

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
Від 15.12.2022 № 2258
Ресстраційне посвідчення
№ UA/19595/02/02

UA/19595/02/02
UA/19595/02/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Еверолімус Таблетки 2,5 мг
Еверолімус Таблетки 5 мг
Еверолімус Таблетки 10 мг
(Everolimus Tablets 2,5 mg
Everolimus Tablets 5 mg
Everolimus Tablets 10 mg)

діюча речовина: everolimus;

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

допоміжні речовини: лактоза безводна, кросповідон, гіпромелоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, бутилгідрокситолуол.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки від білого до майже білого кольору, у формі капсули, зі скошеними краями;

таблетки по 2,5 мг: з тисненням В 2.5 з одного боку та з плоскою поверхнею з іншого боку.

таблетки по 5 мг: з тисненням В 5 з одного боку та з плоскою поверхнею з іншого боку.

таблетки по 10 мг: з тисненням В 10 з одного боку та з плоскою поверхнею з іншого боку.

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

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Еверолімус є інгібітором мішені рапаміцину (mTOR) у ссавців, серинтреонінкінази, є низхідним шляху (фосфатидилінозитол-3-кіназа) РІЗК/(протеїнкіназа) АКТ. Шлях mTOR пригнічується при деяких видах раку людини та при туберозно-склерозному комплексі (ТСК). Еверолімус зв'язується з внутрішньоклітинним білком FKBP-12, утворюючи комплекс, що пригнічує активність комплексу 1 mTOR (mTORC1), і таким чином пригнічує активність кінази mTOR. Еверолімус знижує активність рибосомальної протеїнкінази S6 (S6K1) та еукаротичного фактора елонгації 4E-зв'язуючого білка (4EBP-1), що регулює білки, нижніх ефекторів mTOR, які беруть участь у синтезі білка. S6K1 є субстратом mTORC1 і фосфорилує домен 1 активаційної функції рецептора естрогену, який відповідає за ліганд-незалежну активацію рецепторів. Крім того, еверолімус пригнічує експресію фактора, індукованого гіпоксією (наприклад, HIF-1) та знижує рівні фактора росту ендотелію судин (VEGF). У дослідженнях *in vitro* та/або *in vivo* було показано, що інгібування mTOR еверолімусом зменшує клітинну проліферацію, ангиогенез та поглинання глюкози.

Конститутивна активація шляху РІЗК/АКТ/mTOR може сприяти ендокринній резистентності при раку молочної залози. Дослідження *in vitro* показують, що естрогензалежні та HER2+ клітини раку молочної залози чутливі до інгібуючих ефектів еверолімусу, і що комбіноване лікування еверолімусом та інгібіторами Akt, HER2 або ароматази підсилює протипухлинну активність еверолімусу синергічним чином.

Двома регуляторами передачі сигналів mTORC1 є онкогенні супресори туберозно-склерозних комплексів 1 і 2 (TSC1, TSC2). Втрата або інактивація TSC1 або TSC2

призводить до активації передачі низхідних сигналів. При ТСК, генетичному розладі, інактиваційні мутації у гені ТСК1 або ТСК2 призводять до утворення гамартоми по всьому тілу, а також судом і епілептогенезу. Гіперактивація mTOR призводить до дисплазії нейронів, аберантного аксоногенезу та утворення дендритів, посилення збудливих синаптичних імпульсів, зниження мієлінізації та порушення кортикальної багаточарової структури, що спричиняє аномалії розвитку та функції нейронів. Лікування інгібітором mTOR на тваринних моделях дисрегуляції mTOR в головному мозку призводило до пригнічення судом, запобігання розвитку вперше виявлених судом, і запобігання передчасній смерті.

Фармакодинаміка

Взаємозв'язок вплив-відповідь

У пацієнтів із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною з туберозно-склерозним комплексом (ТСК) величина зменшення об'єму СЕГА корелювала з мінімальною концентрацією еверолімусу.

Кардіоелектрофізіологія

У рандомізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні 59 здоровим суб'єктам вводили одноразову пероральну дозу таблеток еверолімусу (20 мг і 50 мг) і плацебо. Таблетки еверолімусу в разовій дозі до 50 мг не подовжували інтервал QT/QTc.

Фармакокінетика

Поглинання. Після прийому таблеток еверолімусу пацієнтам із солідними пухлинами на пізній стадії максимальна концентрація еверолімусу досягається через 1–2 години після прийому пероральних доз від 5 мг до 70 мг. Після одноразових доз C_{max} є пропорційним дозі від 5 мг до 10 мг. При разових дозах 20 мг і вище підвищення C_{max} є меншим, ніж пропорційним дозі; однак АUC показує пропорційність дози в діапазоні доз від 5 мг до 70 мг. Рівноважний стан досягається протягом 2 тижнів після прийому 1 раз на добу.

У пацієнтів із СЕГА, пов'язаною з ТСК, еверолімус C_{min} був приблизно пропорційним дозі у діапазоні доз від 1,35 мг/м² до 14,4 мг/м².

Вплив їжі. У здорових добровольців їжа з високим вмістом жиру (приблизно 1000 калорій і 55 грамів жиру) зменшувала системну експозицію таблеток еверолімусу 10 мг (виміряно за допомогою АUC) на 22% і максимальну концентрацію C_{max} в крові на 54%. Нежирна їжа (приблизно 500 калорій і максимум 20 грамів жиру) знижувала АUC на 32% і C_{max} на 42%.

Розподіл. Співвідношення кров/плазма для еверолімусу, яке залежить від концентрації в діапазоні від 5 до 5000 нг/мл, становить від 17% до 73%. Кількість еверолімусу в плазмі становить приблизно 20 % при концентраціях у крові, які спостерігаються у хворих на рак, які приймають еверолімус в таблетках по 10 мг перорально один раз на добу. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 74% як у здорових добровольців, так і у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю.

Виведення. Середній період напіввиведення еверолімусу становить приблизно 30 годин.

Метаболізм. Еверолімус є субстратом CYP3A4. Після перорального прийому еверолімус є основним компонентом, що циркулює в крові людини. У крові людини виявлено шість основних метаболітів еверолімусу, включаючи три моногідроксильовані метаболіти, два гідроксильовані продукти з відкритим кільцем та фосфатидилхоліновий кон'югат еверолімусу. Ці метаболіти також були виявлені у тварин, на яких проводилися дослідження токсичності, і виявляли приблизно в 100 разів меншу активність, ніж сам еверолімус.

Виведення. Специфічних досліджень елімінації у хворих на рак не проводилося. Після введення одноразової дози 3 мг радіоактивно міченого еверолімусу пацієнтам, разом з циклоспорином, 80 % радіоактивності виводилося з фекаліями, тоді як 5 % виводилося із сечею. У сечі або калі вихідна речовина не виявлена.

Особливі групи пацієнтів. Жодного зв'язку між кліренсом при пероральному застосуванні і віком або статтю у пацієнтів з раком не виявлено.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Не було виявлено значного впливу кліренсу креатиніну (25–178 мл/хв) на кліренс при пероральному застосуванні (CL/F) еверолімусу.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Порівняно зі здоровими суб'єктами спостерігалось збільшення AUC у 1,8, 3,2 та 3,6 рази у пацієнтів із легким (клас А за шкалою Чайлда-П'ю), помірним (клас В за Чайлдом-П'ю) та тяжким (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) порушенням функції печінки відповідно. В іншому дослідженні середня AUC еверолімусу у суб'єктів із помірною печінковою недостатністю (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) була вдвічі більшою, ніж у пацієнтів із нормальною функцією печінки (див. «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Діти. У пацієнтів із СЕГА, пов'язаною з ТСК середні значення C_{min} , нормалізовані до дози mg/m^2 , у дітей (< 18 років) були нижчими, ніж у дорослих, що свідчить про те, що кліренс еверолімусу, скоригований на BSA, був вищим у пацієнтів педіатричного віку порівняно з дорослими.

Расова або етнічна приналежність. На основі порівняння перехресних досліджень японські пацієнти мали в середньому більший вплив, ніж не японці, які отримували таку ж дозу. Кліренс при пероральному застосуванні (CL/F) в середньому на 20% вищий у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів європеїдної раси.

Дослідження взаємодії лікарських засобів. Вплив інгібіторів CYP3A4 та P-глікопротеїну (P-gr) на еверолімус: вплив еверолімусу збільшується при одночасному застосуванні таблеток еверолімусу з:

- кетоконазол (P-gr і сильний інгібітор CYP3A4) – C_{max} і AUC підвищуються в 3,9 і 15 разів відповідно.
- еритроміцин (P-gr та помірний інгібітор CYP3A4) – C_{max} та AUC підвищуються в 2 та 4,4 рази відповідно
- верапаміл (P-gr та помірний інгібітор CYP3A4) – C_{max} та AUC підвищуються у 2,3 та 3,5 рази відповідно.

Вплив індукторів CYP3A4 і P-gr на еверолімус. Одночасне застосування таблеток еверолімусу з рифампіцином, P-gr та сильним індуктором CYP3A4, знижує AUC еверолімусу на 63% і C_{max} на 58% порівняно з прийомом лише таблеток еверолімусу (див. «Спосіб застосування та дози»).

Вплив еверолімусу на субстрати CYP3A4. Клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між таблетками еверолімусу та інгібіторами HMG-CoA-редуктази аторвастатином (субстратом CYP3A4), правастатином (субстратом не CYP3A4) та симвастатином P3A (субстратом CYP3A) не спостерігалось.

Одночасне застосування пероральної дози мідазоламу (чутливого субстрату CYP3A4) з таблетками еверолімусу призводило до підвищення C мідазоламу на 25 % і максимального збільшення AUC мідазоламу на 30 %.

Одночасне застосування таблеток еверолімусу з екземестаном підвищувало C_{max} екземестану на 45 % і $C_{2 год}$ на 64 %; однак відповідні рівні естрадіолу при стабільному стані (4 тижні) не відрізнялися між 2 групами лікування. Не спостерігалось посилення побічних реакцій, пов'язаних з екземестаном, у пацієнтів із HER2-негативним прогресуючим раком молочної залози, які отримували комбінацію.

Одночасне застосування таблеток еверолімусу з октреотидом тривалої дії підвищувало октреотид C_{min} приблизно на 50%.

Вплив еверолімусу на протиепілетичні препарати (ПЕП). Еверолімус підвищує концентрації карбамазепіну, клобазаму, окскарбазепіну та метаболіту клобазаму N-десметилклобазаму у крові до застосування чергової дози приблизно на 10%. Еверолімус не впливає на концентрації ПЕП у крові до застосування чергової дози, які є субстратами CYP3A4 (наприклад, клоназепам і зонісамід) або інших ПЕП, включаючи вальпроєву кислоту, топірамат, фенобарбітал і фенітоїн.

Клінічні характеристики.

Показання.

Таблетки Еверолімус показані для лікування жінок у постменопаузному періоді з прогресуючим HER2-негативним раком молочної залози з рецепторами гормонів у поєднанні з екземестаном після неефективності лікування летрозолом або анастрозолом



Таблетки Еверолімус показані для лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою та туберозно-склерозним комплексом (ТСК), які не потребують негайного хірургічного втручання.

Таблетки Еверолімус показані дорослим та дітям віком від 1 року з туберозно-склерозним комплексом (ТСК) для лікування субependимальної гігантоклітинної астроцитомі (СЕГА), яка потребує терапевтичного втручання, але не може бути хірургічно видалена.

Протипоказання.

Таблетки Еверолімус протипоказані пацієнтам із клінічно значущою гіперчутливістю до еверолімусу або інших похідних рапаміцину

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на Еверолімус

Інгібітори

Уникати одночасного застосування Р-gr та сильних інгібіторів СYP3A4 (див. «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Зменшити дозу для пацієнтів, які приймають еверолімус з Р-gr та помірним інгібітором СYP3A4, як рекомендовано (див. «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Індуктори

Збільшити дозу для пацієнтів, які приймають еверолімус з Р-gr та сильним індуктором СYP3A4, як рекомендовано (див. «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Ефекти комбінованого застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Пацієнти, які одночасно приймають інгібітори АПФ з еверолімусом, можуть бути у групі підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ з еверолімусом (див. «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Неінфекційний пневмоніт

Неінфекційний пневмоніт є ефектом класу похідних рапаміцину. У клінічних дослідженнях повідомлялося про неінфекційний пневмоніт у до 19% пацієнтів, які отримували еверолімус, у деяких випадках повідомлялося про легеневу гіпертензію (включаючи легеневу артеріальну гіпертензію) як вторинну подію. Частота неінфекційних пневмонітів 3 і 4 ступеня становила до 4% і до 0,2% відповідно (див. «Побічні реакції»). Спостерігалися летальні наслідки.

Розглянемо діагноз неінфекційного пневмоніту у пацієнтів з неспецифічними респіраторними ознаками та симптомами. Враховувати опортуністичні інфекції, такі як пневмоцистна пневмонія (ПЦП), у диференційній діагностиці. 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. Виявляється, що візуалізація переоцінює частоту клінічних пневмонітів.

При неінфекційному пневмоніті 2–4 ступеня призупинити або повністю припинити прийом еверолімусу залежно від тяжкості (див. «Спосіб застосування та дози»). Кортикостероїди можуть бути показані до зникнення клінічних симптомів. Здійснити профілактику пневмоцистної пневмонії, якщо потрібне одночасне застосування кортикостероїдів або інших імуносупресивних засобів. Повідомлялося про розвиток пневмоніту навіть при зниженій дозі.

Інфекції

Еверолімус має імуносупресивні властивості і може сприяти розвитку в пацієнта бактеріальних, грибкових, вірусних або протозойних інфекцій, включаючи інфекції



спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (див. «Побічні реакції»). У пацієнтів, які застосовували еверолімус, спостерігався розвиток місцевих та системних інфекцій, включаючи пневмонію, інші бактеріальні інфекції, інвазивні грибові інфекції (наприклад, аспергільоз, кандидоз або пневмоцистна пневмонія), та вірусні інфекції (наприклад, реактивацію вірусу гепатиту В). Деякі з цих інфекцій були тяжкими (наприклад, призвели до сепсису, септичного шоку або спричиняли полісистемну недостатність), а іноді летальними. Захворюваність на інфекції 3 і 4 ступеня становила до 10% і до 3% відповідно. Повідомлялося про випадки серйозних інфекцій з вищою частотою у пацієнтів віком до 6 років (див. «Особливості застосування»).

Повне лікування наявних інвазивних грибових інфекцій до початку лікування. Під час застосування еверолімусу слід уважно спостерігати за можливою появою ознак та симптомів розвитку інфекцій. Призупинити або остаточно припинити застосування еверолімусу залежно від тяжкості інфекції (див. «Спосіб застосування та дози»).

Здійснити профілактику пневмоцистної пневмонії, якщо потрібне одночасне застосування кортикостероїдів або інших імунодепресантів.

Тяжкі реакції гіперчутливості

При застосуванні еверолімусу спостерігалися реакції підвищеної чутливості, що проявлялися, але не були обмежені такими симптомами, як анафілаксія, диспное, припливи, гіперемія, біль у грудях або ангіоневротичний набряк (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. «Протипоказання»). Частота реакцій гіперчутливості 3 ступеня становила до 1%. Повністю припинити застосування еверолімусу через розвиток клінічно значущої гіперчутливості.

Ангіоневротичний набряк при одночасному застосуванні 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). У сукупному аналізі рандомізованих подвійних сліпих онкологічних клінічних досліджень частота виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали еверолімус в таблетках з інгібітором АПФ, становила 6,8 % порівняно з 1,3 % у контрольній групі з інгібітором АПФ. Повністю припинити прийом еверолімусу у разі ангіоневротичного набряку.

Стоматит

У пацієнтів, які отримували еверолімус, стоматит, у тому числі виразки ротової порожнини та слизові оболонки ротової порожнини, зустрічався з частотою від 44% до 78% у клінічних дослідженнях. Про стоматит 3-4 ступеня повідомлялося у 4-9% пацієнтів (див. «Побічні реакції»). Стоматит найчастіше виникає протягом перших 8 тижнів лікування. На початку прийому еверолімусу застосування дексаметазону безалкогольного перорального розчину у вигляді рідини для полоскання рота зменшує частоту та тяжкість стоматиту (див. «Побічні реакції»). Якщо стоматит все-таки виник, рекомендовані ополіскувачі ротової порожнини та/або інші засоби місцевого лікування. Уникати продуктів, що містять спирт, перекис водню, йод або чебрець, оскільки вони можуть погіршити стан. Не призначати протигрибкові засоби до встановлення діагнозу грибової інфекції.

Ниркова недостатність

Випадки ниркової недостатності (включаючи гостру ниркову недостатність), деякі з летальним наслідком, повідомлялися у пацієнтів, які приймали таблетки еверолімусу. Повідомлялося про підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та протеїнурії у пацієнтів, які приймали еверолімус (див. «Побічні реакції»). Частота підвищення рівня креатиніну в сироватці крові 3 і 4 ступеня становила до 2% і до 1% відповідно. Частота протеїнурії 3 і 4 ступеня становила до 1% і до 0,5% відповідно. Контролювати функцію нирок перед початком лікування еверолімусом і щороку після цього. Контролювати функцію нирок принаймні кожні 6 місяців у пацієнтів, які мають додаткові фактори ризику ниркової недостатності.

Ускладнення при загоєнні ран



Ускладнення загоєння ран може виникнути у пацієнтів, які отримують препарати, які пригнічують сигнальний шлях фактора росту ендотелію судин (VEGF). Таким чином, еверолімус може негативно впливати на загоєння ран.

Відмовитися від застосування еверолімусу щонайменше за 1 тиждень до планової операції. Не застосовувати протягом щонайменше 2 тижнів після серйозної операції та до стабільного загоєння рани. Безпека відновлення лікування після усунення ускладнень загоєння ран не встановлена.

Пацієнти літнього віку

У рандомізованому дослідженні гормон-рецептор-позитивного HER2-негативного раку молочної залози (BOLERO-2) частота смертей від будь-якої причини протягом 28 днів після останньої дози таблеток еверолімусу становила 6% у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з 2% у пацієнтів віком <65 років. Побічні реакції, що призвели до остаточного припинення лікування, спостерігалися у 33% пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з 17% у пацієнтів віком < 65 років. Рекомендується ретельний моніторинг та відповідне коригування дози щодо побічних реакцій (див. «Спосіб застосування та дози», «Застосування в особливих групах пацієнтів»).

Порушення обміну речовин

Повідомлялося про гіперглікемію, гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію у пацієнтів, які приймали еверолімус з частотою до 75%, 86% та 73% відповідно. Частота цих лабораторних відхилень 3 і 4 ступеня становила до 15% і до 0,4% відповідно (див. «Побічні реакції»). У пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет, слід контролювати рівень глюкози в сироватці крові натще перед початком лікування еверолімусом та щорічно після цього. У пацієнтів з цукровим діабетом слід частіше контролювати рівень глюкози в сироватці крові натще за клінічними показаннями. Слід контролювати ліпідний профіль перед початком прийому еверолімусу та щорічно після цього. Якщо можливо, домогтися оптимального контролю рівня глюкози та ліпідів до початку прийому еверолімусу. При метаболічних подіях 3-4 ступеня призупинити або повністю припинити застосування еверолімусу залежно від тяжкості (див. «Спосіб застосування та дози»).

Мієлосупресія

У пацієнтів, які приймали еверолімус, повідомлялося про анемію, лімфопенію, нейтропенію та тромбоцитопенію. Частота цих лабораторних відхилень 3 і 4 ступеня становила до 16% і до 2% відповідно (див. «Побічні реакції»). Контролювати загальний аналіз крові (ЗАК) перед початком лікування еверолімусом кожні 6 місяців протягом першого року лікування та щорічно після цього. Призупинити або повністю припинити прийом еверолімусу залежно від тяжкості (див. «Спосіб застосування та дози»).

Ризик зараження або зниження імунної відповіді при вакцинації

Безпека імунізації живими вакцинами під час терапії еверолімусом не вивчалась. Через потенційний підвищений ризик зараження слід уникати використання живих вакцин та тісного контакту з особами, які отримали живі вакцини під час лікування еверолімусом. Через потенційний підвищений ризик зараження або зниження імунної відповіді під час вакцинації, перед початком терапії слід пройти серію дитячих щеплень живими вірусними вакцинами згідно з рекомендаціями Консультативної ради з практики імунізації (ACIP). Може бути доцільним прискорений графік вакцинації.

Радіаційна сенсibilізація та місцева запальна реакція у раніше опроміненій області

У пацієнтів, які отримували опромінення до, під час або після лікування еверолімусом, повідомлялося про радіаційну сенсibilізацію та місцеву запальну реакцію у раніше опроміненій області, у деяких випадках тяжку, що охоплювали шкіру та внутрішні органи (включаючи радіаційний езофагіт та пневмоніт) (див. «Побічні реакції»).

Ретельно стежити за станом пацієнтів, якщо еверолімус вводять під час або послідовно з променевим лікуванням.

Ембріофетальна токсичність

На основі досліджень на тваринах та механізму дії еверолімус може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. У дослідженнях на тваринах еверолімус спричиняв ембріофетальну токсичність у щурів при введенні протягом періоду органогенезу.



впливі на організм матері, який був нижчим, ніж у людини при клінічній дозі 10 мг 1 раз на добу. Повідомити вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Порадити пацієнткам репродуктивного віку уникати вагітності та використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування еверолімусом та протягом 8 тижнів після останньої дози. Порадити пацієнтам-чоловікам із партнерками-жінками репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування еверолімусом та протягом 4 тижнів після останньої дози (див. «Особливості застосування»).

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.

Достатніх даних 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 препарату спостерігалася аменорея (вторинна аменорея та інші порушення менструального циклу) та асоційований із нею дисбаланс лютеїнізуючого гормону (ЛГ)/ фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). На основі даних доклінічних досліджень встановлено, що існує ризик порушення фертильності у чоловіків та жінок, які застосовують 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 протиракової терапії, з метою проведення необхідного клінічного моніторингу застосування лікарського засобу.

Рекомендована доза для лікування гормон-рецептор-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози

Рекомендована доза еверолімусу становить 10 мг перорально 1 раз на добу до прогресування захворювання або неприйнятних проявів токсичності.

Рекомендована доза для лікування ниркової ангиоміліоми, пов'язаної з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)



Рекомендована доза еверолімусу становить 10 мг перорально 1 раз на добу до прогресування захворювання або неприйнятних проявів токсичності.

Рекомендована доза для лікування субпендимальної гігантоклітинної астроцитомі (СЕГА), пов'язаної з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Рекомендована початкова доза еверолімусу становить 4,5 мг/м² перорально один раз на добу до прогресування захворювання або неприйнятних проявів токсичності.

Терапевтичний моніторинг лікарського засобу (ТЛМ) та титрування дози для субпендимальної гігантоклітинної астроцитомі (СЕГА), пов'язаної з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

- Контролювати мінімальні концентрації еверолімусу в цільній крові за часових точок, рекомендованих у таблиці 1.
- Дозу необхідно титрувати для досягнення мінімальних концентрацій від 5 до 15 нг/мл.
- Розраховувати дозу за наступним рівнянням:

Нова доза еверолімусу* = поточна доза × (цільова концентрація/поточна концентрація)

* Максимальне збільшення дози при будь-якому титруванні не повинно перевищувати 5 мг. Для досягнення цільової мінімальної концентрації може знадобитися багаторазове титрування доз.

- За можливості використовувати той самий аналіз і лабораторію для ТЛМ протягом усього лікування.

Таблиця 1: Рекомендовані часові проміжки терапевтичного моніторингу лікарських засобів

Подія	Коли оцінювати мінімальну концентрацію після події
Початок застосування Еверолімусу	від 1 до 2 тижнів
Зміна дози Еверолімусу	від 1 до 2 тижнів
Перехід між таблетками Еверолімус і АФІНІТОР ДІСПЕРЗ	від 1 до 2 тижнів
Початок або припинення прийому Р-гр та помірному інгібітора СYP3A4	2 тижні
Початок або припинення прийому Р-гр та сильного індуктора СYP3A4	2 тижні
Зміна функції печінки	2 тижні
Стабільна доза зі зміною площі поверхні тіла (BSA)	Кожні 3-6 місяців
Стабільна доза зі стабільним BSA	Кожні 6-12 місяців

У таблиці 2 узагальнено рекомендації щодо корекції дози еверолімусу для лікування побічних реакцій.

Таблиця 2: Рекомендована корекція дози еверолімусу для побічних реакцій

Побічна реакція	Тяжкість	Корекція дози
Неінфекційний пневмоніт (див. «Особливості застосування»)	Ступінь 2	Призупинити лікування до зменшення симптомів до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза; змінювати дозування через день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу. Припинити прийом, якщо прояви токсичності не зникають або стан не покращується до 1 ступеня протягом 4 тижнів.
	Ступінь 3	Призупинити лікування до зменшення симптомів до ≤ 1 ступеня.

		<p>Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза; змінювати дозування через день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу.</p> <p>У разі повторного розвитку проявів токсичності ступеня 3 розглянути доцільність припинення лікування.</p> <p>Припинити застосування.</p>
Стоматит (див. «Особливості застосування»)	Ступінь 4	
	Ступінь 2	<p>Тимчасово призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня.</p> <p>Повторно розпочати застосування препарату у тій самій дозі. У разі повторного розвитку проявів стоматиту ступеня 2 призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня.</p> <p>Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза; змінювати дозування через день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу.</p>
	Ступінь 3	<p>Тимчасово призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня.</p> <p>Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза; змінювати дозування через день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу.</p>
	Ступінь 4	<p>Припинити застосування.</p>
Метаболічні явища (наприклад, гіперглікемія, дисліпідемія) (див. «Особливості застосування»)	Ступінь 3	<p>Тимчасово призупинити застосування препарату до покращення до ступеня 0, 1 або 2. Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза; змінювати дозування через день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу.</p>
	Ступінь 4	<p>Припинити застосування.</p>
Інші реакції негематологічної токсичної реакції	Ступінь 2	<p>Якщо прояви токсичності посилюються, слід тимчасово призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня.</p> <p>Повторно розпочати застосування препарату у тій самій дозі.</p> <p>У разі повторного розвитку проявів токсичності ступеня 2 призупинити застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Повторно розпочати застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза; змінювати дозування через</p>

	Ступінь 3	день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу. Тимчасове призупинення застосування препарату до покращення до ≤ 1 ступеня. Розглянути доцільність повторного застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза. У разі повторного розвитку проявів токсичності ступеня 3 розглянути доцільність припинення лікування.
	Ступінь 4	Припинити застосування.
Тромбоцитопенія (див. «Особливості застосування»)	Ступінь 2	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 1 ступеня. Поновити застосування препарату у тій самій дозі.
	Ступінь 3 або Ступінь 4	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ≤ 1 ступеня. Поновити застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
Нейтропенія (див. «Особливості застосування»)	Ступінь 3	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ступеня 0,1 або 2. Поновити застосування препарату у тій самій дозі.
	Ступінь 4	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ступеня 0,1 або 2. Поновити застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
Фебрильна нейтропенія (див. «Особливості застосування»)	Ступінь 3	Тимчасово припинити застосування препарату до послаблення симптомів до ступеня 0,1 або 2 та зникнення гарячки. Поновити застосування препарату у дозі, приблизно на 50% меншій, ніж попередньо призначена добова доза.
	Ступінь 4	Припинити застосування.
Ступені тяжкості відповідають загальній термінології критеріїв небажаних явищ (CTCAE) версії 3.0 Національного інституту раку США (US NCI).		

Рекомендовані дози еверолімусу для пацієнтів з порушенням функції печінки описані в таблиці 3 (див. «Особливості застосування»):

Таблиця 3: Рекомендована корекція дози для пацієнтів з печінковою недостатністю

Показання	Корекція дози Еверолімусу
Рак молочної залози та ниркова ангіоміоліптома, пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)	Порушення функції печінки легкого ступеня (клас А за шкалою Чайлда-П'ю) – 7,5 мг перорально 1 раз на добу; зменшити дозу до 5 мг перорально один раз на добу, якщо доза 7,5 мг один раз на добу не переноситься. Помірні порушення функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) – 5 мг перорально 1 раз на добу; зменшити дозу до 2,5 мг перорально один раз на добу, якщо доза 5 мг один раз на добу не переноситься.

	Тяжкі порушення функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) – 2,5 мг перорально 1 раз на добу, якщо користь від застосування перевищує потенційний ризик; не перевищувати дозу 2,5 мг 1 раз на добу.
Субепендимальна гігантоклітинна астроцитоза (СЕГА), пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)	Тяжкі порушення функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) – 2,5 мг/м ² перорально 1 раз на добу. Коригувати дозу відповідно до найнижчих концентрацій еверолімусу (див. «Спосіб застосування та дози»).

Корекція дози Р-gr та СУРЗА4 інгібіторів

Уникати одночасного застосування Р-gr та сильних інгібіторів СУРЗА4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Уникати вживання грейпфрута і грейпфрутового соку.

Зменшити дозу для пацієнтів, які приймають еверолімус з Р-gr та помірним інгібітором СУРЗА4, як рекомендовано в таблиці 4 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 4: Рекомендована корекція дози для одночасного застосування Еверолімусу з Р-gr та помірним інгібітором СУРЗА4

Показання	Корекція дози Еверолімусу
Рак молочної залози та ниркова ангіоміоліптома, пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)	Зменшити дозу до 2,5 мг один раз на добу. За умови переносимості можна збільшити дозу до 5 мг 1 раз на добу. Відновити дозу, введену до початку застосування інгібітора, після припинення прийому інгібітора на 3 дні.
Субепендимальна гігантоклітинна астроцитоза (СЕГА), пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)	Зменшити добову дозу на 50%. Коригувати дозу через день, якщо зменшена доза нижча за найнижчу доступну дозу. Відновити дозу, введену до початку застосування інгібітора, після припинення прийому інгібітора на 3 дні. Оцінити мінімальні концентрації на початку та при припиненні застосування інгібітора (див. «Спосіб застосування та дози»).

Корекція дози індукторів Р-gr та СУРЗА4

Уникати одночасного застосування звіробою (*Hypericum perforatum*).

Збільшити дозу для пацієнтів, які приймають еверолімус із Р-gr та сильним індуктором СУРЗА4, як рекомендовано в таблиці 5 (див. Фармакологічні властивості).

Показання	Корекція дози Еверолімусу
Рак молочної залози та ниркова ангіоміоліптома, пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)	Уникайте спільного застосування там, де є альтернативи. Якщо не можна уникнути спільного застосування, подвоїти добову дозу, додаючи 5 мг або менше. Може знадобитися кілька кроків. Відновити дозу, введену до початку застосування індуктора, після припинення прийому індуктора на 5 днів.
Субепендимальна гігантоклітинна астроцитоза (СЕГА), пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)	Подвоїти добову дозу, додаючи 5 мг або менше. Може знадобитися кілька кроків. Додавання іншого сильного індуктора СУРЗА4 у пацієнта, який уже отримує

	<p>лікування сильним індуктором СУРЗА4, може не потребувати додаткової корекції дози. Оцінити мінімальні концентрації на початку та при припиненні застосування індуктора (див. «Спосіб застосування та дози»).</p> <p>Відновити дозу, введenu до початку застосування індуктора, після припинення прийому всіх індукторів на 5 днів.</p>
--	---

Застосування та приготування

- Приймати таблетки еверолімусу в один і той же час щодня
- Приймати таблетки еверолімусу послідовно незалежно від прийому їжі (див. «Фармакологічні властивості»).
- Якщо пропущено прийом таблеток еверолімусу, його можна прийняти через 6 годин після звичайного прийому. Якщо пройшло більше 6 годин від пропущеної дози, слід повністю пропустити дозу цього дня. Наступного дня еверолімусу слід прийняти як зазвичай. Подвійні дози не слід приймати, щоб компенсувати пропущену дозу.
- Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Таблетки не слід розжовувати або подрібнювати.

Діти.

Субependимальна гігантоклітинна астроцитома (СЕГА), пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Безпека та ефективність еверолімусу були встановлені у дітей віком від 1 року з СЕГА, пов'язаною з ТСК, яка потребує терапевтичного втручання, але не може бути хірургічно видалена. Застосування еверолімусу за цим показанням підтверджується доказами рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю дорослих та дітей (EXIST-1); відкрите, неконтрольоване дослідження у дорослих та дітей (дослідження 2485); та додаткові фармакокінетичні дані у дітей (див. «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»). Безпека та ефективність еверолімусу не були встановлені у дітей віком до 1 року з СЕГА, пов'язаною з ТСК.

У EXIST-1 повідомлялося про випадки інфекцій та серйозних інфекцій із вищою частотою у пацієнтів віком до 6 років. Дев'яносто шість відсотків із 23 пацієнтів віком до 6 років, які отримували таблетки еверолімусу, мали принаймні одну інфекцію порівняно з 67% з 55 пацієнтів віком \geq 6 років, які отримували таблетки еверолімусу. 35% з 23 пацієнтів віком до 6 років, які отримували таблетки еверолімусу, мали принаймні 1 серйозну інфекцію порівняно з 7% з 55 пацієнтів віком \geq 6 років, які отримували таблетки еверолімусу.

Хоча остаточне визначення не може бути зроблено через обмежену кількість пацієнтів і відсутність групи порівняння в періоді відкритого спостереження EXIST-1 і дослідження 2485, таблетки еверолімусу не мали негативного впливу на ріст і статевий розвиток у 115 дітей, які отримували таблетки еверолімусу в середньому протягом 4,1 року.

Інші показання

Безпека та ефективність еверолімусу у дітей не були встановлені у:

- Гормон-рецептор-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози
- Нейроендокринні пухлини (НЕП)
- Нирково-клітинний рак (НКР)
- Ниркова ангіоміоліптома, пов'язана з туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Передозування.

Досвід передозування у людини дуже обмежений. У популяції дорослих пацієнтів одноразові дози до 70 мг призводили до сприйнятливої профілю гострої переносимості. 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 стосовно 2879 пацієнтів, які приймали Афінитор 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, найбільш поширеними небажаними реакціями (частота виникнення $\geq 1/10$) були (у порядку зменшення): стоматит, висип, втома, діарея, інфекції, нудота, зниження апетиту, анемія, порушення смакових відчуттів, пневмоніт, периферичні набряки, гіперглікемія, астенія, свербіж, зниження маси тіла, гіперхолестеринемія, носова кровотеча, кашель та головний біль.

Найбільш поширеними небажаними реакціями 3–4 ступеня тяжкості (частота $\geq 1/100$ та $< 1/10$) були стоматит, анемія, гіперглікемія, інфекції, втома, діарея, пневмоніт, астенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, задишка, протеїнурія, лімфопенія, кровотеча, гіпофосфатемія, висип, артеріальна гіпертензія, пневмонія, підвищення рівня аспаратамінотрансферази (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 в ході клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували еверолімус по 10 мг/добу, порівняно з групою пацієнтів, які застосовували плацебо. Таблиця 5 містить дані, які охоплюють побічні реакції за кількістю випадків на основі об'єднаних даних пацієнтів, які приймали еверолімус у рамках трьох досліджень ТСК (включаючи обидва 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^{a*}

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Дуже часто Анемія

Часто Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, лімфопенія

Нечасто Панцитопенія

Рідко Істинна еритроцитарна аплазія

З боку імунної системи

Нечасто Гіперчутливість

З боку обміну речовин та харчування

Дуже часто Зниження апетиту, гіперглікемія, гіперхолестеринемія

Часто Гіпертригліцеридемія, гіпофосфатемія, цукровий діабет, гіперліпідемія, гіпокаліємія, дегідратація, гіпокальціємія

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'юнктивіти

З боку серця

Нечасто Застійна серцева недостатність

З боку судинної системи

Часто Кровотечі^b, артеріальна гіпертензія

Нечасто Припливи, тромбоз глибоких вен

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Дуже часто Пневмоніт^c, епістаксис, кашель

Часто Диспное

Нечасто Кровохаркання, легенева емболія

Рідко Гострий респіраторний дистрес-синдром

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто Стоматит^d, діарея, нудота

Часто Блювання, відчуття сухості у роті, біль у животі, запалення слизових оболонок, біль у ротовій порожнині та гортані, диспепсія, дисфагія

З боку печінки

Часто Підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази

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^e

Нечасто Аменорея^{c*}

Загальні розлади

Дуже часто Втолюваність, астенія, периферичні набряки

Часто Пропасниця

Нечасто Біль у грудях некардіологічного походження, порушення загоєння ран

Дослідження

Дуже часто Зменшення маси тіла

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

^aВключаючи (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.

^bВключаючи різні випадки кровотеч з різних місць, які не зазначено окремо.

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

^dВключаючи (дуже часто) стоматит, (часто) афтозний стоматит, появу виразок на слизовій оболонці ротової порожнини та язика та (нечасто) біль ясен, глосит, глосодинія.

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

Опис окремих небажаних реакцій.

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

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

За даними клінічних досліджень та спонтанних повідомлень у післяреєстраційний період, 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 Афінитор, були віком ≥ 65 років. Частота небажаних реакцій, що призводили до припинення застосування препарату, була більшою у пацієнтів віком ≥ 65 років (20 % проти 13 %). Найчастішими небажаними реакціями, що призводили до припинення застосування препарату, були пневмоніт (у тому числі інтерстиціальне захворювання легень), стоматит, втома та задишка.

Постмаркетинговий досвід

Наступні побічні реакції були виявлені під час використання після реєстрації препарату Еверолімус. Оскільки про ці реакції повідомляється добровільно від популяції неточної кількості, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом препарату:

З боку крові та лімфатичної системи: тромботична мікроангіопатія

З боку серця: серцева недостатність з деякими випадками, зареєстрованими з легеневою гіпертензією (включаючи легеневу артеріальну гіпертензію) як вторинною подією

З боку шлунково-кишкового тракту: гострий панкреатит

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: холецистит і жовчнокам'яна хвороба

Інфекції: сепсис і септичний шок

З боку нервової системи: рефлексорна симпатична дистрофія

З боку судинної системи: артеріальні тромботичні явища, лімфедема

Травми, отруєння та процедурні ускладнення: радіаційна сенсibiliзація та місцева запальна реакція у раніше опроміненій області

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 25°C (77°F), можливі відхилення від 15°C до 30°C (59°F до 86°F).

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 4 блістера в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Біокон Фарма Лімітед/Biocon Pharma Limited

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Спеціал Економік Зоун, Плот № 5, Фейз IV, Буммасандра – Джігані Лінк Роуд, Буммасандра Пост, Бенгалуру, Карнатака 560099, Індія (ІНД)/ Special Economic Zone, Plot No.5, Phase IV, Bommasandra – Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru, Karnataka 560099, India (IND).

Заявник.

Скай Фарма ВЗ-ТОВ/Sky Pharma FZ-LLC

Місцезнаходження заявника.

Приміщення № 708S, Поверх 7, Науковий Парк Дубай (НПД), Вежа- Південна, Науковий Парк Дубай, Дубай/Premises No.708S, Floor 7, Dubai Science Park (DSP), Towers – South, Dubai Science Park, Dubai.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено Авітум О.О 30.06.2022 