

(CERTICAN®)

1 : everolimus;  
0,75 ; (E 321),  
: ; «CL»  
«NVR» – ; L04A A18.  
c  
-2 -15. T-  
G<sub>1</sub>-  
FKBP-12.  
70 S6- FRAP ( mTOR),  
-FKBP-12 ; FRAP. FRAP –  
FRAP  
T-  
1-2  
0,25–15 .  
0,90 (90 % CI 0,76–1,07), AUC.

$C_{max}$  AUC 60 % 16 % ,  
 5-5000 / 17 % 73 % ,  
 74 %  
 (Vz/F), 342 ± 107 .  
 CYP3A4 P-  
 100  
 (80 %) (5 %)  
 2  
 1-2 4- 2-3-  
 0,75 2  $C_{max}$  11,1 ± 4,6 / ,  $T_{max}$  AUC  
 75 ± 31 / . 0,75 2  
 ( $C_{min}$ ) 4,1 ± 2,1 / . 1-  
 $C_{min}$  AUC, 0,86-0,94.  
 (Vc/F) 110 ( (CL/F) 8,8 / ( - 27 %) ,  
 - 36 %). 31 % - 28 ± 7 .  
 6 ( - ' ) AUC  
 1,6 ( ( - ' ) AUC AUC 2,1 3,3 8 9  
 ( 52, 59 78 (  $Cl_{crea}$  11-107 / ) . 6  
 (11-77 ) . CL/F ( 1 16 ), (0,49-1,92 <sup>2</sup>)  
 CL/F 10,2 ± 3,0 / / <sup>2</sup>, - 30 ± 11 . 19 ( 1 16 )  
*de novo* 0,8 / <sup>2</sup> ( 1,5 ) <sup>2</sup>  
 AUC 87 ± 27 / ,

0,75

2

( 0)

4,4 ± 1,7 / .

CL

0,33 %

(

16-70 ).

(CL/F) (

) 20 %

« -

».

( 0) 6

( . 1).

1

. ( 0) ( / )	£ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
(< 100 × 10 <sup>9</sup> / )	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
. ( 0) ( / )	£ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
(< 75 × 10 <sup>9</sup> / )	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

CYP3A4-

( g ).

CYP3A4 / Pg ,

CYP3A4-

/

Pg

. *In vitro*

CYP3A4 CYP2D6,

CYP3A4- CYP2D6-

*in vivo*

( CYP3A4).  
 3 C<sub>max</sub> 58 % AUC 63 % ( .« »).

( CYP3A4).  
 3,9 AUC 15 ( .« »). C<sub>max</sub>

/ CYP3A4. / CYP3A4 ( .« »).

( CYP3A4/Pg ).  
 168 % ( 46–365 %) C<sub>max</sub> 82 % ( 25–158 %) ( ®) AUC

( CYP3A4). C<sub>max</sub> 2

AUC – 4,4  
 ( CYP3A4). C<sub>max</sub> 2,3  
 AUC – 3,5 .

( CYP3A4/ Pgp).  
 (9–20 %) (C<sub>0</sub>).  
 C<sub>min</sub> 1,47-

/ CYP3A4 ( Pgp).  
 - - / - - .

( CYP3A4A). , 25  
 4 1- . 2- 10 5 4  
 . C<sub>max</sub> 1,25 (90 % , 1,14–1,37) AUC 1,30 (1,22–1,39).  
 CYP3A4.

CYP3A4. CYP3A4 ( , , , , )

CYP3A4 Pgp ( ( ), ( ),  
 ( , , ); ( , , ) .  
 Pgp. Pgp  
 CYP3A4 CYP2D6. *In vitro* CYP3A4 CYP2D6,  
 CYP3A4- CYP2D6- , . *in vivo*  
 / P450 Pgp ,  
 ( ),  
 > 40 , - -  
 (PRA) > 20 % . ( ),  
 - - / /  
 ( A2310),  
 ( ),  
 ( ) . (VAD) ( 5/9 (55,6 %) , 1/14 (7,1 %)).  
 ( < 40 / ) , 30 % ( - 6/21 (28,6 %))  
 2/20 (10 %)).  
 ) . ( , , :

BK-  
(PML),

JC-

*Pneumocystis jirovecii (carinii)*,

( )

(C<sub>0</sub>),

( .«

»).

CYP3A4

CYP3A4 (

CYP3A4 (

( 0)

CYP3A4,

( .«

»).

( .«

»).

»).

( .«

»).

( .«

» «

»).

( .«

( )

*de novo*

30

mTOR,

( 75 % ).

30

mTOR.

( )

(ILD)

( ) /

(2 )).

4-5-  
3

( .«

»).

( 65 ).

65-70

1

2

0,75

8

/

( .«

»).

65

( .



« »). ( .« »).  
 ( 0). ( - ' )  
 ( - ' )

« - - », , ( 0) > 3 / ,  
 8 / . 12 / ,  
 ;

CYP3A4

- « ; »).  
 , 4-5 ( 0),  
 2  
 ( 0) < 50 / ) ( . « ,  
 »).

A2309

1,49 ± 0,68 / /

5,21 ± 2,72 / / .  
 ( . 2)  
 55 ± 38 / 12- .  
 2

	1-	2-3-	4-5-	6-12-
$C_0$ ( / )	100-200	75-150	50-100	25-50

( 0) 3 / .  
 ( 0) 50 /  
 2 350 / .  
 ( 12 ) ,

( . 3).  
3.

3

	1-	2-	3-4	5-6	7-12
$C_0$ ( / )	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

$(C_0)_{50-100}$  /

12-  
12  
( . « »).

$(C_0)$  3 / .

( . « »).

25 , 1,5 2-

2497 ( «  
1531

719 ( «

12

III.

III,

( )

).  
MedDRA.

MedDRA.

(CIOMS III):

> 1/10,

> 1/100

< 1/10,

> 1/1000

< 1/100,

> 1/10000 < 1/1000,

< 1/10000

: (63,1 %),

(24,8 %),

(24,8 %;

(12,9 %;

).

( ).

: / (41,9 %),

(15,8 %),

(11,1 %).

- (

: (

).

: ( ) (52,2 %),

(21,2 %),

(12,9 %).

: (26,9 %),

(15,1 %).

: (28,0 %).

: ( ) (39,8 %).

: (46,2 %),

(12,2 %).

: \*

: (25,4 %;

),

(20,4 %;

),

(16,8 %;

).

:

.

:

\*

:

.

(14,6 %).

(18,4 %), (19,2 %), (29,6 %),

:

,

,

/

.

:

,

.

:

,

\*

:

:

.

-

,

:

,

.

:

,

(

),

,

-

.

:

,

\*

(44,9 %),

(32,5 %),

(18,6 %),

(15,4 %).

:

,

,

,

.

:

,

(

-GT,

,

).

\*

.

3256

1, 3,1 %

(1,0 % -

; 0,6 % -

).

,

(

).

,

.

,

,

.

.3 .

30°

10

; 6

/ Novartis Pharma Stein AG.

, 4332 ,

/ Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.