

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Афинитор, 2 мг, таблетки диспергируемые.

Афинитор, 3 мг, таблетки диспергируемые.

Афинитор, 5 мг, таблетки диспергируемые.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эверолимус.

#### Афинитор, 2 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 2 мг эверолимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

#### Афинитор, 3 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 3 мг эверолимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

#### Афинитор, 5 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит 5 мг эверолимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

#### Афинитор, 2 мг, таблетки диспергируемые

Круглые плоские таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с тиснением «D2» на одной стороне и «NVR» на другой.

Афинитор, 3 мг, таблетки диспергируемые

Круглые плоские таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с тиснением «D3» на одной стороне и «NVR» на другой.

Афинитор, 5 мг, таблетки диспергируемые

Круглые плоские таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с тиснением «D5» на одной стороне и «NVR» на другой.

#### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

##### **4.1. Показания к применению**

- Препарат Афинитор показан к применению у взрослых и детей старше 1 года для лечения субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА), ассоциированных с туберозным склерозом (ТС), при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.
- Препарат Афинитор показан к применению в качестве адъювантной терапии при рефрактерной эпилепсии, ассоциированной с ТС, у пациентов в возрасте старше 2 лет.

##### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

##### Режим дозирования

Препарат Афинитор в форме диспергируемых таблеток предназначен только для лечения пациентов с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС, в сочетании с контролем концентрации эверолимуса в крови.

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

##### *Смена лекарственной формы препарата Афинитор*

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

При смене лекарственной формы (только для пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС) следует подбирать дозу препарата, максимально близкую к применяемой ранее. Следует

проконтролировать концентрацию эверолимуса приблизительно через 1 или 2 недели после смены лекарственной формы.

#### *Пропуск дозы*

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

#### *Рекомендуемая доза*

Дозу препарата Афинитор для лечения пациентов с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС, определяют исходя из площади поверхности тела (BSA, м<sup>2</sup>), рассчитанной по формуле Дюбуа.

#### *Начальная доза препарата Афинитор и целевая средняя минимальная концентрация (C<sub>min</sub>) эверолимуса в крови у пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС*

Рекомендуемая начальная доза препарата Афинитор для лечения пациентов с СЭГА составляет 4,5 мг/м<sup>2</sup>, округленная до ближайшей дозировки препарата Афинитор. Таблетки препарата Афинитор различных дозировок одной лекарственной формы (таблетки или диспергируемые таблетки) можно комбинировать для получения необходимой дозы, однако комбинировать разные лекарственные формы препарата Афинитор с этой целью нельзя.

Дозу корректируют для достижения целевой C<sub>min</sub> эверолимуса в крови в диапазоне 5–15 нг/мл.

#### *Начальная доза препарата Афинитор и целевая C<sub>min</sub> эверолимуса в крови у пациентов с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС*

Рекомендованные начальные дозы препарата у пациентов данной категории указаны в таблице 1. Рекомендуемую начальную дозу препарата следует округлять до ближайшей дозировки диспергируемых таблеток. Для получения необходимой дозы можно комбинировать различные дозировки диспергируемых таблеток препарата Афинитор. Дозу корректируют для достижения целевой C<sub>min</sub> эверолимуса в крови в диапазоне 5–15 нг/мл.

*Таблица 1. Рекомендуемые начальные дозы препарата Афинитор у пациентов с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС*

Возраст	Начальная доза препарата без одновременного применения препаратов	Начальная доза препарата при одновременном применении препаратов
---------	---	--

	индукторов СУР3А4/Р-ГП	изофермента	индукторов СУР3А4/Р-ГП	изофермента
Младше 6 лет	6 мг/м <sup>2</sup>		9 мг/м <sup>2</sup>	
6 лет и старше	5 мг/м <sup>2</sup>		8 мг/м <sup>2</sup>	

У пациентов с СЭГА и рефрактерной эпилепсией необходимо контролировать концентрацию эверолимуса в крови. Определять концентрацию эверолимуса в крови следует через 1–2 недели после начала терапии или любой коррекции дозы.

#### *Подбор дозы*

Для оптимального клинического ответа дозу препарата следует подбирать индивидуально, увеличивая на 1–4 мг для достижения целевой  $C_{min}$  эверолимуса в крови. При планировании подбора дозы следует принимать во внимание эффективность и безопасность проводимого лечения, одновременно проводимую медикаментозную терапию и текущую  $C_{min}$  эверолимуса в крови. Индивидуальный подбор дозы может быть проведен исходя из следующей формулы:

$$\text{новая доза эверолимуса} = \text{применяемая доза} \times (\text{целевая } C_{min} / \text{текущая } C_{min} \text{ эверолимуса})$$

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

#### *Долгосрочный контроль дозы*

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

После достижения стабильной дозы препарата у пациентов с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС, следует контролировать  $C_{min}$  эверолимуса в крови на протяжении всего срока лечения каждые 3–6 месяцев у пациентов с меняющейся площадью поверхности тела и каждые 6–12 месяцев у пациентов с неизменной площадью поверхности тела.

*Рекомендации по коррекции дозы препарата Афинитор при развитии нежелательных реакций*

Коррекция тяжелых и/или труднопереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребовать временного прерывания терапии с/без уменьшения дозы или прекращения терапии. Если требуется снижение дозы препарата, рекомендовано применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей (см. таблицу 2). У пациентов, получающих 2 мг препарата Афинитор в сутки, дальнейшее снижение дозы при необходимости возможно при приеме препарата через день. Тактика ведения пациента должна основываться на индивидуальной оценке пользы и риска с учетом особенностей каждого пациента.

*Таблица 2. Рекомендации по изменению дозы препарата Афинитор при развитии НЛР*

<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Степень тяжести<sup>1</sup></b>	<b>Рекомендации по изменению дозы и коррекции НЛР<sup>2</sup></b>
Неинфекционный пневмонит	Степень 1 Субклинический, отдельные признаки или симптомы; вмешательство не показано	Коррекция дозы не требуется. Контроль состояния.
	Степень 2 Проявляющийся клинически; показано вмешательство; ограничение бытовой ежедневной активности	Рассмотреть возможность прерывания терапии препаратом Афинитор, исключение инфекционного процесса, при необходимости рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов до снижения тяжести симптомов до 1 степени и ниже. Возобновление терапии в сниженной дозе. Прекращение терапии, если снижение степени тяжести симптомов до 1 степени не наступило в течение 4 недель.
	Степень 3 Тяжелые симптомы; ограничение способности к самообслуживанию; показана кислородотерапия	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов. Рассмотреть возможность возобновления терапии в сниженной дозе. При повторном развитии симптомов 3 степени рассмотреть возможность прекращения терапии.
	Степень 4 Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; показано экстренное вмешательство (например, трахеотомия или	Прекращение терапии, исключение инфекционного процесса, при необходимости применение глюкокортикостероидов.

	интубация трахеи)	
Стоматит	Степень 1 Субклинические симптомы, или симптомы легкой степени тяжести; вмешательство не показано	Коррекция дозы не требуется Полоскание рта бесспиртовым или водно-солевым (0,9%) раствором несколько раз в день.
	Степень 2 Умеренные болевые ощущения, не препятствующие приему пищи, показана специальная диета	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе. При повторном развитии симптомов стоматита 2 степени - прерывание терапии до снижения тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин, бутиламинобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидов для местного применения (например, паста для местного применения с триамцинолоном) <sup>3</sup> .
	Степень 3 Тяжелые болевые ощущения, препятствующие приему пищи	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение анальгетиками для местного применения (например, бензокаин, бутиламинобензоат, тетракаина гидрохлорид, ментол или фенол) с/без глюкокортикостероидами для местного применения (например, паста для местного применения с триамцинолоном) <sup>3</sup> .
	Степень 4 Жизнеугрожающие последствия, показано экстренное вмешательство	Прекращение терапии, лечение стоматита соответствующими методами.
Другая не гематологическая токсичность (исключая метаболические нарушения)	Степень 1	Коррекция дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	Степень 2	Коррекция дозы не требуется при переносимости симптомов. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. При непереносимости симптомов – временное прерывание терапии до

		снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе. При повторном развитии симптомов 2 степени – прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.
	Степень 3	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Лечение соответствующими методами и контроль состояния. Рассмотреть возможность возобновления терапии препаратом Афинитор в сниженной дозе. При повторном развитии симптомов 3 степени рассмотреть возможность прекращения терапии.
	Степень 4	Прекращение терапии и лечение соответствующими методами.
Метаболические нарушения (например, гипергликемия, дислипидемия)	Степень 1	Коррекция дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	Степень 2	Коррекция дозы не требуется. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	Степень 3	Временное прерывание терапии. Возобновление терапии в сниженной дозе. Лечение соответствующими методами и контроль состояния.
	Степень 4	Прекращение терапии и лечение соответствующими методами.
Тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов)	Степень 1 (<НГН (нижняя граница нормы) – 75000/мм <sup>3</sup> ; <НГН – 75,0×10 <sup>9</sup> /л)	Коррекция дозы не требуется.
	Степень 2 (<75000–50000/мм <sup>3</sup> ; 75,0-50,0×10 <sup>9</sup> /л)	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
	Степень 3 (<50000–25000/мм <sup>3</sup> ; 50,0-25,0×10 <sup>9</sup> /л) или Степень 4 (<25000/мм <sup>3</sup> ; <25,0×10 <sup>9</sup> /л)	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.
	Степень 1 (<НГН–1500/мм <sup>3</sup> ; <НГН–1,5×10 <sup>9</sup> /л)	Коррекция дозы не требуется.

нейтрофилов)	или Степень 2 ( $<1500-1000/\text{мм}^3$ ; $1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ )	
	Степень 3 ( $<1000-500/\text{мм}^3$ ; $1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$ )	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в прежней дозе.
	Степень 4 ( $<500/\text{мм}^3$ ; $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ )	Временное прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени. Возобновление терапии в сниженной дозе.
Фебрильная нейтропения	Степень 3 (АЧН (абсолютное число нейтрофилов) $<1000/\text{мм}^3$ при однократном повышении температуры тела $>38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ или при продолжительном повышении температуры тела $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ , сохраняющемся более 1 часа	Прерывание терапии до снижения степени тяжести симптомов до 2 степени и отсутствия лихорадки. Возобновление терапии в сниженной дозе.
	Степень 4 Жизнеугрожающие последствия; показано экстренное вмешательство	Прекращение терапии.
<p><sup>1</sup> Степени тяжести: 1 = минимальные симптомы; 2 = умеренные симптомы; 3 = выраженные симптомы; 4 = жизнеугрожающие симптомы. Оценочная шкала основана на рекомендованных Национальным институтом онкологии США стандартных терминологических критериях оценки нежелательных явлений (NCI CTCAE v4.03)</p> <p><sup>2</sup> Если требуется снижение дозы препарата, рекомендуется применять дозу приблизительно на 50% меньше предыдущей.</p> <p><sup>3</sup> Избегать применения препаратов, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные чабреца (тимьяна) в лечении стоматита (могут провоцировать усиление изъязвления слизистой ротовой полости)</p>		

*Одновременная терапия умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами P-ГП*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами P-ГП, при этом дозу препарата Афинитор следует снизить на 50%. У пациентов, получающих 2 мг препарата Афинитор в сутки, дальнейшее снижение дозы при необходимости возможно при приеме препарата



через день. Дальнейшее снижение дозы может потребоваться при развитии НЛР.  $C_{\min}$  эверолимуса следует проконтролировать через 1–2 недели после добавления к терапии умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 или ингибитора Р-ГП. При прекращении терапии умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 или ингибитором Р-ГП дозу препарата Афинитор следует вернуть к исходной после 2–3 дней «отмывочного периода» и приблизительно через 2 недели измерить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови.

*Одновременная терапия мощными индукторами изофермента CYP3A4 или Р-ГП*

Несмотря на то, что следует избегать одновременного применения с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или Р-ГП, существуют данные по коррекции дозы препарата в случае, если избежать одновременного применения указанных препаратов невозможно.

*А) Пациентам с СЭГА, ассоциированными с ТС, получающим терапию мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, противоэпилептическими препаратами, в т.ч. карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином), может потребоваться увеличение начальной дозы препарата Афинитор для достижения терапевтической концентрации 5-15 нг/мл; следует увеличить суточную дозу препарата Афинитор в 2 раза и оценить переносимость лечения. Приблизительно через 2 недели следует измерить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови, при необходимости дозу препарата Афинитор корректируют на 1–4 мг для поддержания терапевтической  $C_{\min}$  5–15 нг/мл.*

*Б) Пациентам с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС, получающим терапию мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, противоэпилептическими препаратами, в т.ч. карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином), требуется увеличенная начальная доза препарата Афинитор для достижения целевой  $C_{\min}$  эверолимуса в крови в диапазоне 5–15 нг/мл как показано в таблице 1. Далее при необходимости дозу следует корректировать на 1–4 мг для поддержания целевой  $C_{\min}$  эверолимуса в крови.*

*В) Для пациентов с СЭГА или рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС, при добавлении к терапии эверолимусом мощного индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться увеличение дозы препарата Афинитор. Дозу следует увеличить в 2 раза и оценить переносимость терапии. Приблизительно через 2 недели после удваивания дозы следует определить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови. Далее при необходимости дозу следует корректировать на 1–4 мг для поддержания целевой  $C_{\min}$  эверолимуса в крови.*

Добавление еще одного мощного индуктора изофермента CYP3A4 к уже проводимой

одновременной терапии препаратом Афинитор и мощным индуктором изофермента СYP3A4 может не потребовать дополнительного увеличения дозы препарата Афинитор. Приблизительно через 2 недели после добавления еще одного мощного индуктора изофермента СYP3A4 следует определить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови и при необходимости дозу следует увеличить на 1–4 мг для поддержания целевой  $C_{\min}$  эверолимуса в крови. Отмена терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента СYP3A4, применяемых одновременно с препаратом Афинитор, может не потребовать дополнительной коррекции дозы препарата Афинитор. Следует определить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови приблизительно через 2 недели после прекращения одновременной терапии одним из нескольких мощных индукторов изофермента СYP3A4. При отмене всех одновременно применяемых мощных индукторов изофермента СYP3A4 дозу препарата Афинитор следует вернуть к исходной после 3–5 дней «отмывочного» периода, и приблизительно через 2 недели определить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови.

*Перевод пациента с СЭГА, ассоциированными с ТС, на прием препарата в другой лекарственной форме*

Две лекарственные формы препарата Афинитор (таблетки с немедленным высвобождением и диспергируемые таблетки) не взаимозаменяемы. Нельзя комбинировать разные лекарственные формы препарата Афинитор. Для достижения оптимальной терапевтической дозы следует применять только одну лекарственную форму.

*При переводе пациента с СЭГА, ассоциированными с ТС, на прием препарата в другой лекарственной форме следует подобрать ближайшую из существующих дозировок и приблизительно через 2 недели измерить  $C_{\min}$  эверолимуса в крови.*

*Терапевтический мониторинг концентрации эверолимуса в крови у пациентов с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС*

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

Терапевтический мониторинг  $C_{\min}$  эверолимуса следует проводить в сроки через 1–2 недели после начала терапии, после любого изменения дозы, или смены лекарственной формы препарата, или добавления к терапии ингибиторов или индукторов изофермента

СУР3А4/Р-ГП, или при изменении функции печени.  $C_{\min}$  эверолимуса в крови должна находиться в пределах 5–15 нг/мл. Дозу необходимо корректировать до достижения целевой  $C_{\min}$  с учетом переносимости терапии. Дозу препарата можно увеличивать для достижения более высокой  $C_{\min}$  эверолимуса в крови (в диапазоне терапевтической) и оптимального терапевтического эффекта, при этом необходимо учитывать переносимость препарата.

#### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет)*

Коррекции дозы препарата не требуется.

*Пациенты с нарушениями функции почек*

Коррекции дозы препарата не требуется.

*Пациенты с нарушениями функции печени*

*Нарушения функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью)*

Рекомендуемая доза составляет 75% от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (округленная до ближайшей дозировки).

*Нарушения функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью)*

Рекомендуемая доза составляет 25% от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (округленная до ближайшей дозировки).

*Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)*

Применение препарата не рекомендовано. В случае если ожидаемая польза превышает возможный риск, возможно применение препарата в дозе, не превышающей 25% от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (округленная до ближайшей дозировки).

$C_{\min}$  эверолимуса в цельной крови следует определить приблизительно через 1–2 недели после начала лечения или после любого изменения функции печени (по классификации Чайлд-Пью). Следует корректировать дозу для достижения  $C_{\min}$  эверолимуса в диапазоне от 5 до 15 нг/мл с учетом переносимости препарата. При изменении степени тяжести нарушения функции печени дозу препарата следует корректировать. Доза может быть увеличена для достижения большей концентрации в пределах терапевтического диапазона с целью достижения оптимальной эффективности с учетом переносимости препарата.

#### Дети

- Режим дозирования у детей от 1 года до 18 лет с СЭГА не отличается от режима

дозирования для взрослых, кроме пациентов с нарушениями функции печени.

- Режим дозирования у детей и подростков с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС, не отличается от режима дозирования для взрослых, за исключением детей младше 6 лет и пациентов с нарушениями функции печени (см. выше подраздел «Режим дозирования»).
- Безопасность и эффективность эверолимуса у детей от 0 до 1 года с СЭГА, ассоциированными с ТС, не установлены. Данные отсутствуют.
- Безопасность и эффективность эверолимуса у детей от 0 до 2 лет с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС, не установлены. Данные отсутствуют.
- Не рекомендовано применение эверолимуса у детей от 0 до 18 лет с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС, с нарушениями функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью.

#### Способ применения

Препарат Афинитор следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) постоянно натощак или постоянно после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Диспергируемые таблетки быстро растворяются в воде с образованием суспензии, которую можно принимать внутрь с помощью шприца для приема суспензий или маленького стаканчика.

Препарат Афинитор в форме диспергируемых таблеток предназначен для приготовления суспензии, не следует проглатывать таблетки целиком, разжевывать или измельчать. Суспензию можно приготовить в шприце для суспензий или маленьком стаканчике. Следует обеспечить прием полной приготовленной дозы препарата. Суспензию следует принимать непосредственно после приготовления. Приготовленную суспензию следует утилизировать в том случае, если она не была принята в течение 60 мин. Для приготовления суспензии следует использовать только воду.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Контрацепция

Во время терапии препаратом Афинитор и как минимум в течение 8 недель после следует использовать надежные методы контрацепции.

##### Неинфекционный пневмонит

Неинфекционный пневмонит является класс-специфичным побочным эффектом производных рапамицина. При применении препарата Афинитор также отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких). В ряде случаев наблюдались тяжелые формы заболевания (редко со смертельным исходом). Диагноз неинфекционного пневмонита следует предположить у пациентов при развитии таких неспецифических проявлений со стороны органов дыхания, как гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка, а также при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключить оппортунистические инфекции, например, пневмоцистную пневмонию.

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

При развитии выраженных симптомов (степень 3 или 4) неинфекционного пневмонита терапию препаратом Афинитор следует временно прекратить до снижения степени тяжести симптомов до 1 степени. В зависимости от клинических условий после излечения пневмонита терапия препаратом может быть возобновлена в дозе на 50% ниже исходной (см. раздел 4.2.). При повторном развитии симптомов до 3 степени следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом. При развитии неинфекционного пневмонита 4 степени терапию препаратом Афинитор следует прекратить. Также получено сообщение о развитии пневмонита при приеме препарата Афинитор в сниженной дозе.

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

### Инфекции

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

В случае развития инвазивной системной грибковой инфекции терапию препаратом Афинитор следует отменить и начать соответствующую противогрибковую терапию.

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

### Реакции гиперчувствительности

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

Ангионевротический отек при одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

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

Стоматит

Стоматит, включая изъязвление слизистой оболочки полости рта, воспаление слизистой полости рта, является наиболее частой НЛР у пациентов, получающих препарат Афинитор (см. раздел 4.8.). Стоматит, как правило, развивается в первые 8 недель терапии. В случае возникновения стоматита рекомендовано применение местной терапии. Следует избегать применения средств, содержащих спирт, перекись водорода, йод, чабрец (тимьян), так как они могут усугубить состояние (см. раздел 4.2.). Не следует применять противогрибковые средства, если наличие грибковой инфекции не подтверждено.

В исследовании у пациенток в постменопаузе с раком молочной железы полоскание полости рта бесспиртовым раствором с глюкокортикостероидом в течение первых 8 недель терапии препаратом Афинитор в комбинации с эксместаном позволило достигнуть клинически значимого снижения частоты и тяжести стоматита (см. раздел 4.8.).

Почечная недостаточность

При применении препарата Афинитор были отмечены случаи развития почечной недостаточности (включая острую почечную недостаточность), некоторые с летальным исходом. Необходимо контролировать функцию почек во время терапии препаратом, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска (см. раздел 4.8.).

Лабораторные исследования и контроль

*Функция почек*

При применении препарата Афинитор были отмечены случаи повышения концентрации креатинина в сыворотке крови (обычно легкой степени) и протеинурии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Афинитор и периодически во время терапии следует контролировать функцию почек, включая измерение концентрации мочевины в сыворотке крови, концентрации белка в моче или концентрации креатинина в сыворотке крови, проводить клинический анализ крови и определять концентрацию эверолимуса у пациентов с СЭГА.

*Глюкоза крови*

При применении препарата Афинитор были отмечены случаи гипергликемии (см. раздел 4.8.). До начала лечения препаратом Афинитор и периодически во время терапии следует



контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак. Более частый контроль рекомендуется проводить у пациентов, одновременно получающих другие препараты, провоцирующие гипергликемию. Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала лечения препаратом Афинитор.

#### *Липиды крови*

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

#### *Гематологические нарушения*

При применении препарата Афинитор были отмечены случаи снижения концентрации гемоглобина, количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов (см. раздел 4.8.). Необходимо проводить развернутый анализ крови до начала терапии и периодически в течение всего лечения.

#### *Нарушение функции печени*

Экспозиция эверолимуса была выше у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степеней (см. раздел 5). У пациентов старше 18 лет с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.2.).

Не рекомендовано применение препарата Афинитор у пациентов с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС, в возрасте до 18 лет с нарушением функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью.

#### Вакцинация

Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами (см. раздел 4.5.). В случае применения препарата Афинитор у пациентов младше 18 лет следует провести все рекомендованные местным календарем прививок противовирусные вакцинации.

#### Заживление ран

Нарушение процесса заживления ран является класс-эффектом производных рапамицина, включая эверолимус. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Афинитор до и после хирургических вмешательств.



Осложнения лучевой терапии

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

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

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

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

ЛС	Изменение AUC и максимальной концентрации (C <sub>max</sub> ) эверолимуса	Рекомендации по одновременному применению
<i>Мощные ингибиторы CYP3A4/P-ГП</i>		
Кетоконазол	AUC повышалась в 15,3 раз C <sub>max</sub> повышалась в 4,1 раз	Одновременное применение с препаратом Афинитор не рекомендовано.
Итраконазол	Одновременное	
Позаконазол Вориконазол	применение не изучено, ожидается значительное	

Телитромицин	повышение концентрации эверолимуса.	
Кларитромицин		
Нефазодон		
Ритонавир		
Атазанавир		
Саквинавир		
Дарунавир		
Индинавир		
Нелфинавир		
<i>Ингибиторы СYP3A4/P-ГП с умеренной активностью</i>		
Эритромицин	AUC повышалась в 4,4 раз C <sub>max</sub> повышалась в 2,0 раза	Соблюдать осторожность при одновременном применении, дозу препарата Афинитор следует снизить.
Иматиниб	AUC повышалась в 3,7 раз C <sub>max</sub> повышалась в 2,2 раза	
Верапамил	AUC повышалась в 3,5 раз C <sub>max</sub> повышалась в 2,3 раз	
Циклоспорин	AUC повышалась в 2,7 раз C <sub>max</sub> повышалась в 1,8 раз	
Флуконазол	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса.	
Дилтиазем		
Дронедарон	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса.	
Ампренавир	Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса.	
Фосампренавир		

<p>Грейпфрут, грейпфрутовый сок, плоды карамболы (тропической звезды), горький апельсин и другие продукты, влияющие на активность цитохрома P450 и P-ГП.</p>	<p>Одновременное применение не изучено, ожидается повышение концентрации эверолимуса.</p>	<p>Одновременного применения с препаратом Афинитор следует избегать.</p>
<p><i>Мощные индукторы CYP3A4</i></p>		
<p>Рифампицин</p>	<p>AUC уменьшалась на 63% C<sub>max</sub> уменьшалась на 58%</p>	<p>Одновременного применения с препаратом Афинитор следует</p>
<p>Глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)</p>	<p>Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса.</p>	<p>избегать. При необходимости одновременного применения следует увеличить дозу препарата Афинитор.</p>
<p>Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин</p>	<p>Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса.</p>	
<p>Эфавиренз Невиррапин</p>	<p>Одновременное применение не изучено, ожидается уменьшение концентрации эверолимуса.</p>	
<p>Зверобой продырявленный</p>	<p>Одновременное применение не изучено, ожидается значительное уменьшение концентрации эверолимуса.</p>	<p>Одновременное применение с препаратом Афинитор не рекомендовано.</p>

Влияние эверолимуса на концентрацию в плазме ЛС, применяемых в качестве

сопутствующей терапии

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

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

Одновременное применение эверолимуса и мидазолама (субстрат CYP3A4) приводит к увеличению  $C_{max}$  мидазолама на 25% и возрастанию  $AUC_{(0-inf)}$  мидазолама на 30%, при этом метаболическое отношение  $AUC$  (1-гидроксимидазолам/мидазолам) и период полувыведения мидазолама не изменяются. Это свидетельствует о том, что повышенная экспозиция мидазолама является следствием эффектов эверолимуса в желудочно-кишечном тракте при приеме указанных препаратов в одно время. Таким образом, эверолимус может влиять на биодоступность одновременно принимаемых внутрь ЛС, которые являются субстратами изофермента CYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других ЛС, являющихся субстратами CYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально.

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

приемом очередной их дозы.

Одновременное применение эверолимуса и эксместана приводит к увеличению  $C_{\min}$ -и  $C_{24}$  последнего соответственно на 45% и 71%. Тем не менее, соответствующие уровни эстрадиола в равновесном состоянии (4 недели) не отличались в двух группах терапии. У пациенток в постменопаузе с гормонозависимым распространенным раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, получавших соответствующую комбинацию, не наблюдалось увеличения частоты развития побочных эффектов. Влияние данного увеличения концентрации эксместана на его эффективность и безопасность маловероятно.

Одновременное применение эверолимуса и октреотида пролонгированного действия приводит к увеличению  $C_{\min}$  октреотида, оказывающее незначительное влияние на клинический эффект эверолимуса у пациентов с метастазирующими нейроэндокринными опухолями.

#### Вакцинация

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

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

#### Беременность

##### *Сводная характеристика рисков*

Нет данных о применении препарата Афинитор у беременных женщин. В исследованиях у животных выявлена репродуктивная токсичность, включая эмбрио- и фетотоксичность.

Потенциальный риск для человека не известен.

Препарат Афинитор не рекомендован к применению во время беременности.

#### *Доклинические исследования*

При применении эверолимуса внутрь у самок крыс в дозе  $\geq 0,1$  мг/кг (приблизительно 4% от суточной AUC у пациентов, принимающих препарат в дозе 10 мг/сут) увеличивалась частота преимплантационных потерь. Эверолимус проходит через гематоплацентарный барьер и оказывает токсическое действие на оплодотворенную яйцеклетку. У крыс эверолимус проявлял эмбрио- и фетотоксичность при системной экспозиции ниже терапевтической, что приводило к увеличению смертности или уменьшению массы тела плода. Частота возникновения вариантов развития скелета и скелетных мальформаций (например, расщелина грудной клетки) увеличивалась при применении эверолимуса в дозах 0,3 и 0,9 мг/кг. У кроликов эмбриотоксичность проявлялась увеличением частоты поздней резорбции плода при применении эверолимуса в дозе 0,8 мг/кг (9,6 мг/м<sup>2</sup>), что приблизительно в 1,6 раз выше суточной дозы 10 мг для взрослых при применении по показанию СЭГА, и в 1,3 раз выше средней дозы, применяемой при ТС и рефрактерной эпилепсии, рассчитанной по площади поверхности тела. Не выявлено побочных действий на эмбрион и плод при применении эверолимуса у самцов крыс.

#### *Исследования у человека*

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

#### Лактация

##### *Сводная характеристика рисков*

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

#### Фертильность

##### *Доклинические исследования*

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

#### *Исследования у человека*

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

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

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

Исследования влияния препарата Афинитор на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных реакций на фоне приема препарата Афинитор (усталость, головокружение, сонливость) пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

При применении препарата наиболее частыми НЛР (частота  $\geq 10\%$ , по мере убывания частоты встречаемости) являлись: стоматит, назофарингит, диарея, лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей, рвота, кашель, головная боль, аменорея, угревая сыпь, кожная сыпь, нерегулярный менструальный цикл, пневмония, синусит, инфекции мочевыводящих путей, повышенная утомляемость, гиперхолестеринемия, ухудшение аппетита.

Наиболее частыми НЛР 3–4 степени тяжести (частота  $\geq 1\%$ ) являлись: стоматит, пневмония, аменорея, нейтропения, лихорадка, воспаление подкожной жировой клетчатки. Ниже представлены НЛР, возникавшие при применении препарата Афинитор с указанием частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), в том числе отдельные сообщения. НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, синусит, фарингит
	Часто	Средний отит, воспаление подкожной клетчатки, стрептококковый фарингит, гастроэнтерит вирусной этиологии, гингивит
	Нечасто	Опоясывающий лишай, сепсис, бронхит вирусной этиологии
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Ухудшение аппетита, гиперхолестеринемия
	Часто	Гипертриглицеридемия, гиперлипидемия,



		гипофосфатемия, гипергликемия
Психические нарушения	Часто	Бессонница, агрессивность, раздражительность
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Изменение восприятия вкуса
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия
	Часто	Лимфедема
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель
	Часто	Носовое кровотечение, пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Стоматит (включая очень часто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, афтозная язва; часто – изъязвление слизистой оболочки губ и языка; нечасто – боль в деснах, глоссит), диарея, рвота
	Часто	Запор, тошнота, боль в животе, метеоризм, боль в полости рта, гастрит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Кожная сыпь (включая очень часто – сыпь; часто – эритематозная сыпь, эритема; нечасто – генерализованная сыпь, эритема, макуло-папулезная сыпь, макулезная сыпь), акне

	Часто	Сухость кожи, акнеформный дерматит
	Нечасто	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	Аменорея*, нерегулярный менструальный цикл*
	Часто	Меноррагия, киста яичника, влагалищное кровотечение
	Нечасто	Опсоменорея*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка, повышенная утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные <sup>#</sup>	Часто	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение концентрации ЛГ в крови
	Нечасто	Повышение концентрации ФСГ в крови

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

<sup>#</sup>Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, отмечавшиеся с частотой  $\geq 1/10$  (по мере убывания частоты встречаемости)

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

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

Большинство из вышеуказанных НЛР были легкой (1-й) или средней (2-й) степени тяжести.

Тяжелые (3–4 степени) отклонения включали:

- *гематологические:* часто – снижение абсолютного количества нейтрофилов, увеличение частичного тромбопластинового времени, снижение концентрации гемоглобина; нечасто – лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения;
- *биохимические:* часто – гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, повышение активности ЩФ,

повышение активности АСТ и АЛТ; нечасто – гиперхолестеринемия, повышение концентрации глюкозы крови натощак.

### Пострегистрационный опыт применения

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

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

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

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

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

Отмечались случаи аменореи (включая вторичную аменорею).

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

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

### Прочие особые популяции

#### *Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)*

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

### Дети

Безопасность и эффективность препарата Афинитор у детей оценивалась в 2 клинических исследованиях у пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, и в одном клиническом

исследовании у пациентов с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС. В целом тип, частота развития и степень тяжести НЛР у пациентов разных возрастных подгрупп были схожими, за исключением инфекций, частота и тяжесть которых регистрировалась чаще у пациентов младше 6 лет. Инфекции 3 и 4 степени тяжести отмечены у 49 из 137 пациентов (36%) младше 6 лет, по сравнению с 49 из 272 (18%) пациентов в возрасте от 6 до 18 лет и 27 из 203 (13%) пациентов в возрасте 18 лет и старше. У 2 из 409 пациентов младше 18 лет, получавших эверолимус, наступил летальный исход по причине инфекции. Результаты клинических исследований не выявили негативного влияния эверолимуса на рост и развитие в пубертатном периоде.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4. стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет":

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Республика Беларусь*

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <https://www.rceth.by>

#### **4.9. Передозировка**

По данным доклинических исследований эверолимус обладает малым потенциалом острой токсичности. Не отмечено явлений летальной или тяжелой токсичности у мышей или крыс при однократном применении внутрь в дозах до 2000 мг/кг.

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: L01EG02.

#### Механизм действия

Эверолимус является избирательным ингибитором серин-треониновой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), специфически воздействующим на комплекс mTORC1, сигнал-преобразующей mTOR-киназы и регуляторного raptor-протеина (regulatory associated protein of mTOR). Эверолимус проявляет свою активность за счет высоко аффинного взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком FKBP12. Комплекс FKBP12-эверолимус связывается с mTORC1, ингибируя его способность к передаче сигналов. mTOR является ключевой серин-треониновой киназой, играющей центральную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживаемости. Регуляция сигнального пути mTORC1 является сложным процессом, зависящим от

митогенов, факторов роста, энергетической составляющей и питательных веществ.

Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части PI3K/AKT-зависимого каскада, регуляция которого нарушена в большинстве злокачественных опухолей человека, а также при генетических заболеваниях, таких как туберозный склероз (ТС). Сигнальная функция mTORC1 реализуется через модулирование фосфорилирования дистальных эффекторов, из которых наиболее полно охарактеризованы регуляторы трансляции: киназа рибосомального белка S6 (S6K1) и фактор инициации эукариотных клеток, 4E-связывающий белок (4E-BP1). Нарушение функции S6K1 и 4E-BP1 вследствие ингибирования mTORC1 нарушает трансляцию кодируемых мРНК основных белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода (гипоксии). Это подавляет рост опухоли и экспрессию индуцируемых гипоксией факторов (например, транскрипционного фактора HIF-1). Последнее приводит к уменьшению экспрессии факторов, обеспечивающих усиление процессов ангиогенеза (например, сосудистого эндотелиального фактора роста, VEGF) во множественных опухолях, таких как почечно-клеточный рак и ангиомиолипома. Сигнальная передача через mTORC1 регулируется генами-супрессорами опухолевого роста: генами туберозного склероза 1 и 2 (TSC1, TSC2). Отсутствие или инактивация TSC1 или TSC2 приводит к повышению уровня RHEB-GTP (гуанозинтрифосфат-связывающий белок, ГТФ-связывающий белок), относящегося к Ras семейству ГТФаз, который взаимодействует с комплексом mTORC1, вызывая его активацию. Активация mTORC1 приводит к нисходяще-направленному киназному сигнальному каскаду, в том числе активации S6K1. Субстрат mTORC1, S6K1, фосфорилирует рецептор эстрогена, который отвечает за лиганд-независимую активацию рецептора.

Эверолимус является мощным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Соответственно центральному регуляторному действию комплекса mTORC1, эверолимус уменьшает пролиферацию клеток, гликолиз и ангиогенез в солидных опухолях *in vivo*, таким образом реализуя два независимых пути подавления роста опухоли: прямая противоопухолевая активность и ингибирование стромальной составляющей опухоли.

При ТС, генетически обусловленном заболевании, инактивирующие мутации генов TSC1 или TSC2 приводят к образованию гамартом различной локализации, в том числе способствуя возникновению судорог и эпилептогенезу. mTOR регулирует синтез протеинов, а также координирует множественные нижележащие клеточные функции, которые могут влиять на нейрональную возбудимость и способствовать эпилептогенезу.

Гиперактивация mTOR приводит к нейрональной дисплазии, аномальному образованию аксонов и дендритов, увеличению возбуждающих синаптических передач, уменьшению миелинизации и повреждению кортикальных структур, вызывая аномалии развития и функционирования нейронов. В доклинических исследованиях у моделей дисрегуляции mTOR головного мозга продемонстрирована способность ингибиторов mTOR, таких как эверолимус, улучшать выживаемость, способствовать подавлению судорог, предотвращать возникновение новых судорожных приступов, а также предотвращать преждевременный летальный исход. В целом эверолимус высокоактивен при данной модели ТС; эффективность, по-видимому, обусловлена влиянием на ингибирование mTORC1.

У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, после 6 месяцев лечения эверолимусом отмечалось статистически значимое уменьшение объема опухоли, при этом у 75% пациентов объем опухоли сократился не менее чем на 30%, а у 32% пациентов – не менее чем на 50%. При этом новых очагов, усиления гидроцефалии, признаков повышения внутричерепного давления и необходимости в хирургическом лечении СЭГА не возникло. Продолжительное наблюдение за пациентами с СЭГА, ассоциированными с ТС, подтвердили устойчивую эффективность эверолимуса.

#### Фармакодинамические эффекты

После ежедневного применения эверолимуса внутрь в дозе 5 мг или 10 мг отмечалась умеренная зависимость уменьшения фосфорилирования белка 4E-BP1 опухолевой ткани от  $C_{min}$  эверолимуса в крови в равновесном состоянии. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что уменьшение фосфорилирования киназы S6 крайне чувствительно к ингибированию mTOR эверолимусом. Ингибирование фосфорилирования eIF-4G было полным при всех значениях  $C_{min}$  после ежедневного применения эверолимуса в дозе 10 мг. У пациентов с СЭГА, ассоциированными с ТС, увеличение  $C_{min}$  в 2 раза ведет к уменьшению объема опухоли на 13%.

У пациентов с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС, анализ условной логистической регрессии по данным основной фазы клинического исследования показал, что увеличение  $C_{min}$ , нормализованной по времени (TN- $C_{min}$ ), в 2 раза приводит к увеличению шансов развития судорожного ответа в 2,172 раза в диапазоне TN- $C_{min}$  0,97 – 16,40 нг/мг, при этом значимым фактором являлась исходная частота возникновения судорог. Указанный вывод соответствует результатам линейной регрессионной модели (предсказанные значения логарифма абсолютной частоты судорог в поддерживающем периоде основной фазы), данные которой указывают на статистически значимое



уменьшение абсолютной частоты возникновения судорог на 28% при двукратном увеличении  $TN-C_{min}$  эверолимуса. Для определения предсказанной абсолютной частоты судорог при помощи линейной регрессионной модели значимыми факторами являлись как исходная частота судорог, так и  $TN-C_{min}$ .

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

$C_{max}$  эверолимуса в крови у пациентов с распространенными солидными опухолями после приема эверолимуса внутрь в форме таблеток в дозах от 5 до 70 мг (натошак или с небольшим количеством нежирной пищи) достигается через 1-2 часа.  $C_{max}$  при ежедневном приеме изменяется пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 10 мг. При приеме однократной дозы эверолимуса 20 мг и выше возрастание  $C_{max}$  происходит менее чем пропорционально дозе, однако значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе при приеме от 5 до 70 мг препарата.

При приеме эверолимуса в дозе 10 мг в форме таблеток с пищей с высоким содержанием жиров AUC и  $C_{max}$  снижались соответственно на 22% и 54%. Одновременный прием пищи с низким содержанием жиров снижал AUC и  $C_{max}$  на 32% и 42% соответственно. У здоровых добровольцев, получавших 9 мг эверолимуса однократно (в виде диспергируемых таблеток, 3 мг) при приеме с пищей с высоким и низким содержанием жиров AUC эверолимуса снижалась на 11,7% и 29,5% соответственно с уменьшением  $C_{max}$  на 59,8% и 50,2% соответственно.

Одновременный прием пищи, однако, не оказывал значимого влияния на профиль концентрация-время после всасывания в течение 24 часов (для обеих лекарственных форм).

### *Относительная биодоступность при применении в диспергируемых таблетках*

Значение  $AUC_{0-\infty}$  было эквивалентно при приеме эверолимуса в диспергируемых таблетках эверолимуса в виде водной суспензии и при приеме таблеток эверолимуса с немедленным высвобождением.  $C_{min}$  эверолимуса через сутки после приема препарата была сравнима для обеих лекарственных форм.  $C_{max}$  эверолимуса при приеме диспергируемых таблеток была несколько ниже: от 64% до 80% от значений при приеме таблеток с немедленным высвобождением.

### Распределение

Процентное отношение концентрации эверолимуса в крови и плазме крови, которое является зависимым от концентрации соединения в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл,



изменяется от 17% до 73%. Концентрация эверолимуса в плазме крови составляет примерно 20% от концентрации в цельной крови при концентрациях, регистрируемых в крови у пациентов с онкологическими заболеваниями, принимающих эверолимус по 10 мг в день. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 74% как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

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

#### Биотрансформация

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-ГП). После приема препарата внутрь в крови эверолимус циркулирует в основном в неизменном виде. В крови человека определены шесть основных метаболитов эверолимуса, представленных тремя моногидроксилированными метаболитами, двумя продуктами гидролитического превращения с открытым кольцом и фосфатидилхолиновым конъюгатом эверолимуса. Указанные метаболиты по активности уступали эверолимусу примерно в 100 раз. Принято считать, что большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного соединения.

#### Элиминация

Специальных исследований по изучению выведения эверолимуса у пациентов с онкологическими заболеваниями не проводилось; однако имеются соответствующие данные у пациентов, принимавших препарат после трансплантации органов. После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса большая часть (80%) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5%) выводилось почками. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале.

#### Линейность (нелинейность)

После ежедневного приема эверолимуса в форме таблеток величина  $AUC_{0-t}$  была пропорциональна дозе при применении в дозах от 5 до 10 мг в день. Равновесное состояние достигалось в пределах двух недель.  $C_{max}$  эверолимуса была пропорциональна дозе при применении препарата в дозах от 5 до 10 мг в день. Время достижения  $C_{max}$  в плазме крови

( $T_{max}$ ) составляло 1–2 часа. При ежедневном приеме эверолимуса по достижении равновесного состояния имелась достоверная корреляция между величиной  $AUC_{0-\tau}$  и концентрацией эверолимуса в крови перед приемом очередной дозы. Период полувыведения эверолимуса составляет около 30 часов.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

При применении эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) системная экспозиция препарата повышается в 1,6, 2,0–3,3 и 3,6 раз соответственно. Необходима коррекция дозы эверолимуса у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.2.).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

##### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

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

##### *Влияние расовой и этнической принадлежности*

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

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

#### Дети

- У пациентов с СЭГА  $C_{min}$  эверолимуса при приеме в форме таблеток была почти пропорциональна дозе и находилась в пределах 1,35–14,4 мг/м<sup>2</sup>.
- У пациентов с СЭГА среднее геометрическое значение  $C_{min}$  эверолимуса, нормализованное к дозе в мг/м<sup>2</sup> у пациентов младше 10 лет и от 10 до 18 лет статистически значимо ниже, чем у взрослых пациентов, что может указывать на

увеличение клиренса эверолимуса у молодых пациентов.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

#### Афинитор, 2 мг, таблетки диспергируемые

бутилгидрокситолуол  
лактозы моногидрат  
гипромеллоза (тип 2910)  
маннитол  
целлюлоза микрокристаллическая  
кросповидон  
магния стеарат  
кремния диоксид коллоидный

#### Афинитор, 3 мг, таблетки диспергируемые

бутилгидрокситолуол  
лактозы моногидрат  
гипромеллоза (тип 2910)  
маннитол  
целлюлоза микрокристаллическая  
кросповидон  
магния стеарат  
кремния диоксид коллоидный

#### Афинитор, 5 мг, таблетки диспергируемые

бутилгидрокситолуол  
лактозы моногидрат  
гипромеллоза (тип 2910)  
маннитол  
целлюлоза микрокристаллическая  
кросповидон  
магния стеарат  
кремния диоксид коллоидный

## 6.2 Несовместимость

Не применимо.

## 6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

## 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

## 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Афинитор, 2 мг, таблетки диспергируемые

По 10 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ.

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

Афинитор, 3 мг, таблетки диспергируемые

По 10 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ.

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

Афинитор, 5 мг, таблетки диспергируемые

По 10 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ.

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Инструкция по приготовлению суспензии

Суспензию готовят с использованием шприца для перорального введения, не входит в комплект. Для правильного приготовления суспензии с использованием шприца

внимательно прочтите и тщательно соблюдайте данную инструкцию.


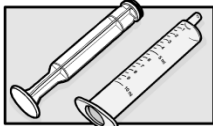



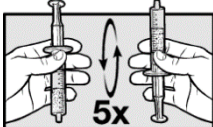

*Важная информация*

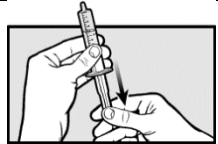

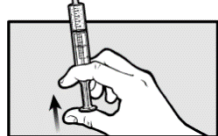



Каждый шприц для приготовления суспензий пригоден для приготовления суспензии с дозой препарата от 2 мг до 10 мг. Максимальное количество препарата в одном шприце для приготовления суспензий не должно превышать 10 мг, при необходимости применения более высокой дозы ее следует разделить и повторить процедуру с использованием того же шприца.

Для приготовления используйте только воду (водопроводную или негазированную бутилированную).

После каждого применения промывайте шприц для приготовления суспензий чистой водой; между использованиями храните шприц для перорального введения сухим.

Шприц для приготовления суспензий предназначен только для приготовления суспензии для приема внутрь.

Приготовление одной дозы препарата Афинитор, суспензии с использованием шприца для перорального введения	
	Вымойте и насухо вытрите руки.
	Возьмите шприц для приготовления суспензий объемом 10 мл и извлеките из него поршень.
	Возьмите необходимое Вам количество диспергируемых таблеток (максимум пять таблеток 2 мг, три таблетки 3 мг или две таблетки 5 мг) и поместите их в шприц для приготовления суспензий.
	Снова вставьте поршень в шприц и протолкните его внутрь, пока он не упрется в диспергируемые таблетки.
	Наполните питьевой стакан водой и наберите из него примерно 5 мл воды в шприц для перорального введения, медленно оттянув поршень вверх. <b>Примечание:</b> объем воды в шприце не обязательно должен быть точным. Все диспергируемые таблетки должны быть покрыты водой. Если диспергируемые таблетки остались в сухой верхней части шприца, аккуратно постучите по шприцу с тем, чтобы они переместились в воду.
	Переверните шприц и наберите в шприц примерно 4 мл воздуха, оттянув поршень вниз.
	Поместите заполненный шприц в стакан, поставив его на поршень (наконечником вверх). Оставьте шприц на 3 минуты, чтобы диспергируемые таблетки распались. Переходите к следующей стадии только после того, как пройдет 3 минуты и диспергируемые таблетки полностью распадутся.
	Аккуратно переверните шприц несколько раз. Встряхивать шприц для приготовления суспензий не следует.
	Удерживая шприц для перорального введения в положении наконечником вверх, аккуратно удалите лишний воздух.
	Сразу же после этого медленно и аккуратно введите содержимое шприца для перорального введения в рот пациента. Аккуратно выньте шприц изо рта пациента.
	Наберите в шприц примерно 5 мл воды, медленно оттянув поршень вверх.

	Переверните шприц и наберите в шприц примерно 4 мл воздуха, оттянув поршень вниз.
	Вращая шприц вокруг вертикальной оси, растворите оставшиеся на стенках шприца частицы лекарственного препарата.
	Удерживая шприц для приготовления суспензий в положении наконечником вверх, аккуратно удалите лишний воздух.
	Медленно и аккуратно введите все содержимое шприца в рот пациента.
	Извлеките из шприца поршень и тщательно промойте все части водой. До следующего использования храните их в сухом и чистом месте.
	Вымойте руки.

#### *Приготовление раствора с помощью стаканчика*

Требуемое количество диспергируемых таблеток поместить в маленький стаканчик (максимальный объем 100 мл), содержащий приблизительно 25 мл воды и оставить на 3 мин. Максимальное количество препарата в одном стаканчике не должно превышать 10 мг, при необходимости применения более высокой дозы следует использовать несколько стаканчиков. Не следует дробить или разламывать таблетки. Непосредственно перед приемом препарата аккуратно перемешать содержимое ложечкой. Для обеспечения приема полной дозы еще раз набрать в стаканчик такой же объем воды, смыть со стенок оставшиеся частицы препарата, перемешать содержимое этой же ложечкой и дать выпить пациенту.

#### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

#### **7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: [drug.safety\\_russia@novartis.com](mailto:drug.safety_russia@novartis.com)

*Республика Казахстан*

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

*Республика Беларусь*

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в  
Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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