комбинацией эверолимус + экземестан на основании 148 наблюдаемых событий ВБП.

Результаты вторичной конечной точки ОВ не соответствовали первичной конечной точке ВБП, при этом наблюдалась тенденция в пользу группы, получавшей только эверолимус. Оценка ОР составила 1,27 (90% ДИ: 0,95; 1,70) для сравнения ОВ в группе, получавшей только эверолимус, и в группе, получавшей эверолимус + экземестан. Расчетное ОР для сравнения ОВ в группе, получавшей комбинацию эверолимус + экземестан, по сравнению с группой, получавшей капецитабин, составило 1,33 (90% ДИ: 0,99; 1,79) [49].

#### 4.2.1.4 Ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом; субэпиндимальные гигантоклеточные астроцитомы

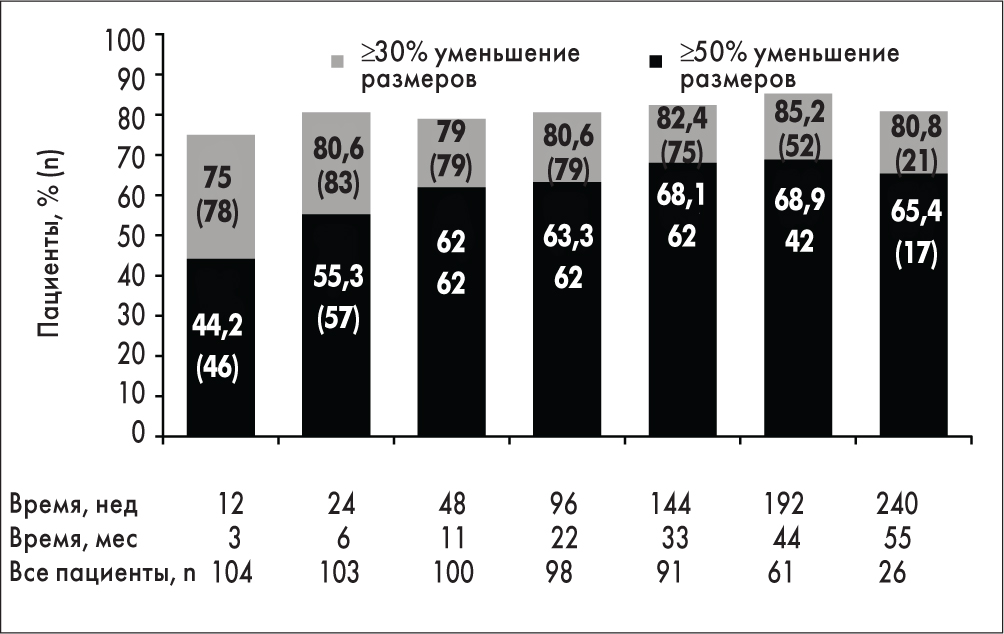
EXIST‑2 – проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое с параллельными группами многоцентровое исследование III фазы, посвященное изучению эверолимуса в дозе 10 мг/сут против плацебо [12]. Первичной конечной точкой была частота ответа, определяемая как сокращение на 50% от исходного уровня в суммарном объеме целевых почечных АМЛ (>1 см в наибольшем диаметре) и отсутствие новых АМЛ, увеличения объема почек на >20% и кровотечений ≥2 степени, связанных с АМЛ. Первоначальный ответ требовал подтверждения повторным МРТ-сканированием. Все результаты МРТ-исследований анализировались централизованно независимыми радиологами. Дополнительные конечные точки включали продолжительность ответа, время до ответа и прогрессирования АМЛ, долю пациентов с ≥30% уменьшением объема АМЛ, долю пациентов, перенесших хирургическое удаление опухоли, а также частоту ответа со стороны поражений кожи. Кроме того, оценивалась частота ответа СЭГА (сокращение на ≥50% суммарного объема целевой опухоли при отсутствии новых СЭГА без ухудшения поражения и отсутствие новой или ухудшающейся гидроцефалии). У пациентов с ЛАМ (спорадический лимфангиолейомиоматоз) проводился мониторинг функции легких. Оценка безопасности лечения включала регистрацию всех неблагоприятных событий и серьезных побочных эффектов (ПЭ).

В общей сложности 112 пациентов получили по крайней мере одну дозу эверолимуса и были включены в этот анализ: 79 больных изначально были рандомизированы в группу эверолимуса и 33 перешли из группы плацебо на открытую терапию эверолимусом. По состоянию на 4 февраля 2015 г. 83 пациента (74,1%) завершили терапию по протоколу исследования. Женщины составляли 65,2%, средний возраст пациентов на момент включения в исследование – 32,2 года. Более пяти очагов АМЛ в начале исследования наблюдались у 59,8% пациентов, 29,5% имели почечную АМЛ размером 8 см. Общая сумма объемов очагов АМЛ составила 92,1 (диапазон 2,8-1611,5) см3. Более 1/3 пациентов (37,5%) подверглись операции в связи с осложнениями АМЛ до начала терапии эверолимусом; медиана уровня клубочковой фильтрации исходно составила 86 (диапазон 23-178) мл/мин/1,73 м2. У 50 пациентов (44,6%) имелся один очаг СЭГА.

Средняя продолжительность исследования составила 47,2 месяца, медиана длительности терапии эверолимусом – 46,9 месяца (диапазон 0,5-63,9). Средняя доза составляла 8,7 (диапазон 1,9-19,3) мг/сут при относительной интенсивности дозы (отношение вводимой дозы к запланированной) 0,86. Большинство (82,1%) пациентов получали эверолимус 2,8 года, 12,5% – 4,5 года. Десять (8,9%) пациентов прекратили исследование из-за ПЭ. Примерно 80% пациентов нуждались в одном прерывании приема и/или сокращении дозы, наиболее распространенной причиной чего были ПЭ. За 4 года исследования примерно 60% пациентов получали эверолимус в дозе 10 мг/сут, около 30% – от 5 до 10 мг/сут (в основном 5 мг/сут) и 10-15% пациентов принимали от 0 до <5 мг/сут (в основном 5 мг через день) – из 58 пациентов, которые получали эверолимус не менее 4 лет.

Из 112 пациентов с одной целевой АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среднее время до достижения ответа составило 2,89 месяца (95% ДИ 2,79-3,19). Лучший общий результат стабилизации АМЛ (между сокращением объема поражения <50% от исходного уровня и увеличением объема <25% от исходного) был зарегистрирован у 34 пациентов (30,4%; 95% ДИ 22,0-39,8%); у одного пациента заболевание прогрессировало в течение 18 нед после начала терапии эверолимусом. У 12 (10,7%) пациентов оценка ответа не проводилась, в основном из-за отсутствия исходных измерений объема почек.

**Рисунок 4-6.**Уровень ответа ангиомиолипомы почки на терапию эверолимусом с течением времени.



По крайней мере одно сокращение от исходного уровня в сумме объемов поражений АМЛ наблюдалось у 98 (97%) из 101 оцениваемого пациента в период исследования. Снижение объема АМЛ на уровне 30% поддерживалось у 75% пациентов. Со временем доля пациентов, достигших сокращения объема на 50%, увеличилась. Анализ подтвердил, что более продолжительное лечение ассоциировалось со снижением общего объема очагов АМЛ, особенно в течение 3 мес после начала лечения. В течение первых 3 мес было зафиксировано ­снижение суммарного объема новообразований на 46% (95% ДИ 37-54%) по сравнению с исходным. Три последующих месяца лечения привели к небольшому – <2% – сокращению (95% ДИ <1-2%) в суммарном объеме по сравнению с исходным. Прогрессирование АМЛ наблюдалось у 16 пациентов (14,3%; 95% ДИ 8,4-22,2%). Причинами прогрессирования были увеличение размера АМЛ (6 пациентов) и увеличение объема почек (10 пациентов); 9 участников продолжали терапию, несмотря на прогрессирование заболевания, из-за наличия клинической пользы. Прогрессированию заболевания предшествовало снижение дозы или прерывание терапии у 13 (81,3%) из 16 пациентов. Только у 2 из 65 пациентов, получивших исходно подтвержденный ответ АМЛ, в период исследования наблюдалось прогрессирование заболевания, зафиксированное по сравнению с минимальным достигнутым объемом АМЛ. Продолжительность периода от первого ответа до прогрессирования АМЛ или последней доступной рентгенологической оценки варьировалась от 3,0 до 55,5 месяца.

Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка не проводилась). Наблюдалось постепенное снижение средних объемов СЭГА с течением времени. Более половины пациентов перенесли сокращение объема СЭГА на 30% в различные периоды, доля пациентов со снижением объема СЭГА на 50% со временем увеличивалась. Среднее время до ответа СЭГА составило 8,31 месяца. Ни у одного из 24 пациентов, ответивших на лечение, СЭГА не прогрессировала во время исследования.

У 29 пациентов с ЛАМ, которые получали эверолимус, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1), форсированная жизненная емкость (FVC) и DLCO со временем уменьшались незначительно. Среднее процентное изменение FEV1 составляло -3,45% от исходного на 24-й неделе, ±5,88% на 96-й и ±9,00% на 192-й неделе. Среднее процентное изменение в FVC было 0% на 24-й неделе, ±1,25% на 96-й и ±4,29% на 192-й неделе; среднее процентное изменение в DLCO составляло ±2,69, ±10,19 и ±10,62% соответственно. Кроме того, наблюдалось увеличение общего и остаточного объема легких [12].

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

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 2879 пациентов, получавших эверолимус в одиннадцати клинических исследованиях, включавших 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III и 6 открытых исследований фазы I и фазы II у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, зуд, снижение массы тела, гиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель и головная боль.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были стоматит, анемия, гипергликемия, инфекции, утомляемость, диарея, пневмонит, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, протеинурия, лимфопения, кровотечения, гипофосфатемия, сыпь, артериальная гипертензия, пневмония, повышение АЛТ и АСТ.

**4.2.2.1. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии**

В регистрационном исследовании III фазы RECORD-1 у больных с распространенным почечно-клеточным раком с прогрессированием опухолевого процесса или развитием непереносимой токсичности на фоне антиангиогенной таргетной терапии, нежелательные явления, ассоциированные с назначением эверолимуса, в большинстве случаев имели I—II степени тяжести, были управляемыми и обратимыми. В процессе терапии эверолимусом сохранялось удовлетворительное качество жизни. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III—IV степеней тяжести, развившимися у > 5 % больных, являлись: лимфопения (18 %), гипергликемия (16 %), анемия (13 %), инфекция (10 %), диспноэ (7 %), гипофосфатемия (6 %) и слабость (5 %).

**4.2.2.2. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы**

В исследовании RADIANT-3 нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были в основном 1 или 2 степени тяжести и включали стоматит (у 64% пациентов в группе эверолимуса против 17% в группе плацебо), сыпь (49% против 10%), диарею (34% против 10%), усталость (31% против 14%) и инфекции (23% против 6%), в основном верхних дыхательных путей. Нежелательные явления 3 или 4 степени, которые чаще встречались при приеме эверолимуса, чем при приеме плацебо, включали анемию (6% против 0%) и гипергликемию (5% против 2%).

В исследовании RADIANT-4 нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были в основном 1 или 2 степени тяжести. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести, связанные с приемом препарата, встречались редко и включали стоматит (у 18 [9%] из 202 пациентов в группе эверолимуса по сравнению с 0 из 98 пациентов в группе плацебо), диарею (у 15 [7%] по сравнению с 2 [2%]), инфекции (14 [7%] против 0), анемию (8 [4%] против 1 [1%]), утомляемость (7 [3%] против 1 [1%]) и гипергликемию (7 [3%] против 0).

**4.2.2.3. Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии**

Среди нежелательных проявлений при приеме эверолимуса отмечены стоматит (59%), сыпь (39%), утомляемость (37%), диарея (34%) и тошнота (31%), причем самыми частыми проявлениями токсичности 3 и 4-й степени были стоматит (8%), гипергликемия (5%), утомляемость (4%). Таким образом, исследование BOLERO-2 показало высокую эффективность использования комбинации эверолимуса и экземестана при ER(+)HER2(-) распространенном РМЖ, у пациенток в постменопаузе, предлеченных ингибиторами ароматазы. Показано убедительное увеличение медианы БРВ при использовании эверолимуса – на 4,4 мес при локальном анализе и на 6,9 мес при централизованной оценке. Важным является факт снижения риска дальнейшего прогрессирования распространенного процесса у пациенток, принимающих эверолимус: с висцеральными метастазами на 53%, без висцеральных метастазов на 59%.

В исследовании BOLERO-6 нежелательные явления 3–4 степени чаще встречались при приеме капецитабина (74%; n = 75) по сравнению с эверолимусом в сочетании с экземестаном (70%; n = 73) или монотерапией эверолимусом (59%; n = 61). Серьезные нежелательные явления чаще встречались при приеме эверолимуса в сочетании с экземестаном (36%; n = 37) по сравнению с монотерапией эверолимусом (29%; n = 30) или капецитабином (29%; n = 30).

#### 4.2.2.4 Ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом; субэпиндимальные гигантоклеточные астроцитомы

Исследование EXIST-2 носило длительный характер и продолжалось (вместе с двойной слепой фазой) от 4 до 5 лет [12]. На момент проведения анализа 79% (89/112) пациентов продолжают получать эверолимус по поводу имеющихся ангиомиолипом. Препарат был отменен у 20,5% пациентов: из-за побочных эффектов — у 8%, из-за прогрессирования ангиомиолипомы — у 1,8%, из-за отзыва информированного согласия — у 4,5%, по административным причинам — у 1,8%. Процент ответивших на лечение пациентов увеличился с 42 до 56,3%. У 15 (13,4%) пациентов отмечалось прогрессирование (увеличение объема ангиомиолипомы), 10 из них продолжали прием препарата, у 5 — препарат был отменен. Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит (44,6%), стоматит (42,9%), гиперхолестеролемия (35,7%), акне и головная боль (по 31,3%), инфекции мочевыводящих путей (30,4%), афтозный стоматит (25,9%), диарея (24,1%), повышение артериального давления (23,2%), кашель (21,4%) и тошнота (20,5%). Аменорея отмечалась у 5,6% пациенток. Большинство побочных эффектов были 1-й или 2-й степени тяжести. У 3 пациентов отмечалось повышение уровня мочевой кислоты, которое было расценено как побочный эффект 4-й степени тяжести. Среди побочных эффектов, приведших к отмене препарата, были сосудистые отеки, снижение уровня фосфора в сыворотке, бронхоспазм, судороги, диарея, локализованный отек, протеинурия, карционома печени, рак пазухи носа, рабдомиолиз и токсическое поражение кожи (по одному побочному эффекту у каждого пациента с отменой препарата). Снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 30 мл/мин/1,73 м2) отмечалось у 8 (7,1%) пациентов; все они имели снижение клубочковой фильтрации еще до начала терапии эверолимусом. Повышение уровня креатинина 1-й или 2-й степени тяжести отмечалось у 8% (16,1%), протеинурия 1–2-й степени тяжести — у 17% пациентов, в 2 случаях она была более тяжелой, но разрешилась после уменьшения дозы или перерыва в приеме препарата. Ни у одного пациента не было кровотечений, связанных с ангиомиолипомами, нефрэктомии или эмболизации сосудов ангиомиолипомы [16].

## Список литературы

1. Morrow P.K., Wulf G.M., Ensor J. et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 23. P. 3126–3132.
2. Jerusalem G., Fasolo A., Dieras V. et al. Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 125. № 2. P. 447–455.
3. Andre F., Campone M., O’Regan R. et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 34. P. 5110–5115.
4. Dalenc F., Campone M., Hupperets P. et al. Everolimus in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab and taxanes: A multicenter phase II clinical trial // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 1013.
5. Bachelot Th, Bourgier C, Cropet C et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors. A GINECO Study. J Clin Oncol 2012; 30 (22): 2718–24. 25.
6. Beck TJ, Rugo HS, Howard A et al. BOLERO-2: health-related qualityof-life in metastatic breast cancer patients treated with everolimus and exemestane vs exemestane. Abstr. ASCO 2012.
7. Piccart M, Baselga J, Noguchi S et al. Poster P6-04-02 final progression-free survival analysis of BOLERO-2. A phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Sympos 2012; 4–8.
8. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M et al. Everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to Letrozole or Anastrozole: long-term efficacy and safety results of the BOLERO-2 trial. Abstr. 253. 8th European Breast Cancer Conference. Vienna, Austria 2012.
9. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus Letrozole compared with placebo plus Letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27 (16): 2630–7.
10. *Fabrice André et al. The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 6, Pages 580-591, May 2014.*
11. Эверолимус (Афинитор): новые возможности терапии злокачественных опухолей/ В.А. Горбунова. 2014. №8.
12. Bissler J. J., Kingswood J. K., Radzikowska E. et al Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381: 9869: 817–824
13. Krueger D. A., Care M. M., Holland K. et al. Everolimus for sub-ependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med 2010; 363: 19: 1801–1811.
14. Franz D. N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safe-ty of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas asso-ciated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 9861: 125–132.
15. Franz D. N., Belousova E., Sparagana S. et al Long-term Effica-cy and Safety of Everolimus for the Treatment of Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex in EXIST-1: Approximately 3.5 Years of Exposure. Poster presentation at 67th American Academy of Neurology Annual Meeting; 18–25 April 2015, Washington, DC, 2015; <https://www.aan.com/conferences/2015-annual-meeting/>
16. Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю. Таргетная терапия туберозного склероза. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):106-112. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112>
17. Тимофеев Илья, Снеговой Антон, Варламов Сергей, Сафина Суфия, Варламов Илья, Гурина Людмила, Манзюк Людмила Применение эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование crad001lru02t // ОУ. 2015. №2. С.34-39.
18. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372(9637):449-56.
19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116(18):4256-65.
20. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.
21. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol 2010;58(3): 398-406.
22. Escudier B., Kataja V., ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5:v137—9.
23. de Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H. et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer 2009;45:765—73.
24. Calvo E., Maroto P., del Muro X.G. et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev 2010;29 Suppl 1:1—10.
25. Patard J.J., Baumert H., Correas J.M. et al. Recommendations onco-urology 2010: kidney cancer. Prog Urol 2010;20(Suppl 4):S319—39.
26. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014. C. 35. [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014. P. 35. (In Russ.)].
27. Мария Игоревна Волкова, Д.А. Носов, В.А. Черняев, Е.А. Ворошилова, М.C. Саяпина, Г.П. Колесников, Р.В. Леоненков, Д.А. Хворостенко, П.С. Борисов, М.У. Шушаков, Н.В. Кирдакова, Б.Я. Алексеев, М.Г. Матяш Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования) // ОУ. 2016. №2. С.18-26.
28. Blesius A., Beuzelink B., Chevreau C. Are TKIs still active in patients treated with TKI and everolimus? Experience from 36 patients treated in France in the RECORD 1 trial. ESMO 2010 (abstr 4179).
29. Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic. Ren Cell Carc 2010;58:62.
30. Gruenwald V., Seidel C., Fenner M. Antitumor activity of tyrosine kinase inhibitors (TKI) after failure of RAD001 in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Genitourinary Cancers Symposium 2010. Abstr. 414. Available at: http://www.asco.org/ ascov2/Meetings/Abstracts.
31. Bajetta E, Catena L, Fazio N, Pusceddu S, Biondani P, Blanco G, Ricci S, Aieta M, Pucci F, Valente M, Bianco N, Mauri CM, Spada F. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. Cancer. 2014; 120 (16): 2457-2463.
32. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized, phase II, open-label, multicenter trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
33. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. J. Clin. Oncol. 2010; 28(1): 69—76.
34. Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). In: 35th ESMO Congress. Book of Abstracts. 2010; Abstr. LBA8.
35. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. A randomized, double-blind, pla-cebocontrolled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADI-ANT-3). In: 35th ESMO Congress. Book of Abstracts. 2010; Abstr. LBA9.
36. Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Book of Abstracts. 2010; Abstr. 127.
37. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). J. Clin. Oncol. 2010; 28(15, Suppl.: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting edition). Abstr. 5503.
38. Capdevila J., Salavar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastrointestinal neoendocrine tumors . Targ. Oncol. 2009; 4: 287-96.
39. Yao J., Phan A., Chang D. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advansed low to intermediate grade neuroendocrine tumops: results of a phase 2 study. J. Clin. Oncol. 2008; 26 (26): 4311-8.
40. Tahemero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose- and shedule-dependent inhibition of the mammalian target rapamicin pathway with everolimus: a phase 1 tumor pharmacodynamic study in patient with ed-vanced solid tumors . J. Clin. Oncol. 2008; 26(10): 1603-10.
41. Симоненко Владимир Борисович, Дулин Петр Алексеевич, Маканин Михаил Алексеевич Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. 2014. №8. С.5-14.
42. Escudier B.J., Bracarda S., Rey J.P. et al. Open-label, phase II raptor study of everolimus (EVE) for papillary mRCC: Efficacy in type 1 and type 2 histology. J Clin Oncol 2014;32 (suppl 4; abstr 410).
43. Jac J., Giessinger S., Khan M. et al. A phase II trial of RAD001 in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). 2007ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007;25:5107.
44. Jac J., Amato R.J., Giessinger S. et al. A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic renal cell carcinoma which has progressed on tyrosine kinase inhibition therapy. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2008;26:5113.
45. М.Д. Алиев, А.З. Дзампаев, Э.Р. Сенжапова Возможность применения комбинации препаратов Эверолимус/Сорафениб при лечении детей и подростков с рефрактерным течением остеосаркомы и саркомы Юинга: опыт НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России // Онкопедиатрия. 2015. №3. С.337.
46. Дорофеева М. Ю., Сахарова О. В. Путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR как мишень патогенетической терапии туберозного склероза // МС. 2012. №1. С.90-103.
47. Официальная инструкция на оригинальный препарат Афинитор. 2021. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=a67f9273-1fef-40b6-932f-1d271e5d6752
48. Danesi R., Boni J.P., Ravaud A. Oral and intravenously administered mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: pharmacokinetic considerations and clinical implications. Cancer Treat Rev 2013;39: 784-92.
49. EMA. Afinitor. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\_en.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Эверолимус – это 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.

В доклинических исследованиях было выявлено, что 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, 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 мРНК и таким образом, производство белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода.

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, 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).

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

Оригинальный препарата эверолимуса Афинитор® был зарегистрирован в РФ 18.03.2010. Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, который зарегистрирован для лечения ПКР, резистентного к анти-VEGF терапии.

В клинической практике эверолимус используется для лечения распространенного и/или метастатического почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенных и/или метастатических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы; гормонозависимого распространенного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии; субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли; ангиомиолипом почки, не требующих немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом.

Клинических исследований препарата ОНКОЛИМУС (DT-EVR), таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 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 Афинитор®, таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-EVR полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу 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 Афинитор®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-EVR пока не проводилось.

Клиническая разработка эверолимуса включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с распространенными солидными опухолями, 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 пациентов с распространенными и/или метастатическими опухолями, 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%. Концентрация эверолимуса в плазме крови составляет примерно 20% от его концентрации в цельной крови при концентрациях вещества, регистрируемых в крови у пациентов с раком, принимающих эверолимус по 10 мг в день. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. 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 (Афинитор®) были проведены у пациентов с ПКР, метастатическими нейроэндокринными опухолями,РМЖ, АМЛ и СЭГА.

В регистрационных исследованиях эверолимуса приняло участие в общей сложности 2273 пациентов. Из них хотя бы одну дозу эверолимуса приняли 1390 пациентов, из них 277 пациентов получали терапию по поводу распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, 412 пациентов по поводу распространенных и/или метастатических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы, 585 пациенток в постменопаузе получали препарат для лечения гормонозависимого распространенного рака молочной железы, 112 пациентов с туберозным склерозом по поводу ангиомиолипомы почки, у 50 из них также наблюдался как минимум один очаг СЭГА. Во всех исследованиях эверолимус назначался в дозе 10 мг/сутки.

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. В исследовании у пациентов с ангиомиолипомой почки и СЭГА первичной конечной точкой была частота ответа, определяемая как сокращение на 50% от исходного уровня в суммарном объеме целевых почечных АМЛ (>1 см в наибольшем диаметре) и отсутствие новых АМЛ, увеличения объема почек на >20% и кровотечений ≥2 степени, связанных с АМЛ. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении эверолимуса в сравнении с плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась в 2-3 раза при применении эверолимуса. Так, у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 1,9 месяца при приеме плацебо до 4,9 месяцев при приеме эверолимуса, у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,6 месяцев до 11,04 месяцев, соответственно, у пациенток с раком молочной железы – с 3,2 месяцев до 7,8 месяцев, соответственно. В исследовании у пациентов с АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка не проводилась).

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 2879 пациентов, получавших эверолимус в одиннадцати клинических исследованиях, включавших 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III и 6 открытых исследований фазы I и фазы II у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, зуд, снижение массы тела, гиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель и головная боль.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были стоматит, анемия, гипергликемия, инфекции, утомляемость, диарея, пневмонит, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, протеинурия, лимфопения, кровотечения, гипофосфатемия, сыпь, артериальная гипертензия, пневмония, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ).

**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 Афинитор®, 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).

У пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком, метастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, а также гормонозависимым распространенным раком молочной железы нежелательные явления такие же, как у пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ассоциированными с туберозным склерозом, в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли, у пациентов с ангиомиолипомой почки, ассоциированной с туберозным склерозом, не требующим немедленного хирургического вмешательства, за исключением повышения уровня щелочной фосфатазы в крови.

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.

| **Частота НЛР** | **НЛР** |
| --- | --- |
| ***Инфекции и инвазии*** | |
| Очень часто | Инфекцииa |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | |
| Очень часто | Анемия |
| Часто | Тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения |
| Нечасто | Панцитопения |
| Редко | Истинная эритроцитарная аплазия костного мозга |
| ***Нарушения со стороны иммунной системы*** | |
| Нечасто | Реакции гиперчувствительности |
| ***Нарушения метаболизма и питания*** | |
| Очень часто | Снижение аппетита, гипергликемия, гиперхолестеринемия |
| Часто | Гипертриглицеридемия, гипофосфатемия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипокалиемия, дегидратация, гипокальциемия |
| ***Психические расстройства*** | |
| Часто | Бессонница |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | |
| Очень часто | Изменения восприятия вкуса, головная боль |
| Нечасто | Потеря вкусовой чувствительности |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | |
| Часто | Отек век |
| Нечасто | Конъюктивит |
| ***Нарушения со стороны сердца*** | |
| Нечасто | Хроническая сердечная недостаточность |
| ***Нарушения со стороны сосудов*** | |
| Часто | Кровотечения различной локализации, гипертензия, лимфедемаb |
| Нечасто | «Приливы», тромбоз глубоких вен |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | |
| Очень часто | Пневмонитc, носовое кровотечение, кашель |
| Часто | Одышка |
| Нечасто | Кровохарканье, легочная эмболия |
| Редко | Острый респираторный дистресс-синдром |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | |
| Очень часто | Стоматитd, диарея, тошнота |
| Часто | Рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, воспаление слизистых оболочек, боль в животе, диспепсия, дисфагия |
| ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** | |
| Часто | Повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** | |
| Очень часто | Кожная сыпь, кожный зуд |
| Часто | Сухость кожи, поражение ногтевых пластин, легкая алопеция, акне, эритема, ломкость ногтевых пластин, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, шелушение кожи, повреждения кожи |
| Редко | Ангионевротический отек |
| ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*** | |
| Часто | Артралгия |
| ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** | |
| Часто | Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови, почечная недостаточность |
| Нечасто | Учащенное мочеиспускание в дневное время суток, острая почечная недостаточность |
| ***Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*** | |
| Часто | Нерегулярный менструальный циклe |
| Нечасто | Аменореяe |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | |
| Очень часто | Повышенная утомляемость, астения, периферические отеки |
| Часто | Повышение температуры тела |
| Нечасто | Некардиогенная боль в груди, медленное заживление ран |
| ***Лабораторные и инструментальные данные*** | |
| Очень часто | Снижение массы тела |
| ***Травмы, интоксикации и осложнения процедур*** | |
| Частота неизвестнаf | Местная воспалительная реакция в ранее облученной области |
| **Примечание:**  a Включает все реакции в рамках класса систем органов «инфекции и инвазии», включая (часто) пневмония, инфекция мочевыводящих путей; (нечасто) бронхит, опоясывающий герпес, сепсис, абсцесс и отдельные случаи оппортунистических инфекций [например, аспергиллез, кандидоз, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci / Pneumocystis carinii* и гепатит В и (редко) вирусный миокардит.  b Нежелательная реакция выявлена в ходе постмаркетингового наблюдения. Частота определена путем обобщения данных всех проведенных исследований.  с Включает: (очень часто) пневмонит, (часто) интерстициальную болезнь легких, легочную инфильтрацию, (редко) альвеолярное легочное кровотечение, легочную токсичность, альвеолит.  d Включает: (очень часто) стоматит, (часто) афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки языка и полости рта, (нечасто) глоссит, глоссалгию.  e Частота указана для пациенток в возрасте от 10 до 55 лет, получавших терапию препаратом во время клинических исследований.  f Нежелательная реакция выявлена в ходе постмаркетингового наблюдения | |

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

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 2 приема эверолимуса в разовой дозе 10 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

* Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии.
* Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно­кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы.
* Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии.
* Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.
* Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных веществ препарата.
* Беременность и период кормления грудью.
* Нарушение функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) у пациентов от 3-х до 18 лет с СЭГА.
* Возраст до 3-х лет (СЭГА), до 18 лет (по остальным показаниям).
* Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 и/или Р-гликопротеином.
* Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-гликопротеина.

**С осторожностью:**

* При одновременном применении эверолимуса с умеренными ингибиторами CYP3A4 или ингибиторами Р-гликопротеина;
* у пациентов >18 лет с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) в случае, когда польза от приема препарата превышает возможный риск;
* у пациентов до и после хирургических вмешательств;
* у пациентов с непереносимостью лактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
* у пациентов во время или вскоре после проведения лучевой терапии.

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

**Беременность**

***Сводная характеристика рисков***

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

Эверолимус противопоказан к применению во время беременности.

***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.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Лечение эвролимусом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами или лечения пациентов с ТС. Эверолимус следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) постоянно натощак или постоянно после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, их нельзя разжевывать или дробить. Для пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку эверолимуса непосредственно перед приемом можно полностью растворить в стакане воды (примерно 30 мл), осторожно помешивая содержимое стаканчика до полного распадения таблетки (примерно 7 минут). Для обеспечения приема полной дозы следует еще раз набрать в стаканчик такой же объем воды (примерно 30 мл), смыть со стенок оставшиеся частицы препарата и выпить получившийся раствор.

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

**Смена лекарственной формы эверолимуса**

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

При смене лекарственной формы (только для пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС) следует подбирать дозу препарата, максимально близкую к применяемой ранее. Следует проконтролировать Cmin эверолимуса приблизительно через 1 или 2 недели после смены лекарственной формы.

**Пропуск дозы**

В случае пропуска приема очередной дозы препарата, ее можно принять в течение 6 часов после запланированного времени, по истечении 6 часов после запланированного времени дозу следует пропустить. На следующий день дозу препарата следует принять в запланированное время. Недопустим прием двойной дозы препарата с целью восполнения пропущенной.

***Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антианrиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом***

Рекомендуемая доза эверолимуса составляет 10 мг один раз в сутки.

***Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли***

Дозу эверолимуса для лечения пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, определяют исходя из площади поверхности тела (BSA, м2), рассчитанной по формуле Дюбуа.

***Начальная доза эверолимуса и целевая Cmin эверолимуса в крови у пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС.***

Рекомендуемая начальная доза эверолимуса для лечения пациентов с СЭГА, составляет 4,5 мг/м2, округленная до ближайшей дозировки. Таблетки различных дозировок одной лекарственной формы (таблетки или диспергируемые таблетки) можно комбинировать для получения необходимой дозы, однако комбинировать разные лекарственные формы препарата с этой целью нельзя.

*Контроль концентрации эверолимуса в крови*

У пациентов, получающих терапию эверолимусом по поводу СЭГА, следует контролировать Cmin эверолимуса в крови. Определять Cmin эверолимуса в крови следует через 1-2 недели после начала терапии и/или любой коррекции дозы. Дозу корректируют для поддержания целевой Cmin эверолимуса в крови в диапазоне 5-15 нг/мл.

*Подбор дозы*

Для оптимального клинического ответа дозу препарата следует подбирать индивидуально, увеличивая на 2,5 мг для достижения целевой Cmin эверолимуса в крови. При планировании подбора дозы следует принимать во внимание эффективность и безопасность проводимого лечения, одновременно проводимую медикаментозную терапию и текущую Cmin эверолимуса в крови. Индивидуальный подбор дозы может быть проведен исходя из следующей формулы:

*новая доза эверолимуса = применяемая доза х (целевая Cmin / текущая Cmin эверолимуса)*

Например, применяемая доза препарата, рассчитанная исходя из площади поверхности тела, в настоящее время составляет 2,5 мг, Cmin эверолимуса в крови в равновесном состоянии составляет 4 нг/мл. Для достижения целевой Cmin эверолимуса в крови, составляющей >5нг/мл, например, 8 нг/мл, новая скорректированная доза препарата должна составлять 5 мг (применяемая суточная доза 2,5 мг, увеличенная на 2,5 мг). После коррекции дозы следует определить Cmin в крови через 1-2 недели.

*Долгосрочный контроль дозы*

У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, объем опухоли следует измерить через 3 месяца после начала терапии препаратом Афинитор® с последующей коррекцией дозы с учетом изменения объема опухоли на фоне лечения, Cmin эверолимуса в крови и индивидуальной переносимости препарата.

После достижения стабильной дозы препарата при СЭГА, ассоциированными с ТС, следует контролировать Cmin эверолимуса в крови на протяжении всего срока лечения каждые 3-6 месяцев у пациентов с меняющейся площадью поверхности тела и каждые 6- 12 месяцев у пациентов с неизменной площадью поверхности тела.

*Рекомендации по коррекции дозы препарата при развитии нежелательных реакций*

Коррекция тяжелых и/или труднопереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребовать временного прерывания терапии с/без уменьшения дозы. Если требуется снижение дозы препарата, рекомендовано применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей. В таблице 5-2 отражены рекомендации по коррекции дозы препарата при развитии НЛР. У пациентов, получающих эверолимус в наименьшей доступной дозировке, дальнейшее снижение дозы при необходимости возможно при приеме препарата через день. Тактика ведения пациента должна основываться на индивидуальной оценке пользы и риска с учетом особенностей каждого пациента.

**Таблица 5-2.** Рекомендации по коррекции дозы эверолимуса при развитии нежелательных реакций.

| **Нежелательная реакция** | **Степень тяжести1** | **Рекомендации по изменению дозы2 и коррекции нежелательных явлений** | |
| --- | --- | --- | --- |
| Неинфекционный пневмонит | Степень 1  Субклинический, отдельные  признаки или симптомы;  вмешательство не показано | Коррекции дозы не требуется.  Контроль состояния. | |
| Степень 2  Проявляющийся клинически;  Показано вмешательство;  ограничение бытовой  ежедневной активности | Рассмотреть возможность прерывания терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов до снижения  степени тяжести симптомов до 1 степени.  Возобновление терапии в сниженной  дозе.  Прекращение терапии, если снижения степени тяжести симптомов до 1 степени не наступило в течение 4 недель. | |
| Степень 3  Тяжелые симптомы;  ограничение способности к  самообслуживанию;  показана кислородотерапия | Прерывание терапии до снижения  степени тяжести симптомов до 1  степени, исключение инфекционного  процесса, при необходимости  применение глюкокортикостероидов.  Рассмотреть возможность возобновления терапии в сниженной дозе.  При повторном развитии симптомов 3 степени - рассмотреть возможность прекращения терапии. | |
| Степень 4  Жизнеугрожающая  дыхательная  недостаточность; показано  экстренное вмешательство  (например, трахеотомия или  интубация) | Прекращение терапии, исключение  инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов. | |
| Стоматит | Степень 1  Субклинические симптомы,  или симптомы легкой  степени; вмешательство не показано | Коррекции дозы не требуется.  Полоскание рта бесспиртовым или водно-солевым (0,9%) раствором несколько раз в день. | |
| Степень 2  Умеренные болевые  ощущения, не  препятствующие приему  пищи; показана специальная  диета | Прерывание терапии до снижения  степени тяжести симптомов до 1  степени.  Возобновление терапии эверолимусом в прежней дозе.  При повторном развитии симптомов  стоматита 2 степени - прерывание терапии до снижения степени тяжести  симптомов до 1 степени.  Возобновление терапии в сниженной  дозе.  Лечение анальгетиками для местного  применения (например, бензокаин,  бутил-аминобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидов для местного применения3. | |
| Степень 3  Тяжелые болевые ощущения,  препятствующие приему  пищи | Прерывание терапии до снижения  степени тяжести симптомов до 1  степени.  Возобновление терапии в сниженной  дозе.  Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин, бугил-аминобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидами для местного применения3. | |
| Степень 4  Жизнеугрожающие последствия, показано  экстренное вмешательство | Прекращение терапии, лечение стоматита соответствующими методами. |
| Другая не гематологическая токсичность (исключая метаболические нарушения) | Степень 1 | Коррекции дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. |
| Степень 2 | Коррекции дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.  При непереносимости симптомов - прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени.  Возобновление терапии в прежней дозе.  При повторном развитии симптомов 2 степени - прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. |
| Степень 3 | Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.  Рассмотреть возможность возобновления терапии эверолимусом в сниженной дозе.  При повторном развитии симптомов 3 степени - рассмотреть возможность прекращения терапии. |
| Степень 4 | Прекращение терапии, лечение соответствующими методами. |
| Метаболические нарушения (например, гипергликемия, дислипидемия) | Степень 1 | Коррекции дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. |
| Степень 2 | Коррекции дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. |
| Степень 3 | Прерывание терапии. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. |
| Степень 4 | Прекращение терапии, лечение соответствующими методами. |
| Тромбоцитопения  (уменьшение  количества  тромбоцитов) | Степень 1  (<НГН (нижняя граница  нормы) - 75000/мм3; <НГН -  75,0 х 109/л) | Коррекции дозы не требуется. |
| Степень 2  (<75000-50000/мм3; 75,0-50,0 х 109/л) | Прерывание терапии до снижения  степени тяжести симптомов до 1  степени.  Возобновление терапии в прежней  дозе. |
| Степень 3  (<50000-25000/мм3; 50,0-25,0 х109/л)  или  Степень 4  (<25000/мм3; <25,0 х 109/л) | Прерывание терапии до снижения  степени тяжести симптомов до 1  степени.  Возобновление терапии в сниженной  дозе. |
| Нейтропения  (уменьшение  количества  нейтрофилов) | Степень 1  (<НГН-1500/мм3; <НГН-1,5 х 109/л)  или  Степень 2  (<1500-1000/мм3; 1,5-1,0 х 109/л) | Коррекции дозы не требуется. |
| Степень 3  (<1000-500/мм3; 1,0-0,5х109/л) | Прерывание терапи до снижения  степени тяжести симптомов до 2  степени.  Возобновление терапии в прежней  дозе. |
| Степень 4  (<500/мм3; <0,5 х 109/л) | Прерывание терапии до снижения  степени тяжести симптомов до 2  степени.  Возобновление терапии в сниженной  дозе. |
| Фебрильная  нейтропения | Степень 3  (АЧН (абсолютное число  нейтрофилов) <1000/мм3  однократном повышении  температуры тела >38,3 °С  или при продолжительном  повышении температуры  тела 38 °С, сохраняющемся  более 1 часа | Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 Возобновление терапии в сниженной дозе. |
| Степень 4  Жизнеугрожающие последствия; показано  экстренное вмешательство | Прекращение терапии. |
| **Примечание:**  ¹ Степени тяжести: 1 = минимальные симптомы; 2 = умеренные симптомы; 3 = выраженные симптомы; 4 = жизнеугрожающие симптомы. Оценочная шкала основана на рекомендованных Национальным институгом онкологии США стандартных терминологических критериях оценки нежелательных явлений (NCI СТСАЕ v4.03)  2 Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей.  3 Избегать применения препаратов, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные чабреца (тимьяна) в лечении стоматита (могуг провоцировать усиление изъязвления слизистой ротовой полости). | | |

*Одновременная терапия умеренными ингибиторами изофермента СYР3А4 или Р-гликопротеина*

Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать совместного применения эверолимуса и умеренных ингибиторов СYР3А4 или P-гликопротеина.

***Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом***

Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами СYР3А4 или Р-гликопротеина, доза эверолимуса в большинстве случаев должна быть снижена до 5 мг или 2,5 мг в сутки. Однако точные клинические данные по корректировке дозы отсугствуют, рекомендуемая коррекция дозы может варьировать у отдельных групп пациентов, поэтому рекомендуется проведение тщательного лекарственного мониторинга с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов. В случае прекращения одновременного применения умеренных ингибиторов СYР3А4 или Р-гликопротеина, следует учитывать продолжительность «отмывочного» периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения эверолимуса в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения эверолимуса и умеренных ингибиторов СYР3А4 или Р-гликопротеина.

***Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли***

Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами СYР3А4 или Р-гликопротеина, доза эверолимуса в большинстве случаев должна быть снижена на 50%. При возникновении побочных эффектов может потребоваться дополнительное снижение дозы. Следует определить Cmin эверолимуса в крови по меньшей мере через 1 неделю после начала одновременного применения умеренного ингибитора изофермента СYР3А4 или P-гликопротеина. При отмене одновременно применяемых ингибиторов изофермента СYР3А4 или P-гликопротеина дозу эверолимуса следует вернугь к исходной после 2-3 дней «отмывочного» периода и, по меньшей мере, через 1 неделю определить Cmin эверолимуса в крови.

*Применение одновременно с мощными индукторами изофермента СYРЗА4*

Несмотря на то, что одновременного применения препарата с мощными индукторами следует избегать, имеются данные по коррекции режима дозирования препарата в случае, если невозможно избежать одновременного приема препаратов.

***Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы, ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом***

При применении эверолимуса одновременно с мощными индукторами изофермента СYР3А4 на основании фармакокинетических данных может потребоваться увеличение суточной дозы в 2 раза с шагом в 5 мг или меньше. Предполагается, что при указанном изменении дозы эверолимуса значение AUC будет соответствовать AUC, наблюдаемому без приема индукторов изофермента, однако клинические данные с подобным изменением дозы у пациентов, получающих мощные индукторы изофермента СYР3А4, отсутствуют.

При прекращении приема мощного индуктора изофермента СYР3А4 следует обеспечить 3-5 дней «отмывочного» периода (адекватный период для значительного снижения индукции изофермента), до снижения дозы эверолимуса к исходной дозе.

***Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли***

* + При применении эверолимуса одновременно с мощными индукторами изофермента СYР3А4 (например, противоэпилептическими препаратами, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) может потребоваться увеличение начальной дозы эверолимуса для достижения терапевтической концентрации 5-15 нг/мл; следует увеличить суточную дозу эверолимуса в 2 раза и оценить переносимость лечения. Приблизительно через 2 недели следует измерить Cmin эверолимуса в крови. При необходимости следует скорректировать дозу эверолимуса на 2,5 мг для достижения терапевтической концентрации 5-15 нr/мл. При прекращении приема мощного индуктора изофермента СYР3А4 дозу эверолимуса следует вернуть к исходной после 3-5 дней «отмывочноrо» периода, и приблизительно через 2 недели измерить Cmin эверолимуса в крови.
  + При добавлении к терапии эверолимусом мощного индуктора изофермента СYР3А4 может потребоваться увеличение дозы эверолимуса. Дозу следует увеличить в 2 раза и оценить переносимость терапии. Приблизительно через 2 недели после удваивания дозы следует определить Cmin эверолимуса в крови. Далее при необходимости дозу следует корректировать на 2,5 мг для поддержания целевой Cmin эверолимуса в крови.
  + Добавление еще одного мощного индуктора изофермента СYР3А4 к уже проводимой одновременной терапии эверолимусом и мощным индуктором изофермента СYР3А4 может не потребовать дополнительной коррекции дозы эверолимуса. Приблизительно через 2 недели после добавления еще одного мощного индуктора изофермента СYР3А4 следует определить Cmin эверолимуса в крови и при необходимости дозу следует изменить на 2,5 мг для поддержания целевой Cmin эверолимуса в крови.
  + Отмена терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента СYР3А4, применяемых одновременно с эверолимусом, может не потребовать дополнительной коррекции дозы эверолимуса. Следует определить Cmin эверолимуса в крови приблизительно через 2 недели после прекращения одновременной терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента СYР3А4. При отмене всех одновременно применяемых мощных индукторов изофермента СYР3А4 дозу эверолимуса следует вернуть к исходной после 3-5 дней «отмывочноrо» периода, и приблизительно через 2 недели определить Cmin эверолимуса в крови.

**Пациенты в возрасте <18 лет**

Эверолимус не показан для лечения онкологических заболеваний у детей и подростков.

Эверолимус не показан для лечения детей и подростков с анrиомиолипомой почки, ассоциированной с ТС.

Эверолимус в таблетках не показан для лечения детей с СЭГА в возрасте <3 лет. Для лечения пациентов данной категории следует применять эверолимус в форме диспергируемых таблеток.

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

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

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

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

**Пациенты с нарушениями функции печени**

***При распространенном и/или метастатическом почечно-клеточном раке или метастатических нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, при гормонозависимом распространенном раке молочной железы, при ангиомиолипоме почки, ассоциированной с ТС:***

- У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день.

- У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 5 мг в день; при плохой переносимости препарата возможно снижение дозы до 2,5 мг в день.

- У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. В случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день.

В случае изменения степени тяжести нарушения функции печени (по классификации Чайлд-Пью) необходимо провести коррекцию дозы эверолимуса.

***При субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом***

*Пациенты ≥18 лет*

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

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

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

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

*Пациенты <18 лет*

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

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

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

Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса следует проводить в сроки через 1-2 недели после начала терапии, после любого изменения дозы или смены лекарственной формы препарата или добавления к терапии ингибиторов изофермента СYР3А4 или Р-гликопротеина, или при появлении признаков нарушения функции печени. Концентрацию эверолимуса следует оценить приблизительно через 2 недели после добавления к терапии индукторов изофермента СYР3А4 или Р-гликопротеина.

Дозу необходимо подбирать до достижения значения Cmin (5-15 нг/мл) с учетом переносимости терапии пациентом. Дозу можно увеличивать для достижения более высокой концентрации препарата в крови (в диапазоне терапевтической) и оптимального терапевтического эффекта с учетом переносимости препарата.

### 5.3.5. Побочное действие

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

При применении препарата наиболее частыми НЛР (частота ≥ 1/10) являлись (по мере убывания частоты встречаемости): стоматит, кожная сыпь, повышенная утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, изменение восприятия вкуса, пневмонит, периферические отеки, гипергликемия, астения, кожный зуд, уменьшение массы тела, rиперхолестеринемия, носовое кровотечение, кашель, головная боль.

Наиболее частыми НЛР 3-4 степени тяжести (частота ≥ 1/100 - <1/10) были: стоматит, анемия, гипергликемия, повышенная утомляемость, инфекции, пневмонит, диарея, астения, тромбоцитопения, нейтропения, одышка, лимфопения, протеинурия, кровотечение, rипофосфатемия, кожная сыпь, артериальная гипертензия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), пневмония и сахарный диабет.

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

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто - инфекции (включая часто - пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, нечасто - бронхит, опоясывающий лишай, сепсис, абсцесс, единичные случаи оппортунистических инфекций (например, аспергиллез, кандидоз, вирусный гепатит В), редко - миокардит вирусной этиологии).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - анемия; часто - тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения; нечасто - панцитопения; редко - истинная эритроцитарная аплазия костного мозга.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции rиперчувствительности. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто - снижение аппетита, гипергликемия, rиперхолестеринемия; часто - rипертриглицеридемия, гипофосфатемия, сахарный диабет, rиперлипидемия, rипокалиемия, дегидратация, rипокальциемия.

*Нарушения психики:* часто - бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - изменение восприятия вкуса, головная боль; нечасто - потеря вкусовой чувствительности.

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

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто - хроническая сердечная недостаточность. *Нарушения со стороны сосудов:* часто – артериальная гипертензия, кровотечения различной локализации; нечасто - «приливы», тромбоз глубоких вен.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто - пневмонит (включая часто: пневмонит, интерстициальную болезнь легких, инфильтрацию легких; редко: альвеолярное легочное кровотечение, легочную токсичность, альвеолит), носовое кровотечение, кашель; часто - одышка; нечасто кровохарканье, легочная эмболия; редко - острый респираторный дистресс-синдром.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - стоматит (включая очень часто: стоматит; часто: афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки языка и полости рта; нечасто: глоссит, глоссалгию), диарея, тошнота; часто - рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, боль в животе, диспепсия, дисфагия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - кожная сыпь, кожный зуд; часто - сухость кожи, поражение ногтевых пластин, угревая сыпь, эритема, шелушение кожи, повышенная ломкость ногтевых пластин, синдром ладонно­подошвенной эритродизэстезии, алопеция; редко - ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто - артралгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - протеинурия, почечная недостаточность; нечасто - учащенное мочеиспускание в дневное время суток, острая почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* часто - нерегулярный менструальный цикл\*; нечасто- аменорея.

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

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - повышенная утомляемость, астения, периферические отеки; часто - повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек; нечасто - некардиогенная боль в груди, медленное заживление ран.

*Лабораторные и инструментальные показатели:* очень часто - снижение массы тела.

*Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой ≥1/10 (градация «очень часто», НЛР перечислены по мере снижения частоты встречаемости):*

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

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

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

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

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

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

При применении препарата наиболее частыми НЛР (частота ≥ 1/10; НЛР перечислены по мере убывания частоты встречаемости) являлись: стоматит, лихорадка, назофарингит, диарея, инфекции верхних дыхательных путей, рвота, кашель, кожная сыпь, головная боль, аменорея, угревая сыпь, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, синусит, нерегулярный менструальный цикл, ухудшение аппетита, повышенная утомляемость, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия.

Наиболее частыми НЛР 3-4 степени тяжести (частота ≥ 1/100) являлись: пневмония, стоматит, аменорея, нейтропения, лихорадка, нерегулярный менструальный цикл, гипофосфатемия, диарея и воспаление подкожной жировой клетчатки.

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

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто - назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, синусит, фарингит; часто - средний отит, воспаление подкожной клетчатки, стрептококковый фарингит, гастроэнтерит вирусной этиологии, гингивит; нечасто - опоясывающий лишай, сепсис, бронхит вирусной этиологии.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто - анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* часто - реакции гиперчувствительности. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто - ухудшение аппетита, гиперхолестеринемия; часто - гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гипергликемия.

*Нарушения психики:* часто - бессонница, агрессивность, раздражительность.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - изменение восприятия вкуса.

*Нарушения со стороны сосудов:* очень часто - артериальная гипертензия; часто - лимфедема.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто - кашель; часто - носовое кровотечение, пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - стоматит (включая очень часто - стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, афтозная язва; часто - изъязвление слизистой оболочки губ и языка; нечасто - боль в деснах, глоссит), диарея, рвота; часто - запор, тошнота, боль в животе, метеоризм, боль в ротовой полости, гастрит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - кожная сыпь (включая часто - сыпь, эритематозная сыпь, эритема; нечасто - генерализованная сыпь, макуло­ папуллезная сыпь, макулезная сыпь), акне; часто - сухость кожи, акнеформный дерматит; нечасто - ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - протеинурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* очень часто - аменорея\*, нерегулярный менструальный цикл\*; часто - меноррагия, киста яичника, влагалищное кровотечение; нечасто - опсоменорея\*.

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

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - лихорадка, повышенная утомляемость.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто – повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение активности ЛГ в крови; нечасто - повышение активности ФСГ в крови.

*Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой ≥1/10 (по мере убывания частоты встречаемости)*

*Гематологические:* увеличение частичного тромбопластинового времени, снижение абсолютного количества нейтрофилов, снижение концентрации гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения.

*Биохимические:* гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

Большинство из вышеуказанных НЯ были легкой (1-й) или средней (2-й) степени тяжести. Тяжелые (3-4 степени) отклонения включали:

- *гематологические:* часто - снижение абсолютного количества нейтрофилов, увеличение частичного тромбопластинового времени, снижение концентрации гемоглобина; нечасто - лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения;

- *биохимические:* часто гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, повышение активности ЩФ, повышение активности АЛТ и АСТ, гиперхолестеринемия; нечасто - повышение концентрации глюкозы крови натощак.

***Пострегистрационный опыт применения***

Информация о следующих побочных реакциях на эверолимус была получена в результате пострегистрационного опыта применения эверолимуса с помощью сообщений о спонтанных случаях и литературных данных. Поскольку данные об этих реакциях собираются добровольно от популяции неопределенного размера, невозможно надежно оценить частоту возникновения, поэтому она классифицируется как «неизвестно».

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* местная воспалительная реакция в ранее облучённой области (кожа, легкие или другие ранее облучённые органы).

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

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

Отмечались случаи почечной недостаточности (в том числе с летальным исходом) и протеинурии. Рекомендуется контролировать функцию почек.

Отмечались случаи аменореи (включая вторичную аменорею).

Отмечались случаи развития пневмоцистной пневмонии (вызванной *Pneumocystis jirovecii*), некоторые с летальным исходом.

Отмечались случаи развития ангионевротического отека как при одновременном применении с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), так и при изолированном применении эверолимуса.

В пострегистрационном исследовании у пациенток в постменопаузе с гормон зависимым НЕR-раком молочной железы с момента начала терапии эверолимусом в дозе 10 мг/сутки в комбинации с эксеместаном (25 мг/сутки) с целью уменьшения частоты возникновения и степени тяжести стоматита местно применяли бесспиртовой раствор дексаметазона 0,5 мг/5 мл (10 мл раствора, полоскание полости рта в течение 2 минут 4 раза в сутки на протяжении 8 недель) с последующим приемом пищи не ранее чем через 1 час после полоскания. Частота возникновения стоматита 2 степени тяжести составила 2,4%, что ниже относительно ранее зарегистрированной частоты (27,4%) в клинических исследованиях у пациентов данной категории. Частота возникновения стоматита 1 степени составила 18,8%, при этом не зарегистрировано случаев стоматита 3 или 4 степени. Сводный профиль безопасности в данном исследовании был сравним с определенным ранее у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТС, за исключением явлений кандидозного поражения слизистой полости рта, которые отмечались у 2,2% пациентов в данном исследовании по сравнению с 0,2% в ранее проведенном исследовании у пациентов данной популяции

**Пациенты в возрасте <18 лет**

У пациентов данной категории основные характер, тип и частота НЛР, выявленных в клинических исследованиях, были схожими, за исключением инфекций, которые регистрировались с более высокой частотой и тяжестью у пациентов младше 6 лет. Результаты клинических исследований не выявили негативного влияния эверолимуса на рост и развитие в пубертатном периоде.

**Пациенты в возрасте ≥ 65 лет**

НЛР, развивавшиеся при применении эверолимуса у пациентов в возрасте 65 лет и старше, чаще требовали прекращения терапии. Наиболее часто такие явления включали: пневмонит (в т.ч. интерстициальную болезнь легких), стоматит, повышенную утомляемость и одышку.

### 5.3.6. Передозировка

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

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3А4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором Р-гликопротеина, обеспечивающего вывод многих лекарственных соединений из клеток, в связи с чем вещества, которые взаимодействуют с изоферментом CYP3А4 и/или Р-гликопротеином, могут влиять на всасывание и последующее выведение эверолимуса. *In vitro* эверолимус проявляет свойства конкурентного ингибитора изофермента СYР3А4 и смешанного ингибитора изофермента CYP2D6.

***Влияние других лекарственных средств (ЛС) на концентрацию эверолимуса в крови***

**Таблица 5-3.** ЛС, которые могут изменять концентрацию эверолuмуса в крови.

| **ЛС** | **Изменение AUC и Сmах эверолимуса** | **Рекомендации по**  **одновременному применению** |
| --- | --- | --- |
| *Мощные ингибиторы СYР3А4/Р-гликопротеина* | | |
| Кетоконазол | AUC повышалась в 15,3 раз  Cmax повышалась в 4,1 раз | Одновременное применение с эверолимусом не рекомендовано. |
| Итраконазол  Позаконазол  Вориконазол | Одновременное  применение не изучено, ожидается значительное повышение концентрации эверолимуса. |
| Телитромицин  Кларитромицин |
| Нефазодон |
| Ритонавир  Атазанавир  Саквинавир  Дарунавир Индинавир  Нелфинавир |
| *Ингибиторы СYР3А4/Р-гликопротеина с умеренной активностью* | | |
| Эритромицин | AUC повышалась в 4,4 раз Cmax повышалась в 2,0 раза | Следует соблюдать осторожность, в случае если невозможно избежать  совместного применения эверолимуса и умеренных ингибиторов CYP3А4 или Р-гликопротеинов.  *Распространенный и/или метастатический почечно- клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый аспространенный рак молочной, железы, ангиомиолипома почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом.*  Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами CYP3А4 или Р-гликопротеина, доза эверолимуса в большинстве случаев должна быть снижена до 5 мг или 2,5 мг в сутки. Однако точные клинические данные по корректировке дозы отсутствуют, рекомендуемая коррекция дозы может варьировать у отдельных групп пациентов, поэтому рекомендуется проведение тщательного лекарственного мониторинга с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов. В случае прекращения одновременного применения умеренных ингибиторов CYP3А4 или Р-гликопротеина**,** следует учитывать продолжительность «отмывочного» периода препаратов, который в среднем составляет от 2 до 3 дней, перед возобновлением применения эверолимуса в дозе, применяемой исходно, до начала совместного применения препарата и умеренных ингибиторов СYР3А4 или Р-гликопротеина.  *Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли*  Если пациентам показано одновременное применение препаратов, которые являются умеренными ингибиторами СYР3А4 или Р-гликопротеина, доза эверолимуса в большинстве случаев должна быть снижена на 50%. При возникновении побочных эффектов может потребоваться дополнительное снижением дозы. Следует определить Cmin эверолимуса в крови по меньшей мере через 1 неделю после начала одновременного применения умеренного ингибитора изофермента СYР3А4 или Р-гликопротеина. При отмене одновременно применяемых ингибиторов изофермента СYР3А4 или Р-гликопротеина дозу эверолимуса следует вернуть к исходной после 2-3 дней «отмывочного» периода и, по меньшей мере, через 1 неделю определить Cmin эверолимуса в крови. |
|  |  |
|  |  |
| Иматиниб | AUC повышалась в 3,7 раз  Cmax повышалась в 2,2 раза |
| Верапамил | AUC повышалась в 3,5 раз  Cmax повышалась в 2,3 раз |
| Циклоспорин | AUC повышалась в 2,7 раз  Сmах повышалась в 1,8 раз |
| Флуконазол | Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации  эверолимуса. |
| Дилтиазем |
| Дронедарон | Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации  эверолимуса. |
| Ампренавир  Фосампренавир | Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации  эверолимуса. |
| Грейпфрут, грейпфрутовый сок, плоды карамболы (тропической звезды), горький апельсин и другие продукты, влияющие на активность цитохрома Р450 и Р-гликопротеина. | Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации  эверолимуса. | Одновременное применение с  эверолимусом следует избегать |
| *Мощные индукторы СYР3А4* | | |
| Рифампицин | AUC уменьшалась на 63%  Сmax уменьшалась в 58% | Одновременного применения с эверолимусом следует избегать. При необходимости одновременного применения следует увеличить дозу эверолимуса. |
| Глюкокортикостероиды  (например, дексаметазон, преднизолон) | Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса. |
| Карбамазепин Фенобарбитал  Фенитоин | Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации  эверолимуса. |
| Эфавиренз  Невирапин | Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации  эверолимуса |
| Зверобой  продырявленный | Одновременное применение не изучено, ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса. | Одновременное применение с  эверолимусом не рекомендовано. |

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

У здоровых добровольцев при одновременном применении эверолимуса с аторвастатином (субстрат изофермента СYР3А4) или правастатином (не является субстратом изофермента СYР3А4) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено также влияния симвастатина (субстрат изофермента СYР3А4) на клиренс эверолимуса.

*In vitro* эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм субстрата изофермента СYР3А4 - циклоспорина и являлся смешанным ингибитором субстрата изофермента СYР2D6 - декстрометорфана в равновесном состоянии. Средняя равновесная Cmax эверолимуса при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг в день или 70 мг в неделю более чем в 12-36 раз ниже значений Ki эверолимуса по ингибирующему действию *in vitro* на изоферменты СYР3А4 и СYР2Dб. В связи с вышесказанным влияние эверолимуса *in vivo* на метаболизм субстратов изоферментов СYР3А4 и СYР2Dб маловероятно.

Одновременное применение эверолимуса и мидазолама приводит к увеличению Cmax мидазолама на 25% и увеличению AUC(0-inf) мидазолама на 30%, при этом метаболическое отношение AUC (1-гидроксимидазолам/мидазолам) и период полувыведения мидазолама не изменяются. Это свидетельствует о том, что повышенная экспозиция мидазолама является следствием эффектов эверолимуса в желудочно-кишечном тракте, при приеме указанных препаратов в одно и то же время. Таким образом, эверолимус может влиять на биодоступность одновременно принимаемых внутрь ЛС, которые являются субстратами изофермента СYР3А4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других ЛС, являющихся субстратами СYР3А4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально.

При одновременном применении с эверолимусом отмечено 10%-ое увеличение концентрации в плазме крови противоэпилептических лекарственных средств - карбамазепина, клобазама и его метаболита, N-дезметилклобазама, перед приемом очередной дозы. Данное явление может быть клинически незначимым, однако, следует принять во внимание возможность коррекции дозы противоэпилептических ЛС с узким терапевтическим индексом, например, карбамазепина. При одновременном применении эверолимус не влиял на концентрацию в плазме крови противоэпилептических ЛС, являющихся субстратами изофермента СYР3А4 (клоназепама, диазепама, фелбамата и зонисамида), перед приемом очередной их дозы. Также не отмечено влияния эверолимуса на концентрацию в плазме крови других противоэпилептических ЛС, в т.ч. вальпроевой кислоты, топирамата, окскарбазепина, фенобарбитала, фенитоина и пиримидона, перед приемом очередной их дозы.

Одновременное применение эверолимуса и эксеместана приводит к увеличению Cmin и С2ч последнего соответственно на 45% и 71%. Тем не менее, соответствующие уровни эстрадиола в равновесном состоянии (4 недели) не отличались в двух группах терапии. У пациенток в постменопаузе с гормонозависимым распространенным раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, получавших соответствующую комбинацию, не наблюдалось увеличения частоты развития побочных эффектов.

Влияние данного увеличения концентрации эксеместана на его эффективность и безопасность маловероятно.

Одновременное применение эверолимуса и октреотида пролонгированного действия приводит к увеличению Cmin октреотида, оказывающее незначительное влияние на клинический эффект эверолимуса у пациентов с метастазирующими нейроэндокринными опухолями.

***Вакцинация***

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

### 5.3.8. Особые указания

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

**Контрацепция**

Во время терапии эверолимусом и как минимум в течение 8 недель после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции.

**Неинфекционный пневмонит**

Неинфекционный пневмонит является класс-специфичным побочным эффектом производных рапамицина. При применении эверолимуса также отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких). В ряде случаев наблюдались тяжелые формы заболевания (редко со смертельным исходом).

Диагноз неинфекционного пневмонита следует предположить у пациентов при развитии таких неспецифических проявлений со стороны органов дыхания, как гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка, а также при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключать оппортунистические инфекции, например, пневмоцистную пневмонию.

Пациента следует проинструктировать о необходимости сообщать лечащему врачу о появлении любых новых или усилении имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы. У пациентов, имеющих только рентгенологические признаки неинфекционного пневмонита (при отсутствии или при наличии минимальных клинически значимых симптомов), возможно продолжение лечения эверолимусом без изменения дозы препарата. В случае если симптомы пневмонита выражены умеренно, необходимо рассмотреть вопрос о временной приостановке терапии до улучшения состояния. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50% ниже исходной.

При развитии выраженных симптомов (степень 3 или 4) неинфекционного пневмонита терапию эверолимусом следует прекратить до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. В зависимости от клинических условий после излечения пневмонита терапия препаратом может быть возобновлена в дозе на 50% ниже исходной. При повторном развитии симптомов до 3 степени следует рассмотреть возможность прекращения терапии. При развитии неинфекционного пневмонита 4 степени терапию препаратом следует прекратить. Также получено сообщение о развитии пневмонита при приеме эверолимуса в сниженной дозе.

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

**Инфекции**

Эверолимус обладает иммуносупрессивными свойствами и может способствовать развитию у пациентов бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций, в особенности вызываемых условно патогенными микроорганизмами. У пациентов, принимавших эверолимус, были описаны местные и системные инфекции, включая пневмонию, другие бактериальные инфекции, грибковые инфекции, такие как аспергиллез или кандидоз, пневмоцистную пневмонию и вирусные инфекции, включая обострение вирусного гепатита В. Некоторые из этих инфекций были тяжелыми (с развитием сепсиса [включая септический шок], дыхательной или печеночной недостаточности) и иногда приводили к летальному исходу у детей и взрослых. Пациента следует проинформировать о повышенном риске развития инфекций при применении эверолимуса, быть внимательными к симптомам и признакам инфекций и при их появлении своевременно обращаться к врачу. У пациентов с инфекционными заболеваниями перед применением эверолимуса следует провести надлежащее лечение. При подтверждении диагноза инфекционного поражения следует незамедлительно начать соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о временном приостановлении или полной отмене терапии препаратом.

В случае развития инвазивной системной грибковой инфекции терапию эверолимусом следует отменить и провести соответствующую противогрибковую терапию. У пациентов, получающих терапию эверолимусом, описаны случаи развития пневмоцистной пневмонии, некоторые с летальным исходом. Развитие пневмоцистной пневмонии может быть связано с одновременным применением глюкокортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов. В случае одновременного лечения глюкокортикостероидами или другими препаратами, угнетающими иммунную систему, следует рассмотреть возможность проведения профилактики развития пневмоцистной пневмонии.

**Реакции гиперчувствительности**

Реакции гиперчувствительности при применении эверолимуса включали (но не ограничивались) анафилактический шок, одышку, покраснение кожных покровов, боль в грудной клетке и ангионевротический отек (например, отек дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания).

**Ангионевротический отек при одновременном применении с ингибиторами АПФ**

У пациентов, получающих одновременное лечение ингибиторами АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания).

**Стоматит**

Стоматит, включая изъязвление слизистой оболочки полости рта, воспаление слизистой полости рта, является наиболее частой НЛР у пациентов, получающих эверолимус. Стоматит, как правило, развивается в первые 8 недель терапии. В случае возникновения стоматита рекомендуется применение местной терапии. Следует избегать применения средств, содержащих спирт, перекись водорода, йод, чабрец (тимьян), так как они могут усугубить состояние. Не следует применять противогрибковые средства, если наличие грибковой инфекции не подтверждено.

В исследовании у пациенток в постменопаузе с раком молочной железы применение в качестве средства для полоскания полости рта глюкокортикостероидного раствора, не содержащего спирта, в течение первых 8 недель терапии эверолимусом в комбинации с эксеместаном позволило достигнуть клинически значимого снижения частоты и тяжести стоматита.

**Почечная недостаточность**

При применении эверолимуса были отмечены случаи развития почечной недостаточности (включая острую почечную недостаточность), некоторые с летальным исходом. Необходимо контролировать функцию почек во время терапии препаратом, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска.

**Лабораторные исследования и контроль**

***Функция почек***

При применении эверолимуса были отмечены случаи повышения концентрации креатинина в сыворотке крови (обычно легкой степени) и протеинурии. До начала лечения эверолимусом и периодически во время терапии следует контролировать функцию почек, включая измерение концентрации мочевины в сыворотке крови, концентрации белка в моче или концентрации креатинина в сыворотке крови, проводить клинический анализ крови и определять концентрацию эверолимуса у пациентов с СЭГА.

***Глюкоза крови***

При применении эверолимуса были отмечены случаи гипергликемии. До начала лечения препаратом и периодически во время терапии следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак. Более частый контроль рекомендуется проводить у пациентов, одновременно получающих другие препараты, провоцирующие гипергликемию. Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала лечения эверолимусом.

***Липиды крови***

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

***Гематологические нарушения***

При применении эверолимуса были отмечены случаи снижения концентрации гемоглобина, количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. Необходимо проводить развернутый анализ крови до начала терапии и периодически в течение всего курса лечения.

**Нарушение функции печени**

Концентрация эверолимуса была выше у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степеней. У пациентов старше 18 лет с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Эверолимус противопоказан пациентам с СЭГА, ассоциированными с ТС, в возрасте до 18 лет с нарушением функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью.

**Вакцинация**

Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами. В случае применения эверолимуса у пациентов младше 18 лет следует провести все рекомендованные местным календарем прививок противовирусные вакцинации.

**Заживление ран**

Нарушение процесса заживления ран является класс-эффектом производных рапамицина, включая эверолимус. Необходимо соблюдать осторожность при применении эверолимуса в периоперационном периоде.

**Осложнения лучевой терапии**

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

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

### 5.3.9 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 2010 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 для лечения распространенного и/или метастатического почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенных и/или метастатических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы; гормонозависимого распространенного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии; субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли; ангиомиолипом почки, не требующих немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом. В регистрационных исследованиях эффективности и безопасности эверолимуса приняло участие в общей сложности 2273 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 конечной точке (ВБП) в сравнении с плацебо во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась в 2-3 раза при применении эверолимуса. Так, у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 1,9 месяца при приеме плацебо до 4,9 месяцев при приеме эверолимуса, у пациентов с распространенными и/или метастатическими нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, легкого или поджелудочной железы медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась с 4,6 месяцев до 11,04 месяцев, соответственно, у пациенток с раком молочной железы – с 3,2 месяцев до 7,8 месяцев, соответственно. В исследовании у пациентов с АМЛ подтвержденный ответ достигнут у 65 (58%; 95% доверительный интервал, ДИ 48,3-67,3%). Среди 50 пациентов с одним исходным поражением СЭГА размером 1 см частота ответа составила 48% (24/50; 95% ДИ 33,7-62,6%) и 42% пациентов (21/50; 95% ДИ 28,2-56,8%) достигли стабилизации заболевания (у 5 оценка не проводилась).

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата эверолимуса (препарат Афинитор®) 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.

ОНКОЛИМУС (внутреннее название – DT-EVR), таблетки, 2,5 мг, 5 мг и 10 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 вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Афинитор® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в количественном составе некоторых вспомогательных веществ, скорее всего обусловленные различным подходом к округлению. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EVR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Афинитор® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 10 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 эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Афинитор®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эверолимуса позволит снизить цену современной терапии почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей, рака молочной железы, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипомы почки и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.