

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА**  
**(EVEROLIMUS-VISTA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* еверолімус;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* від білого до майже білого кольору овальні двоопуклі таблетки;

2,5 мг: таблетки з тисненням E9VS з одного боку та 2,5 з іншого боку;

5 мг: таблетки з тисненням E9VS 5 з одного боку

10 мг: таблетки з тисненням E9VS 10 з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інгібітори кінази мішені рапаміцину у ссавців (mTOR). Еверолімус. Код АТХ L01E G02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

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

Абсорбція.

У пацієнтів із солідними пухлинами на пізній стадії максимальна концентрація еверолімусу ( $C_{max}$ ) досягається через медіану часу, що дорівнює 1 годині, після щоденного застосування 5 мг або 10 мг еверолімусу натще або з легкою нежирною їжею. Значення  $C_{max}$  пропорційне до дози в діапазоні від 5 до 10 мг. Еверолімус належить до субстратів та помірних інгібіторів Pgp.

Вплив їжі.

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

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

Відносна біодоступність/біоеквівалентність

У дослідженні відносної біодоступності значення AUC<sub>0-inf</sub> при прийомі таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг у вигляді водної суспензії було еквівалентне відповідному значенню при прийомі інтактних таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг. Значення C<sub>max</sub> при прийомі таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг у вигляді суспензії становило 72 % від відповідного значення при прийомі інтактних таблеток еверолімусу в дозі 5 × 1 мг.

Розподіл.

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

У пацієнтів із прогресуючими солідними пухлинами V<sub>d</sub> становив 191 л для видимих центральних частин і 517 л для видимих периферичних частин.

Метаболізм.

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

Елімінація.

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

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

Фармакокінетика рівноважного стану.

Після застосування еверолімусу у пацієнтів із солідними пухлинами на пізній стадії рівноважне значення AUC<sub>0-t</sub> було пропорційне до дози в діапазоні денних доз від 5 до 10 мг. Рівноважний стан досягався протягом 2 тижнів. Значення C<sub>max</sub> пропорційне до дози в діапазоні від 5 до 10 мг. Значення t<sub>max</sub> спостерігається через 1-2 години після застосування дози. Значення AUC<sub>0-t</sub> та мінімальна концентрація (C<sub>min</sub>) перед застосуванням дози значно корелювали.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції печінки.

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

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

У другому дослідженні за участю 34 осіб із різним ступенем порушення функції печінки експозиція еверолімусу (тобто AUC<sub>0-inf</sub>) у пацієнтів із легкими (клас А за Чайлдом-П'ю),

помірними (клас В за Чайлдом-П'ю) та тяжкими (клас С за Чайлдом-П'ю) порушеннями функції печінки була відповідно у 1,6, 3,3 та 3,6 раза вищою, ніж у здорових добровольців. Результати моделювання фармакокінетики еверолімусу при багаторазовому застосуванні свідчать на користь дозування пацієнтам із порушеннями функції печінки залежно від їхнього статусу за класифікацією Чайлда-П'ю.

Зважаючи на результати двох досліджень, пацієнтам із порушеннями функції печінки рекомендована корекція дози.

#### Порушення функції нирок.

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

#### Пацієнти літнього віку.

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

#### Етнічна приналежність.

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування пацієнтів із нирковоклітинною карциною на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. Препарат ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА призначений для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих (ступеня 1 або ступеня 2) нефункціонуючих нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень у дорослих із прогресивним захворюванням.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

Відомі та потенційні взаємодії з деякими інгібіторами та індукторами CYP3A4 та P-gP зазначено у таблиці 1.

Інгібітори CYP3A4 та P-gP, що підвищують концентрацію еверолімусу

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

Індуктори CYP3A4 та PgP, що знижують концентрацію еверолімусу

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

Таблиця 1

Вплив інших діючих речовин на еверолімус

| Активна речовина за видом взаємодії                                 | Взаємодія – зміна AUC/C <sub>max</sub> еверолімусу. Коефіцієнт значень середнього геометричного (спостережуваний діапазон)       | Рекомендації щодо одночасного застосування                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Потужні інгібітори CYP3A4/PgP                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Кетоконазол                                                         | Значення AUC збільшилося у 15,3 раза (діапазон 11,2–22,5).<br>Значення C <sub>max</sub> збільшилося у 4,1 раза (діапазон 2,6–7). | Не рекомендоване одночасне застосування еверолімусу та потужних інгібіторів.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ітраконазол, позаконазол, вориконазол                               | Не досліджувалося. Можливе сильне підвищення концентрації еверолімусу.                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Телітроміцин, кларитроміцин                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нефазодон                                                           |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ритонавір, атазанавір, саквінавір, дарунавір, індінавір, нелфінавір |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Помірні інгібітори CYP3A4/PgP                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Еритроміцин                                                         | Значення AUC збільшилося у 4,4 раза (діапазон 2–12,6).<br>Значення C <sub>max</sub> збільшилося у 2 раза (діапазон 0,9–3,5).     | Якщо застосування помірних інгібіторів CYP3A4 або PgP уникнути не можна, слід виявляти обережність. Якщо пацієнт потребує одночасного застосування помірного CYP3A4 або PgP інгібітора, можна розглянути доцільність зниження дози до 5 мг або 2,5 мг на добу. Проте клінічні дані щодо такої корекції дози відсутні. У зв'язку з міжсуб'єктною варіабельністю рекомендована корекція дози може не бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується проводити ретельний моніторинг побічних ефектів і, за потреби, рекомендоване коригування дози еверолімусу (див. розділи «Особливості застосування» і |
| Іматиніб                                                            | Значення AUC збільшилося у 3,7 раза.<br>Значення C <sub>max</sub> збільшилося у 2,2 раза.                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Верапаміл                                                           | Значення AUC збільшилося у 3,5 раза (діапазон 2,2–6,3).<br>Значення C <sub>max</sub> збільшилося у 2,3 раза (діапазон 1,3–3,8).  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Циклоспорин для перорального застосування                           | Значення AUC збільшилося у 2,7 раза (діапазон 1,5–4,7).                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                      |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | Значення $C_{\max}$ збільшилося у 1,8 раза (діапазон 1,3–2,6).                                               | «Спосіб застосування та дози»). Якщо застосування помірному інгібітора припиняється, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить щонайменше 2–3 дні (середній час виведення для більшості помірних інгібіторів, які застосовують), і лише після його закінчення можна знову застосовувати еверолімус у дозі, яку пацієнт приймав до початку супутньої терапії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Канабідіол (інгібітор P <sub>g</sub> P)                                              | Значення AUC збільшилося у 2,5 раза. Значення $C_{\max}$ збільшилося у 2,5 раза.                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Флуконазол                                                                           | Не досліджувалося.                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Дилтіазем                                                                            | Можливе підвищення концентрації еверолімусу.                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Дронедарон                                                                           | Не досліджувалося. Можливе підвищення концентрації еверолімусу.                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ампренавір, фозампренавір                                                            | Не досліджувалося. Можливе підвищення концентрації еверолімусу.                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Грейпфрутовий сік або інші харчові продукти, що впливають на CYP3A4/P <sub>g</sub> P | Не досліджували. Можливе підвищення концентрації еверолімусу (варіанти ефекту можуть бути різними).          | Слід уникати цієї комбінації.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Потужні та помірні індуктори CYP3A4</i>                                           |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Рифампіцин                                                                           | Значення AUC зменшилося на 3 % (діапазон 0–80 %). Значення $C_{\max}$ зменшилось на 58 % (діапазон 10–70 %). | Не слід одночасно застосовувати потужні індуктори CYP3A4. Якщо пацієнт потребує одночасного застосування потужного індуктора CYP3A4, слід розглянути доцільність підвищення дози препарату з 10 мг на добу до 20 мг на добу, поетапно підвищуючи дозу на 5 мг на 4-й день та 8-й день після початку застосування індуктора. Передбачається, що така доза препарату корегує показник AUC до діапазону, що спостерігається без застосування індукторів. Проте клінічні дані щодо такої корекції дози відсутні. Якщо застосування індуктора припиняється, слід враховувати, що період виведення препарату з організму становить 3–5 днів (достатній строк, щоб стимуляція ферментів значним чином минула), і лише після його закінчення можна знову застосовувати препарат у дозі, що застосовувалася до початку |
| Дексаметазон                                                                         | Не досліджувалося. Можливе зниження концентрації.                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Протиепілептичні засоби (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн)            | Не досліджували. Можливе зниження концентрації.                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ефавіренц, невірапін                                                                 | Не досліджували. Можливе зниження концентрації.                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                          |                                                        |                                                                                    |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |                                                        | одночасного застосування препаратів.                                               |
| Звіробій ( <i>Hypericum perforatum</i> ) | Не досліджували. Можливе значне зниження концентрації. | Під час терапії еверолімусом не слід застосовувати препарати, що містять звіробій. |

#### Лікарські засоби, на плазмову концентрацію яких може вплинути еверолімус

З огляду на результати *in vitro*, малоймовірно, що системні концентрації, отримані після щоденного перорального застосування препарату в дозі 10 мг, призведуть до пригнічення PgP, CYP3A4 та CYP2D6. Однак не виключається пригнічення CYP3A4 та PgP у кишечнику. Дослідження взаємодії у здорових добровольців показало, що супутнє застосування перорального мідазоламу, чутливого субстратного зонда CYP3A, з еверолімусом призводило до зростання  $C_{max}$  мідазоламу на 25 %,  $AUC_{(0-inf)}$  – на 30 %. Цей вплив, ймовірно, зумовлений пригніченням кишкового CYP3A4 під дією еверолімусу. Отже, еверолімус може впливати на біодоступність при одночасному застосуванні з препаратами, що є субстратами CYP3A4 та/або PgP. Однак клінічно значущого впливу на експозицію субстратів CYP3A4, що застосовуються системно, не очікується. Одночасне застосування еверолімусу і депо октреотиду збільшило  $C_{min}$  октреотиду із середнім геометричним співвідношенням (еверолімус/плацебо) 1,47. Клінічно значущого впливу на ефективність відповіді на еверолімус у пацієнтів із прогресуючими нейроендокринними пухлинами встановити не вдалося.

Супутнє застосування еверолімусу та екземестану збільшувало  $C_{min}$  і  $C_{2h}$  екземестану на 45 % і 64 % відповідно. Проте відповідні рівні естрадіолу в рівноважному стані (4 тижні) не відрізнялися у двох групах лікування. Збільшення частоти побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням екземестану, не спостерігалось у пацієнок з гормон-рецептор-позитивним прогресуючим раком молочної залози, які отримували комбінацію препаратів. Малоймовірно, що збільшення рівня екземестану впливатиме на ефективність або безпеку. Супутнє застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) Пацієнти, які супутньо застосовують інгібітор АПФ (наприклад, раміприл), мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

#### Вакцинація

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

#### Променева терапія

Повідомлялося про посилення токсичного впливу променевої терапії у пацієнтів, які застосовували еверолімус (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

### ***Особливості застосування.***

#### Неінфекційний пневмоніт.

Неінфекційний пневмоніт є клас-ефектом для похідних рапаміцину, включаючи еверолімус. Неінфекційний пневмоніт (включаючи інтерстиціальне захворювання легенів) спостерігався у пацієнтів, які застосовували еверолімус, зокрема у пацієнтів, які застосовували еверолімус за показанням нирковоклітинна карцинома (НKK) на пізній стадії. Деякі випадки були тяжкими, рідко спостерігалися летальні наслідки. У пацієнтів з неспецифічними респіраторними симптомами та такими симптомами як гіпоксія, випіт у плевральну порожнину, кашель або диспное, у яких у результаті відповідних досліджень були виключені причини інфекційного, пухлинного або іншого немедичного генезу, можливий неінфекційний пневмоніт. У пацієнтів із НKK, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози слід виключити із диференціальної діагностики

неінфекційного пневмоніту опортуністичні інфекції, такі як пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP). Пацієнтам рекомендовано негайно повідомляти про всі нові та посилення вже наявних респіраторних симптомів.

Пацієнти, у яких на рентгенівських знімках виявлені зміни, що вказують на неінфекційний пневмоніт, та які мають незначну кількість симптомів або зовсім їх не мають, можуть продовжувати застосування еверолімусу без корекції дози. Якщо симптоми є помірними (ступінь 2) або тяжкими (ступінь 3), може бути показано застосування кортикостероїдів до зникнення клінічних симптомів.

Для пацієнтів, які потребують застосування кортикостероїдів для лікування неінфекційного пневмоніту, може бути доцільне проведення профілактики пневмонії, спричиненої PJP/PCP.

#### Інфекції.

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

Лікарі та пацієнти повинні пам'ятати про посилений розвиток інфекцій при застосуванні еверолімусу. Пацієнтам з інфекціями слід призначити відповідну терапію, і ці інфекції повинні повністю регресувати до початку лікування еверолімусом. Під час застосування еверолімусу слід уважно спостерігати за можливою появою ознак та симптомів розвитку інфекцій. У разі діагностування інфекційного захворювання слід негайно призначити адекватне лікування, а також перервати застосування або зовсім відмінити еверолімус. У разі діагностування інвазивної системної грибкової інфекції еверолімус потрібно відмінити негайно, а пацієнту призначити відповідну протигрибкову терапію.

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

#### Реакції підвищеної чутливості.

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

#### Сумісне застосування з інгібіторами АПФ.

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

#### Стоматит.

Стоматит, у т. ч. виразки у роті та мукозит ротової порожнини, є найчастішою побічною реакцією у пацієнтів, які отримували еверолімус. Стоматит виникає переважно протягом перших 8 тижнів лікування. Неконтрольоване дослідження за участю жінок у період постменопаузи з раком молочної залози, які отримували лікування еверолімусом і ексеместаном, показало, що безалкогольний кортикостероїдний оральний розчин, який застосовують у вигляді ополіскувача для порожнини рота протягом перших 8 тижнів лікування, може знижувати частоту розвитку та ступінь тяжкості стоматиту. Таким чином, лікування стоматиту може включати профілактичне (у дорослих) та/або терапевтичне

лікування лікарськими засобами для місцевого застосування, такими як безалкогольний кортикостероїдний оральний розчин у вигляді ополіскувача для порожнини рота. Однак не слід застосовувати лікарські засоби, що містять спирт, перекис водню, йод та похідні чебрецю, оскільки вони можуть загострювати перебіг захворювання. Рекомендується контроль та лікування грибкових інфекцій, особливо пацієнтам, які приймають стероїдні препарати. Протигрибкові засоби не застосовують до встановлення діагнозу грибкової інфекції.

#### Випадки ниркової недостатності.

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

#### Лабораторні аналізи та моніторинг.

##### *Функція нирок.*

У процесі клінічних досліджень повідомлялося про підвищення сироваткового рівня креатиніну, зазвичай незначне. До початку терапії еверолімусом та періодично потім слід проводити моніторинг функції нирок, включаючи вимірювання азоту сечовини крові (BUN), білків у сечі або сироваткового креатиніну.

##### *Рівень глюкози у крові*

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

##### *Рівень ліпідів у крові.*

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

##### *Показники крові.*

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

#### Карциноїдні пухлини.

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

#### Прогностичні фактори розвитку нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень.

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

#### Взаємодії.

Необхідно уникати одночасного застосування з інгібіторами та індукторами CYP3A4 та/або ефлюксомним насосом Р-глікопротеїну (PgP). Якщо сумісного застосування помірного інгібітора або індуктора CYP3A4 та/або PgP уникнути неможливо, слід ретельно контролювати клінічний стан пацієнта. Дозу еверолімусу коригують на основі прогнозованої AUC. Одночасне застосування з потужними інгібіторами CYP3A4/PgP призводить до суттєвого підвищення плазмових концентрацій еверолімусу. Дотепер немає достатньої кількості даних щодо режиму дозування в такій ситуації. Тому одночасне лікування еверолімусом та потужними інгібіторами CYP3A4 не рекомендоване.

Слід з обережністю застосовувати еверолімус у комбінації із субстратами CYP3A4 для перорального застосування, які мають вузький терапевтичний індекс, через можливу взаємодію між цими лікарськими засобами. Якщо еверолімус застосовувати із субстратами CYP3A4 для перорального застосування з вузьким терапевтичним індексом (наприклад, із пімозидом, терфенадином, астемізолом, цизапридом, хінідином або похідними алкалоїдів ріжків або кабамазепіном), за пацієнтом слід спостерігати щодо появи небажаних явищ, описаних в інструкції для застосування субстратів CYP3A4 для перорального застосування.

#### Порушення функції печінки.

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

Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю) еверолімус рекомендується застосовувати, лише якщо можлива користь перевищує ризик. Дотепер немає жодних даних клінічних досліджень ефективності або безпеки, які б дозволили рекомендувати корекцію дози для уникнення побічних реакцій у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

#### Вакцинація.

Під час лікування еверолімусом вакцинацію живими вакцинами не проводять.

#### Ускладнення при загоєнні ран.

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

#### Ускладнення променевої терапії.

Повідомлялося про серйозні та тяжкі променеві реакції (зокрема променевий езофагіт, променевий пневмоніт та променеве ураження шкіри), включаючи летальні випадки, у разі застосування еверолімусу під час променевої терапії або невдовзі після неї. Тому необхідне застереження щодо посилення токсичності променевої терапії у пацієнтів, які застосовують еверолімус у близькому часовому взаємозв'язку з променевою терапією. Також повідомлялося про синдром променевого опіку у пацієнтів, які приймали еверолімус і отримували променеву терапію в минулому. У разі виникнення синдрому променевого опіку слід розглянути питання про переривання або припинення лікування еверолімусом.

*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

#### Лактоза.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Контрацепція.

Жінки репродуктивного віку під час застосування еверолімусу та впродовж 8 тижнів після закінчення лікування повинні використовувати вискоєфективний метод контрацепції (наприклад, пероральний, ін'єкційний або імплантаційний гормональний, без вмісту

естрогенів, метод контролю народжуваності, контрацептиви на основі прогестерону, гістеректомію, перев'язування маткових труб, повне утримування від статевих стосунків, бар'єрні методи, внутрішньоматкові засоби та/або жіночу/чоловічу стерилізацію). У пацієнтів чоловічої статі немає перешкод для планування батьківства.

#### Вагітність.

Достатні дані щодо застосування еверолімусу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, включаючи ембріотоксичність та фетотоксичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Еверолімус не рекомендований під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції.

#### Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає еверолімус у грудне молоко жінок. Проте дослідження дії еверолімусу та/або його метаболітів на тварин виявили, що ці речовини проникають у молоко лактуючих щурів. Тому жінки, які приймають еверолімус, не повинні годувати дитину груддю під час лікування та протягом 2 тижнів після прийому останньої дози.

#### Фертильність.

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

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

Еверолімус має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Якщо під час лікування еверолімусом пацієнти відчують втому, то вони повинні утримуватися від керування автомобілем та роботи з іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

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

#### Доза.

Рекомендована доза еверолімусу становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності. Якщо прийом лікарського засобу пропущено, не слід застосовувати додаткову дозу, але необхідно прийняти звичайну призначену наступну дозу. *Коригування доз у зв'язку з виникненням побічних реакцій.*

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

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

Таблиця 2

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

|                                                                              |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Небажана реакція                                                             | Тяжкість <sup>1</sup> | Корекція дози еверолімусу та рекомендації щодо ведення пацієнтів                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Неінфекційний пневмоніт                                                      | 2 ступінь             | Розглянути доцільність призупинення лікування до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Повторно розпочати застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу. Припинити лікування у разі відсутності послаблення симптомів протягом 4 тижнів.                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                              | 3 ступінь             | Призупинити лікування еверолімусом до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу. У разі повторного розвитку проявів токсичності 3 ступеня розглянути доцільність припинення лікування.                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                              | 4 ступінь             | Припинити застосування еверолімусу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Стоматит                                                                     | 2 ступінь             | Тимчасове призупинення застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Повторно розпочати застосування еверолімусу у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів стоматиту 2 ступеня призупинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Повторно розпочати застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу.                                                                                                           |
|                                                                              | 3 ступінь             | Тимчасове призупинення застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Повторно розпочати застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                              | 4 ступінь             | Припинити застосування еверолімусу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Інші прояви негематологічної токсичності (за винятком метаболічних порушень) | 2 ступінь             | У разі помірних проявів токсичності корекція дози не потрібна. Якщо прояви токсичності посилюються, слід тимчасово призупинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Повторно розпочати застосування еверолімусу у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів токсичності 2 ступеня призупинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Повторно розпочати застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу. |
|                                                                              | 3 ступінь             | Тимчасове призупинення застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу. У разі повторного розвитку проявів токсичності 3 ступеня розглянути доцільність припинення лікування.                                                                                                                                                                                              |
|                                                                              | 4 ступінь             | Припинити застосування еверолімусу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                              | 2 ступінь             | Корекція дози не потрібна.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                          |                                                    |                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Метаболічні порушення (наприклад, гіперглікемія, дисліпідемія)                                                                                           | 3 ступінь                                          | Тимчасове призупинення застосування еверолімусу. Повторно розпочати застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу.                                                                                              |
|                                                                                                                                                          | 4 ступінь                                          | Припинити застосування еверолімусу.                                                                                                                                                                            |
| Тромбоцитопенія                                                                                                                                          | 2 ступінь ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ) | Тимчасово припинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня ( $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ ). Поновлювати застосування еверолімусу у тій самій дозі.                           |
|                                                                                                                                                          | 3 та 4 ступінь ( $< 50 \times 10^9/\text{л}$ )     | Тимчасово припинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 1$ ступеня ( $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ ). Поновити застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу.                           |
| Нейтропенія                                                                                                                                              | 2 ступінь ( $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ )        | Корекція дози не потрібна.                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                          | 3 ступінь ( $< 1 \geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ )  | Тимчасово припинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 2$ ступеня ( $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ ). Поновити застосування еверолімусу у тій самій дозі.                               |
|                                                                                                                                                          | 4 ступінь ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ )         | Тимчасово припинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 2$ ступеня ( $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ ). Поновити застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу.                            |
| Фебрильна нейтропенія                                                                                                                                    | 3 ступінь                                          | Тимчасово припинити застосування еверолімусу до послаблення симптомів до $\leq 2$ ступеня ( $\geq 1,25 \times 10^9/\text{л}$ ) та зникнення пропасниці. Поновити застосування еверолімусу у дозі 5 мг на добу. |
|                                                                                                                                                          | 4 ступінь                                          | Припинити застосування еверолімусу.                                                                                                                                                                            |
| <sup>1</sup> Ступені тяжкості відповідають загальній термінології критеріїв небажаних явищ (СТСАС) версії 3.0 Національного інституту раку США (US NCI). |                                                    |                                                                                                                                                                                                                |

Особливі популяції.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок.

Корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки.

- Легкі порушення функції печінки (клас А за Чайлдом-П'ю): рекомендована доза становить 7,5 мг на добу.
- Порушення функції печінки середньої тяжкості (клас В за Чайлдом-П'ю): рекомендована доза становить 5 мг на добу.
- Тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю): рекомендовано застосовувати еверолімус лише тоді, коли очікувана користь переважає ризик. У такому разі доза повинна становити не більше 2,5 мг на добу.

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

Спосіб застосування.

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

### *Діти.*

Безпеку та ефективність застосування еверолімусу дітям (віком до 18 років) не встановлено. На сьогодні даних немає.

### **Передозування.**

Досвід передозування у людини дуже обмежений.

*Симптоми.* У популяції дорослих пацієнтів одноразові дози до 70 мг призводили до сприйнятливої профілю гострої переносимості.

*Лікування.* В усіх випадках передозування слід розпочати загальні підтримуючі заходи.

### **Побічні реакції.**

*Пацієнти із НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози*  
Профіль безпеки встановлено за об'єднаними даними щодо 2879 пацієнтів, які приймали еверолімус за показаннями НКК, НЕП та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози, у 11 клінічних дослідженнях, 5 із яких були рандомізованими подвійно сліпими плацебо-контрольованими дослідженнями фази III, а 6 – відкритими дослідженнями фази I та фази II.

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

Найпоширенішими побічними реакціями 3–4 ступеня тяжкості (частота  $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ) були стоматит, анемія, гіперглікемія, інфекції, втома, діарея, пневмоніт, астенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, задишка, протеїнурія, лімфопенія, кровотеча, гіпофосфатемія, висипання, артеріальна гіпертензія, пневмонія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та цукровий діабет. Ступені тяжкості вказані за СТСАЕ версії 3.0 та 4.03.

Таблиця 3 містить дані, які охоплюють побічні реакції, зареєстровані з найвищою частотою у процесі клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували еверолімус по 10 мг/добу, порівняно з групою пацієнтів, які застосовували плацебо. Таблиця 5 містить дані, які охоплюють побічні реакції за кількістю випадків на основі об'єднаних даних пацієнтів, які приймали еверолімус у рамках трьох досліджень ТСК (включаючи обидва подвійно сліпих та відкрите додаткове дослідження). У таблицях 4 та 5 побічні реакції наведено відповідно до класифікації систем і органів MedDRA і за частотою виникнення. Категорія частоти визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними). У рамках кожної групи за частотою побічні реакції зазначено у порядку зменшення проявів.

Таблиця 3

|                                               |                                                      |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Інфекції та інвазії                           |                                                      |
| Дуже часто                                    | Інфекції <sup>а*</sup>                               |
| Порушення з боку крові та лімфатичної системи |                                                      |
| Дуже часто                                    | Анемія                                               |
| Часто                                         | Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, лімфопенія |
| Нечасто                                       | Панцитопенія                                         |
| Рідко                                         | Істинна еритроцитарна аплазія                        |
| З боку імунної системи                        |                                                      |
| Нечасто                                       | Гіперчутливість                                      |
| З боку обміну речовин та харчування           |                                                      |
| Дуже часто                                    | Зниження апетиту, гіперглікемія, гіперхолестеринемія |

|                                                          |                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Часто                                                    | Гіпертригліцеридемія, гіпофосфатемія, цукровий діабет, гіперліпідемія, гіпокаліємія, дегідратація, гіпокальціємія                                               |
| Психічні розлади                                         |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Безсоння                                                                                                                                                        |
| З боку нервової системи                                  |                                                                                                                                                                 |
| Дуже часто                                               | Порушення смакових відчуттів, головний біль                                                                                                                     |
| Нечасто                                                  | Агресія                                                                                                                                                         |
| З боку органів зору                                      |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Набряк повік                                                                                                                                                    |
| Нечасто                                                  | Кон'юнктивіт                                                                                                                                                    |
| З боку серця                                             |                                                                                                                                                                 |
| Нечасто                                                  | Застійна серцева недостатність                                                                                                                                  |
| З боку судинної системи                                  |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Кровотечі <sup>b</sup> , артеріальна гіпертензія, лімфоедема <sup>g</sup>                                                                                       |
| Нечасто                                                  | Припливи, тромбоз глибоких вен                                                                                                                                  |
| Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення     |                                                                                                                                                                 |
| Дуже часто                                               | Пневмоніт <sup>c</sup> , епістаксис, кашель                                                                                                                     |
| Часто                                                    | Диспное                                                                                                                                                         |
| Нечасто                                                  | Кровохаркання, легенева емболія                                                                                                                                 |
| Рідко                                                    | Гострий респіраторний дистрес-синдром                                                                                                                           |
| З боку шлунково-кишкового тракту                         |                                                                                                                                                                 |
| Дуже часто                                               | Стоматит <sup>d</sup> , діарея, нудота                                                                                                                          |
| Часто                                                    | Блювання, відчуття сухості у роті, біль у животі, запалення слизових оболонок, біль у ротовій порожнині та гортані, диспепсія, дисфагія                         |
| З боку печінки                                           |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Підвищення рівня АЛТ та АСТ                                                                                                                                     |
| З боку шкіри та підшкірних тканин                        |                                                                                                                                                                 |
| Дуже часто                                               | Висипання, свербіж                                                                                                                                              |
| Часто                                                    | Сухість шкіри, ураження нігтів, помірна алопеція, акне, еритема, оніхоклазія, долонно-підшовний еритродизестезійний синдром, шкірна ексфоціація, ураження шкіри |
| Рідко                                                    | Ангіоневротичний набряк*                                                                                                                                        |
| З боку скелетної системи та сполучних тканин             |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Біль у суглобах                                                                                                                                                 |
| Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів            |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Протеїнурія*, підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність*                                                                                               |
| Нечасто                                                  | Підвищена частота сечовипускання у денний час, гостра ниркова недостатність*                                                                                    |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз          |                                                                                                                                                                 |
| Часто                                                    | Нерегулярні менструації <sup>e</sup>                                                                                                                            |
| Нечасто                                                  | Аменорея <sup>e*</sup>                                                                                                                                          |
| Загальні розлади                                         |                                                                                                                                                                 |
| Дуже часто                                               | Втомлюваність, астения, периферичні набряки                                                                                                                     |
| Часто                                                    | Пропасниця                                                                                                                                                      |
| Нечасто                                                  | Біль у грудях некардіологічного походження, порушення загоєння ран                                                                                              |
| Дослідження                                              |                                                                                                                                                                 |
| Дуже часто                                               | Зменшення маси тіла                                                                                                                                             |
| Травми, отруєння та процедурні ускладнення               |                                                                                                                                                                 |
| Частота невідома <sup>f</sup>                            | Синдром променевого опіку                                                                                                                                       |
| * Див. також підрозділ «Опис окремих небажаних реакцій». |                                                                                                                                                                 |

- <sup>a</sup> Включаючи (часто) пневмонію, інфекції сечових шляхів; (нечасто) бронхіт, оперізувальний лишай, сепсис, абсцес та окремі випадки опортуністичних інфекцій [наприклад, аспергільоз, кандидоз, пневмоцистна пневмонія PJP/PCP та гепатит В (див. розділ «Особливості застосування»)] і (рідко) вірусний міокардит.
- <sup>b</sup> Включаючи різні випадки кровотеч із різних місць, які не зазначено окремо.
- <sup>c</sup> Включаючи (дуже часто) пневмоніт, (часто) інтерстиціальні захворювання легень, легеневі інфільтрації та (рідко) легеневі альвеолярні кровотечі, легеневу токсичність і альвеоліт.
- <sup>d</sup> Включаючи (дуже часто) стоматит, (часто) афтозний стоматит, появу виразок на слизовій оболонці ротової порожнини та язика та (нечасто) біль ясен, глосит, глосодинія.
- <sup>e</sup> Частота базується на кількості жінок віком від 10 до 55 років, що зазначені в узагальнених даних.
- <sup>f</sup> Інформація про побічну реакцію була отримана у післяреєстраційних дослідженнях.
- <sup>g</sup> Інформацію про побічну реакцію отримано з післяреєстраційних звітів. Частота була визначена на основі об'єднаних даних з безпеки онкологічних досліджень.

#### *Опис окремих небажаних реакцій*

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

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

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

За даними клінічних досліджень та спонтанних повідомлень під час постмаркетингового спостереження, застосування еверолімусу було пов'язано з випадками пневмонії PJP/PCP, іноді з летальним наслідком.

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

#### *Пацієнти літнього віку*

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

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 5 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сінтон Хіспанія, С.Л.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. К/Кастелло, п°1, Сант Бої де Лобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.