

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aderolio 0,25 mg, tabletki
Aderolio 0,5 mg, tabletki
Aderolio 0,75 mg, tabletki
Aderolio 1,0 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aderolio, 0,25 mg
Każda tabletką zawiera 0,25 mg ewerolimusu (*Everolimusum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletką zawiera 53 mg laktozy.

Aderolio, 0,5 mg
Każda tabletką zawiera 0,5 mg ewerolimusu (*Everolimusum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletką zawiera 79 mg laktozy.

Aderolio, 0,75 mg
Każda tabletką zawiera 0,75 mg ewerolimusu (*Everolimusum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletką zawiera 118 mg laktozy.

Aderolio, 1,0 mg
Każda tabletką zawiera 1,0 mg ewerolimusu (*Everolimusum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletką zawiera 157 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki białe do żółtawych, marmurkowe, okrągłe, płaskie ze ściętymi krawędziami.

Aderolio, 0,25 mg (o średnicy 6 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „C” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Aderolio, 0,5 mg (o średnicy 7 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „CH” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Aderolio, 0,75 mg (o średnicy 8,5 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „CL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Aderolio, 1,0 mg (o średnicy 9 mm): z wytłoczonym oznakowaniem „CU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepienie nerki i serca

Produkt leczniczy Aderolio jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane immunologiczne ryzyko odrzucenia. W przypadku przeszczepienia nerki lub serca produkt Aderolio należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami.

Przeszczepienie wątroby

Produkt leczniczy Aderolio jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu u dorosłych biorców przeszczepów wątroby. W przypadku przeszczepienia wątroby produkt Aderolio należy stosować w skojarzeniu z takrolimusem i kortykosteroidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Aderolio powinni rozpoczynać i kontynuować lekarze z doświadczeniem w terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów, którzy mają możliwość kontrolowania stężenia ewerolimusu w pełnej krwi.

Dawkowanie

Dorośli

U pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca zalecana początkowa dawka wynosi 0,75 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z cyklosporyną, podawana jak najszybciej po transplantacji.

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby zalecaną dawką jest 1,0 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z takrolimusem. Pierwszą dawkę podaje się po około 4 tygodniach od transplantacji.

U pacjentów przyjmujących produkt Aderolio może być konieczna modyfikacja dawki, w zależności od uzyskanego stężenia we krwi, tolerancji, indywidualnej odpowiedzi na leczenie, zmiany jednocześnie stosowanych leków oraz stanu klinicznego pacjenta. Zmiany dawki można wprowadzać w odstępach 4-5-dniowych (patrz „Kontrolowanie stężenia leku”).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci rasy czarnej

Częstość epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego w biopsji była istotnie większa wśród biorców przeszczepów nerki rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Istnieją ograniczone dane wskazujące na konieczność zastosowania większej dawki produktu Aderolio u pacjentów rasy czarnej w celu uzyskania podobnej skuteczności, jak u pacjentów innych ras (patrz punkt 5.2). Obecnie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są zbyt ograniczone, aby umożliwić określenie szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania ewerolimusu u pacjentów rasy czarnej.

Dzieci i młodzież

Produktu Aderolio nie należy stosować u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ewerolimusu u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca. (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w wieku >65 lat jest ograniczone. Mimo ograniczonych danych nie odnotowano istotnych różnic w farmakokinetyce ewerolimusu u pacjentów w wieku ≥65-70 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy ściśle kontrolować minimalne stężenia ewerolimusu w pełnej krwi. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) dawkę należy zmniejszyć do około dwóch trzecich normalnej dawki, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) do około połowy normalnej dawki i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) do około jednej trzeciej normalnej dawki. Dalsze dostosowanie dawki należy przeprowadzać na podstawie kontrolowania terapeutycznych stężeń leku (patrz punkt 5.2).

W poniższej tabeli przedstawiono zmniejszone dawki leku zaokrąglone do najbliższej mocy tabletki:

Tabela 1 Zmniejszenie dawki produktu Aderolio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

	Prawidłowa czynność wątroby	Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha)	Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha)	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha)
Przeszczepienie nerki i serca	0,75 mg dwa razy na dobę	0,5 mg dwa razy na dobę	0,5 mg dwa razy na dobę	0,25 mg dwa razy na dobę
Przeszczepienie wątroby	1 mg dwa razy na dobę	0,75 mg dwa razy na dobę	0,5 mg dwa razy na dobę	0,5 mg dwa razy na dobę

Kontrolowanie stężenia leku

Zaleca się stosowanie odpowiednio czułych metod pomiaru podczas ustalania docelowych małych stężeń terapeutycznych cyklosporyny lub takrolimusu.

Produkt leczniczy Aderolio ma wąski indeks terapeutyczny, co może wymagać dostosowywania dawki w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie. Zaleca się rutynową kontrolę terapeutycznych stężeń ewerolimusu w pełnej krwi. Na podstawie analizy zależności skuteczności i bezpieczeństwa od ekspozycji stwierdzono, że u pacjentów, u których minimalne stężenie ewerolimusu w pełnej krwi wynosiło $\geq 3,0$ ng/ml, rzadziej występowały potwierdzone w biopsji epizody ostrego odrzucania przeszczepionej nerki, serca lub wątroby niż u pacjentów z minimalnym stężeniem $< 3,0$ ng/ml. Zalecana górna granica stężeń terapeutycznych wynosi 8 ng/ml. Nie badano ekspozycji > 12 ng/ml. Zalecane zakresy stężeń określono na podstawie wyników metod chromatograficznych.

Szczególnie ważne jest kontrolowanie stężenia ewerolimusu we krwi pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących jednocześnie silne induktory lub inhibitory CYP3A4, podczas zmiany leczenia na inną postać farmaceutyczną i (lub) po znacznym zmniejszeniu dawki cyklosporyny (patrz punkt 4.5). Stężenia ewerolimusu mogą być nieznacznie mniejsze po zastosowaniu tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Najlepiej, jeśli modyfikacja dawki produktu Aderolio dokonana jest na podstawie minimalnego stężenia leku mierzonego po ponad 4 - 5 dniach od poprzedniej zmiany dawkowania. Interakcja między cyklosporyną i ewerolimusem może spowodować, że przy znacząco zmniejszonej ekspozycji na cyklosporynę zmniejszy się stężenie ewerolimusu (np. minimalne stężenie < 50 ng/ml).

Najlepiej, jeśli u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby minimalne stężenie mieści się w górnych wartościach przedziału ekspozycji 3-8 ng/ml.

Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki należy kontrolować stężenie co 4 do 5 dni aż do chwili, gdy w 2 kolejnych oznaczeniach minimalne stężenia ewerolimusu będą stabilne, gdyż wydłużony okres półtrwania ewerolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby opóźnia czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego (patrz punkty 4.4 i 5.2). Modyfikacje dawki należy przeprowadzać na

podstawie stabilnego minimalnego stężenia ewerolimusu.

Zalecane dawkowanie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Nie należy długotrwale stosować produktu Aderolio z pełnymi dawkami cyklosporyny. Zmniejszona ekspozycja na cyklosporynę poprawia czynność nerek u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących ewerolimus. Na podstawie doświadczeń z badania A2309, zmniejszanie ekspozycji na cyklosporynę należy rozpocząć natychmiast po transplantacji, przy następujących zalecanych zakresach minimalnych stężeń w pełnej krwi:

Tabela 2 Przeszczepienie nerki: zalecane docelowe zakresy minimalnych stężeń cyklosporyny we krwi

Docelowe stężenie C ₀ cyklosporyny (ng/ml)	Miesiąc 1.	Miesiące 2.-3.	Miesiące 4.-5.	Miesiące 6.-12.
Pacjenci otrzymujący ewerolimus	100-200	75-150	50-100	25-50

(Oznaczone stężenia C₀ i C₂ przedstawiono w punkcie 5.1).

Przed zmniejszeniem dawki cyklosporyny należy upewnić się, że minimalne stężenia ewerolimusu w pełnej krwi w stanie stacjonarnym są równe lub większe niż 3 ng/ml.

Istnieją ograniczone dane dotyczące dawkowania ewerolimusu przy minimalnych stężeniach cyklosporyny poniżej 50 ng/ml lub stężeniach C₂ poniżej 350 ng/ml w fazie terapii podtrzymującej. Jeśli pacjent nie toleruje zmniejszenia ekspozycji na cyklosporynę, należy ponownie rozważyć dalsze podawanie ewerolimusu.

Zalecana dawka cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu serca

U pacjentów po przeszczepieniu serca w fazie terapii podtrzymującej należy zmniejszać dawkę cyklosporyny w celu poprawy czynności nerek. Jeśli zaburzenia czynności nerek postępują lub jeśli obliczony klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min, należy dostosować schemat leczenia. U pacjentów po przeszczepieniu serca dawkę cyklosporyny można ustalić na podstawie minimalnych stężeń cyklosporyny we krwi. Patrz dane dotyczące zmniejszonych stężeń cyklosporyny we krwi w punkcie 5.1.

Istnieją ograniczone dane dotyczące dawkowania ewerolimusu przy minimalnych stężeniach cyklosporyny wynoszących 50-100 ng/ml po 12 miesiącach u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Przed zmniejszeniem dawki cyklosporyny należy upewnić się, że minimalne stężenia ewerolimusu w pełnej krwi w stanie stacjonarnym są równe lub większe niż 3 ng/ml.

Zalecane dawki takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby należy zmniejszyć ekspozycję na takrolimus w celu zminimalizowania toksycznego działania na nerki związanego z podawaniem inhibitora kalcyneuryny. Dawkę takrolimusu należy zmniejszyć, począwszy od około 3 tygodni po rozpoczęciu skojarzonego leczenia z ewerolimusem, na podstawie docelowego minimalnego stężenia takrolimusu we krwi (C₀) wynoszącego 3-5 ng/ml. W kontrolowanym badaniu klinicznym definitywne odstawienie takrolimusu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ostrego odrzucania.

Nie oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych działania ewerolimusu w połączeniu z pełną dawką takrolimusu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aderolio jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Dobową dawkę produktu leczniczego Aderolio należy zawsze podawać doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2) i w tym samym czasie, co cyklosporynę w postaci mikroemulsji lub takrolimus (patrz „Kontrolowanie stężenia leku”).

Tabletki produktu Aderolio należy połykać w całości, bez rozkruszania, popijając szklanką wody. Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki, ewerolimus jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny (patrz ChPL dla tabletek do sporządzania zawiesiny).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Aderolio jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na ewerolimus, syrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępowanie w immunosupresji

Ewerolimus podawano w ramach badań klinicznych jednocześnie z cyklosporyną w mikroemulsji, bazyliksymabem lub z takrolimusem i kortykosteroidami. Nie zbadano odpowiednio połączenia ewerolimusu z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań u pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym.

Połączenie z indukcją tymoglobuliną

Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania indukcji tymoglobuliną (króliczą globuliną antytymocytarną) i schematu leczenia obejmującego ewerolimus z cyklosporyną i kortykosteroidem. W badaniu klinicznym u pacjentów po przeszczepieniu serca (badanie A2310, patrz punkt 5.1) obserwowano zwiększoną częstość ciężkich, w tym zakończonych zgonem zakażeń w ciągu pierwszych trzech miesięcy po transplantacji w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali indukację króliczą globuliną antytymocytarną.

Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym ewerolimusem, istnieje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniakowych). Należą do nich: nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multiple leukoencephalopathy, PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Zakażenia te wiążą się często z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zakończonych zgonem stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z zahamowaną czynnością układu odpornościowego i pogarszającą się czynnością nerek lub objawami neurologicznymi. U pacjentów leczonych ewerolimusem zgłaszano przypadki zakażeń i posocznicy zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dotyczących ewerolimusu zalecano zastosowanie przeciwdrobnoustrojowej profilaktyki przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) i zakażeniom wywołanym przez wirusa cytomegalii (CMV) u pacjentów po transplantacji, zwłaszcza z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle kontrolowanie minimalnego stężenia ewerolimusu w pełnej krwi (C_0) i dostosowanie jego dawki (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dłuższy jest okres półtrwania ewerolimusu (patrz punkt 5.2), dlatego należy kontrolować terapeutyczne stężenie ewerolimusu po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki, aż do uzyskania stabilnego stężenia.

Interakcje z doustnymi substratami CYP3A4

Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ewerolimusu i doustnych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym. Jeśli ewerolimus jest przyjmowany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozyd, terfenadyna, astemizol, cyzapryd, chinidyna lub pochodne alkaloidów sporyszu), należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane opisane w ChPL substratów

CYP3A4 podawanych doustnie (patrz punkt 4.5).

Interakcje z silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 i (lub) glikoproteiną P (PgP)

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) wielolekową pompą glikoproteiny P (PgP) (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, rytonawirem) może zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi i nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) PgP (np. ryfampicyną, ryfabutyną, karbamazepiną, fenytoiną) nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 lub PgP, zaleca się kontrolowanie minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi pełnej oraz stanu klinicznego pacjenta podczas ich jednoczesnego podawania z ewerolimusem i po przerwaniu leczenia. Może być konieczna modyfikacja dawki ewerolimusu (patrz punkt 4.5).

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

U pacjentów otrzymujących schemat leczenia obejmujący leki immunosupresyjne, w tym ewerolimus, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że bezwzględne ryzyko bardziej związane jest z czasem trwania i intensywnością immunosupresji niż z zastosowaniem szczególnego produktu leczniczego. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjentów nie rozwijają się nowotwory skóry i zalecić ograniczenie ekspozycji na promieniowanie UV i światło słoneczne oraz stosowanie odpowiednich filtrów przeciwsłonecznych.

Hiperlipidemia

Jednoczesne stosowanie ewerolimusu i cyklosporyny w mikroemulsji lub takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wiązało się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy, co może wymagać leczenia. Należy kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących ewerolimus nie występuje hiperlipidemia i w razie konieczności zastosować u nich produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów oraz zmodyfikować dietę (patrz punkt 4.5). U pacjentów z rozpoznaną hiperlipidemią należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego zawierającego ewerolimus. Podobnie, stosunek ryzyka do korzyści z dalszego leczenia ewerolimusem należy ponownie ocenić u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie hiperlipidemią. U pacjentów otrzymujących inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty należy kontrolować, czy nie rozwija się rabdomioliza i czy nie występują inne działania niepożądane opisane w ChPL przyjmowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy

Stosowanie ewerolimusu wiązało się z wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego. W większości zgłoszonych przypadków pacjenci otrzymywali jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI).

Zaburzenia czynności nerek wywołane przez ewerolimus i inhibitor kalcyneuryny

U pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca ewerolimus stosowany z pełną dawką cyklosporyny zwiększa ryzyko zaburzeń czynności nerek. W celu uniknięcia takich zaburzeń konieczne jest zmniejszenie dawki cyklosporyny stosowanej jednocześnie z ewerolimusem. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy należy rozważyć odpowiednie zmiany w schemacie leczenia immunosupresyjnego, a zwłaszcza zmniejszenie dawki cyklosporyny.

W badaniu z udziałem pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie stwierdzono, aby ewerolimus podawany podczas zmniejszonej ekspozycji na takrolimus pogarszał czynność nerek w porównaniu z takrolimusem w standardowej ekspozycji bez ewerolimusu. U wszystkich pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych o znanym niekorzystnym działaniu na czynność nerek.

Białkomoc

Stosowanie ewerolimusu z inhibitorami kalcyneuryny u biorców przeszczepów wiązało się ze zwiększonym białkomoczem. Ryzyko to zwiększa się przy większych stężeniach ewerolimusu we krwi. U pacjentów po przeszczepieniu nerki z lekkim białkomoczem, otrzymujących podtrzymujące leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), zgłaszano nasilenie białkomoczu po zastąpieniu CNI ewerolimusem, ustępujące po przerwaniu stosowania ewerolimusu i ponownym zastosowaniu CNI. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności zmiany z CNI na ewerolimus u tych pacjentów. Należy kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących produkt Aderolio nie występuje białkomocz.

Zakrzepica w przeszczepionej nerce

Zgłaszano zwiększone ryzyko zakrzepicy w naczyniach tętniczych i żylnych nerki, prowadzącej do utraty przeszczepu, najczęściej w ciągu pierwszych 30 dni po transplantacji.

Zaburzenia gojenia się ran

Tak jak inne inhibitory mTOR, ewerolimus może zaburzać proces gojenia, zwiększając częstość powikłań po przeszczepieniu, takich jak rozchodzenie się brzegów rany, gromadzenie się płynu i zakażenie rany, które mogą wymagać dalszej interwencji chirurgicznej. U pacjentów po przeszczepieniu nerki najczęściej zgłaszanym zdarzeniem tego rodzaju jest torbiel limfatyczna, która może częściej występować u osób z większym wskaźnikiem masy ciała. Wysiłek osierdziowy i opłucnowy występuje ze zwiększoną częstością u pacjentów po przeszczepieniu serca, a przepukliny pooperacyjne u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

Mikroangiopatia zakrzepowa/zakrzepowa płamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy

Jednoczesne stosowanie ewerolimusu i inhibitora kalcyneuryny (CNI) może zwiększać ryzyko wywołanych przez CNI zespołu hemolityczno-mocznicowego/zakrzepowej płamicy małopłytkowej/mikroangiopatii zakrzepowej.

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, a szczepienia w trakcie stosowania leków immunosupresyjnych, w tym ewerolimusu, mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Choroby śródmiąższowe płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) należy rozważyć u pacjentów z objawami wskazującymi na infekcyjne zapalenie płuc, ale nieodpowiadających na antybiotykoterapię oraz u pacjentów, u których wyniki odpowiednich badań wykluczyły infekcyjne, nowotworowe i inne niezwiązane z lekiem czynniki etiologiczne. U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki ILD, ustępującej na ogół po odstawieniu leku z leczeniem glikokortykosteroidami lub bez nich. Jednak występowały również przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Wystąpienie cukrzycy

Wykazano, że u biorców przeszczepów ewerolimus zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy. U pacjentów leczonych produktem Aderolio należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niepłodność mężczyzn

Istnieją doniesienia literaturowe o przypadkach odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR. Ponieważ niekliniczne badania toksykologiczne wykazały, że ewerolimus może zmniejszać spermatogenezę, niepłodność mężczyzn należy brać pod uwagę jako ryzyko związane z długotrwałym leczeniem produktem Aderolio.

Ryzyko nietolerancji substancji pomocniczych

Produkt Aderolio zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4 w wątrobie i w pewnym stopniu w ścianie jelita. Jest on substratem dla wielolekowej pompy efluksowej, glikoproteiny P (PgP). Dlatego na wchłanianie, a następnie eliminację wchłoniętego ewerolimusu mogą wpływać inne produkty lecznicze, które oddziałują z CYP3A4 i (lub) glikoproteiną P. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu oraz silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4. Inhibitory glikoproteiny P mogą zmniejszyć wpływ ewerolimusu z komórek jelit i zwiększyć jego stężenie we krwi. W warunkach *in vitro* ewerolimus był kompetycyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6. Wszystkie badania interakcji *in vivo* przeprowadzono bez jednoczesnego zastosowania cyklosporyny.

Tabela 3 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna w zależności od interakcji	Interakcja – zmiana stosunku średnich geometrycznych AUC/C _{max} ewerolimusu (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Silne inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑ 15,3-krotne (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-krotne (zakres 2,6-7,0)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Itrakonazol, pozakonazol, worykonazol	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zwiększenie stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indynawir, nelfinawir		
Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑ 4,4-krotne (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0-krotne (zakres 0,9-3,5)	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4/PgP oraz po ich odstawieniu należy każdorazowo kontrolować minimalne stężenia ewerolimusu w pełnej krwi.
Imatynib	AUC ↑ 3,7-krotne C _{max} ↑ 2,2-krotnie	
Werapamil	AUC ↑ 3,5-krotne (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-krotne (zakres 1,3-3,8)	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie ewerolimusu i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub inhibitorów PgP, należy zachować ostrożność.
Cyklosporyna doustnie	AUC ↑ 2,7-krotne (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8-krotne (zakres 1,3-2,6)	Należy ściśle obserwować pacjenta pod względem działań niepożądanych i w razie konieczności dostosować dawkę ewerolimusu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	AUC ↑ 2,5-krotnie C _{max} ↑ 2,5-krotnie	
Flukonazol	Nie badano. Spodziewane jest	

Diltiazem, nikardypina	zwiększenie ekspozycji.	
Dronedaron	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie ekspozycji.	
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie ekspozycji.	
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie ekspozycji (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego przyjmowania.
Silne i umiarkowane induktory CYP3A4		
Ryfampicyna	AUC ↓ 63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓ 58% (zakres 10-70%)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Ryfabutyna	Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji.	
Karbamazepina	Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji.	
Fenytoina	Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji.	
Fenobarbital	Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji.	Podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 oraz po ich odstawieniu należy każdorazowo kontrolować minimalne stężenia ewerolimusu w pełnej krwi.
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji.	
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie ekspozycji.	Podczas leczenia ewerolimusem nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca.

Leki, których stężenie w osoczu może być zmienione przez ewerolimus

Oktreotydy

Jednoczesne podawanie ewerolimusu (10 mg na dobę) z oktreotydem w postaci depot powodowało 1,47-krotne zwiększenie C_{min} oktreotydu w stosunku średnich geometrycznych (ewerolimus/placebo).

Cyklosporyna

Ewerolimus wywierał nieznaczny wpływ kliniczny na farmakokinetykę cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących cyklosporynę w mikroemulsji.

Atorwastatyna (substrat CYP3A4) i prawastatyna (substrat PgP)

Podanie zdrowym osobom pojedynczej dawki ewerolimusu z atorwastatyną lub prawastatyną nie wpływało znacząco klinicznie na farmakokinetykę atorwastatyny, prawastatyny i ewerolimusu ani na całkowitą bioreaktywność reduktazy HMG-CoA w osoczu. Jednak wyników tych nie można ekstrapolować na inne inhibitory reduktazy HMG-CoA. Należy kontrolować, czy u pacjentów nie rozwija się rabdomioliza i czy nie występują inne działania niepożądane opisane w ChPL inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Doustne substraty CYP3A4A

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że zahamowanie aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6 przy stężeniach ogólnoustrojowych ewerolimusu uzyskanych po podaniu doustnych dawek 10 mg jest mało prawdopodobne. Nie można jednak wykluczyć zahamowania aktywności CYP3A4 i PgP w jelicie.

Badanie interakcji u zdrowych osób wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu (czułego znacznika dla substratu CYP3A4) i ewerolimusu spowodowało zwiększenie wartości C_{max} oraz AUC midazolamu odpowiednio o 25% i 30%. Działanie to jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem przez ewerolimus aktywności jelitowego CYP3A4. Dlatego ewerolimus może wpływać na biodostępność podawanych doustnie substratów CYP3A4. Nie należy jednak spodziewać się klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnie. Jeśli ewerolimus jest przyjmowany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane opisane w ChPL doustnie podawanych substratów CYP3A4.

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie i szczepienie w czasie leczenia produktem Aderolio może być mniej skuteczne. Należy unikać podawania żywych szczepionek.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym na zarodki i płody (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Aderolio nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że możliwe korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas przyjmowania produktu Aderolio i do 8 tygodni po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy ewerolimus przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że u szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity łatwo przenikały do mleka samic w okresie laktacji. Dlatego kobiety przyjmujące produkt Aderolio nie powinny karmić piersią.

Płodność

Istnieją doniesienia literaturowe o przypadkach odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.3). Nie wiadomo, czy ewerolimus może powodować niepłodność u pacjentów obu płci, jednak obserwowano niepłodność u mężczyzn i wtórny brak miesiączki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu ewerolimusu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość niżej wymienionych działań niepożądanych ustalono na podstawie analizy częstości zdarzeń zgłaszanych w ciągu 12 miesięcy u dorosłych biorców przeszczepów, uczestniczących w wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach oceniających ewerolimus w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny (CNI) i kortykosteroidami. Z wyjątkiem dwóch, we wszystkich badaniach (u pacjentów po przeszczepieniu nerki) występowały grupy otrzymujące standardowe leczenie CNI, bez ewerolimusu. Ewerolimus w połączeniu z cyklosporyną oceniano w pięciu badaniach u łącznie 2497 pacjentów po przeszczepieniu nerki (dwa z tych badań nie miały grupy kontrolnej nieotrzymującej ewerolimusu) oraz w trzech badaniach u 1531 pacjentów po przeszczepieniu serca (populacje ITT, patrz punkt 5.1).

Leczenie skojarzone ewerolimusem i takrolimusem oceniano w jednym badaniu z udziałem 719 pacjentów po przeszczepieniu wątroby (populacja ITT, patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: zakażenia, niedokrwistość, hiperlipidemia, wystąpienie cukrzycy po raz pierwszy, bezsenność, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, zaparcie, nudności, obrzęki obwodowe, zaburzenia gojenia (w tym wysięk opłucnowy i osierdziowy).

Występowanie działań niepożądanych może zależeć od schematu leczenia immunosupresyjnego (tzn. od stopnia i czasu trwania immunosupresji). W badaniach z zastosowaniem ewerolimusu w połączeniu z cyklosporyną zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących ewerolimus w połączeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Ogólna częstość działań niepożądanych była mniejsza po zastosowaniu zmniejszonej dawki cyklosporyny w mikroemulsji (patrz punkt 5.1).

Profil bezpieczeństwa ewerolimusu podawanego ze zmniejszoną dawką cyklosporyny był podobny do opisanego w 3 badaniach rejestracyjnych z zastosowaniem cyklosporyny w pełnej dawce, a wyjątek stanowiło rzadziej występujące zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz mniejsze średnie i mediana stężenia kreatyniny w surowicy niż w badaniach III fazy.

b) Tabela 4 zestawienie działań niepożądanych

Tabela 4 zawiera działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym ze stosowaniem ewerolimusu, obserwowane w badaniach klinicznych III fazy. Jeśli nie zaznaczono inaczej, zaburzenia te zidentyfikowano na podstawie zwiększonej częstości w badaniach III fazy porównujących pacjentów otrzymujących ewerolimus z pacjentami otrzymującymi standardową terapię niezawierającą ewerolimusu lub na podstawie takiej samej częstości w przypadku zdarzeń, które są znanymi działaniami niepożądanymi porównawczego leku (mykofenolanu sodu, MPA) w badaniach dotyczących przeszczepienia nerek i serca (patrz punkt 5.1). Poza przypadkami, gdzie zaznaczono inaczej, profil działań niepożądanych jest względnie zgodny we wszystkich wskazaniach transplantacyjnych. Działania niepożądane zestawiono zgodnie ze standardową klasyfikacją układów i narządów MedDRA:

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością, określoną następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4 Działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z ewerolimusem

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze), zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia płuc (w tym zapalenie płuc) ¹ , zakażenia układu moczowego ²
	Często	Posocznica, zakażenia ran
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Często	Guzy złośliwe lub nieokreślone, złośliwe i nieokreślone nowotwory skóry
	Niezbyt często	Chłoniaki/poprzeszczepowe zaburzenia limfoproliferacyjne (PTLD)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, niedokrwistość/erytopenia, małopłytkowość ¹
	Często	Pancytopenia, mikroangiopatie zakrzepowe (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa /zespół hemolityczno-mocznicowy)
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność gonad u mężczyzn (zmniejszenie stężenia testosteronu, zwiększenie stężenia FSH i LH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperlipidemia (cholesterol i triglicerydy), nowe przypadki cukrzycy ⁹ , hipokaliemia

Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsennaść, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często	Wysięk osierdziowy ³
	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył
	Często	Torbiel limfatyczna ⁴ , krwawienie z nosa, zakrzepica przeszczepu nerki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Wysięk opłucnowy ¹ , kaszel ¹ , duszność ¹
	Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc ⁵
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Zapalenie trzustki, zapalenie/owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niezakaźne zapalenie wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , trądzik, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz ² , martwica kanalików nerkowych ⁷
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i nadmierne krwawienie miesiączkowe)
	Niezbyt często	Torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki obwodowe, ból, zaburzenia gojenia, gorączka
	Często	Przepuklina pooperacyjna
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych ⁸

¹ często u pacjentów po przeszczepieniu nerki i wątroby

² często u pacjentów po przeszczepieniu serca i wątroby

³ po przeszczepieniu serca

⁴ po przeszczepieniu nerki i serca

⁵ częstość ILD w badaniach klinicznych określono w wyniku poszukiwania przypadków ILD wg metodyki SMQ. Uwzględniono także przypadki ILD wywołanej przez zdarzenia powiązane, np. przez zakażenia. Podana tu kategoria częstości została określona na podstawie medycznej oceny znanych przypadków.

⁶ przede wszystkim u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory ACE

⁷ po przeszczepieniu nerki

⁸ zwiększona aktywność γ -GT, AspAT, AlAT

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Niekliniczne badania toksykologiczne wykazały, że ewerolimus może zmniejszać spermatogenezę, dlatego podczas długotrwałego stosowania produktu Aderolio należy brać pod uwagę ryzyko niepłodności u mężczyzn. Istnieją doniesienia literaturowe o występowaniu odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których łącznie 3256 pacjentów otrzymujących ewerolimus w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi monitorowano przez co najmniej 1 rok, u 3,1% z nich rozwinęły się nowotwory złośliwe, z czego u 1,0% były to złośliwe nowotwory skóry, a u 0,60% chłoniak lub zaburzenie limfoproliferacyjne.

U pacjentów otrzymujących rapamycynę i jej pochodne, w tym ewerolimus, odnotowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym śródmiąższowego zapalenia płuc i (lub) zwłóknienia o etiologii

niezakaźnej, niektóre prowadzące do zgonu. Większość z nich ustępuje po przerwaniu podawania ewerolimusu i (lub) dodaniu glikokortykosteroidów. Jednak występowały również przypadki zakończone zgonem.

d) Działania niepożądane ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu ewerolimusu do obrotu
Następujące działania niepożądane z okresu po wprowadzeniu ewerolimusu do obrotu pochodzą ze spontanicznych doniesień i danych literaturowych. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o nieustalonej wielkości, niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie ich częstości i klasyfikuje się je jako działania występujące z „nieznaną częstością”. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 5 Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych i piśmiennictwa (częstość nieznana)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Niedobór żelaza
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, obrzęk limfatyczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Proteinoza pęcherzyków płucnych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Erytrodermia

Dzieci i młodzież

Informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży oparta jest na danych pochodzących z 36 miesięcy po przeszczepieniu nerki i z 24 miesięcy po przeszczepieniu wątroby u pacjentów tej grupy wiekowej (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach wykazano, że ewerolimus ma małą zdolność wywoływania ostrych reakcji toksycznych. U myszy i szczurów doustne pojedyncze dawki 2000 mg/kg mc. (dawka graniczna testu) nie powodowały zgonu ani ciężkiego działania toksycznego.

Doświadczenie dotyczące przedawkowania ewerolimusu u ludzi jest bardzo ograniczone. Opisano jeden przypadek omyłkowego przyjęcia 1,5 mg ewerolimusu przez 2-letnie dziecko, po którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Pacjentom po przeszczepieniu narządu podawano pojedyncze dawki do 25 mg, które były dobrze tolerowane.

W każdym przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne.
Kod ATC: L04AA18

Mechanizm działania

Ewerolimus, inhibitor sygnału proliferacji, zapobiega odrzucaniu przeszczepu w modelach przeszczepów allogenicznych u gryzoni i naczelnych, z wyjątkiem ludzi. Działanie immunosupresyjne ewerolimusu polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy, inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w warunkach prawidłowych prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G₁ cyklu komórkowego.

Na poziomie molekularnym ewerolimus tworzy kompleks z białkiem cytoplazmatycznym FKBP-12. W obecności ewerolimusu następuje zahamowanie fosforylacji kinazy p70 S6 stymulowanej przez czynnik wzrostu. Fosforylacja ta jest kontrolowana przez białko FRAP (nazwane także mTOR), co wskazuje, że kompleks ewerolimus-FKBP-12 wiąże się z FRAP i w ten sposób zaburza jego czynność. FRAP jest głównym białkiem regulatorowym w procesach metabolizmu komórek, ich wzrostu i proliferacji; a zaburzenie czynności FRAP tłumaczy zatrzymanie cyklu komórkowego spowodowane przez ewerolimus.

Ewerolimus ma więc inny mechanizm działania niż cyklosporyna. W badaniach nieklinicznych z przeszczepami allogenicznymi połączenie ewerolimusu i cyklosporyny było bardziej skuteczne niż zastosowanie każdej z tych substancji oddzielnie.

Działanie ewerolimusu nie ogranicza się do limfocytów T. Ma on ogólnie działanie hamujące na stymulowaną przez czynnik wzrostu proliferację komórek krwiotwórczych i niekrwiotwórczych, np. na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Proliferacja mięśni gładkich naczyń stymulowana przez czynnik wzrostu, wywołana przez uszkodzenie komórek śródbłonna i prowadząca do wytworzenia nowej błony wewnętrznej naczynia, odgrywa kluczową rolę w patogenezie przewlekłego odrzucania przeszczepu. Badania niekliniczne z zastosowaniem ewerolimusu wykazały zahamowanie powstawania nowej błony wewnętrznej naczynia u szczurów po allogenicznym przeszczepieniu aorty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszczepienie nerki

Ewerolimus w stałych dawkach 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę w połączeniu ze standardowymi dawkami cyklosporyny w mikroemulsji i kortykosteroidami oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy (B201 i B251) u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo*. Jako lek porównawczy zastosowano mykofenolan mofetylu (MMF) w dawce 1 g dwa razy na dobę. Na pierwszorzędowe złożone punkty końcowe składały się: niepowodzenie leczenia (ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji) po 6 miesiącach oraz utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji po 12 miesiącach. W badaniach tych ewerolimus nie był zasadniczo gorszy od MMF. Częstość ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji po 6 miesiącach w badaniu B201 wynosiła 21,6%, 18,2% i 23,5%, odpowiednio w grupach otrzymujących ewerolimus w dawce 1,5 mg na dobę, ewerolimus w dawce 3 mg na dobę i MMF. W badaniu B251 częstości te wyniosły, odpowiednio, 17,1%, 20,1% i 23,5%.

Zmniejszoną czynność przeszczepu allogenicznego ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących ewerolimus w połączeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji niż u pacjentów otrzymujących MMF. Wskazuje to, że ewerolimus zwiększa działanie nefrotoksyczne cyklosporyny. Analiza stężenia i farmakodynamiki leku wykazała, że zmniejszona ekspozycja na cyklosporynę nie zaburzała czynności nerek, a skuteczność była zachowana tak długo, jak minimalne stężenie ewerolimusu we krwi utrzymywało się powyżej 3 ng/ml. Potwierdziły to wyniki dwóch kolejnych badań III fazy (A2306 i A2307, z udziałem odpowiednio 237 i 256 pacjentów), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w dawce dobowej 1,5 mg i 3 mg (dawki początkowe, następne dawki ustalano na podstawie

docelowego stężenia minimalnego ≥ 3 ng/ml) w skojarzeniu ze zmniejszoną ekspozycją na cyklosporynę. W obu badaniach czynność nerek została zachowana bez zaburzenia skuteczności. Jednak w tych badaniach nie było grupy porównawczej, która nie otrzymywała ewerolimus. Zakończyło się wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie III fazy A2309, w którym 833 biorców przeszczepu nerki *de novo* przydzielono losowo do jednej z dwóch grup otrzymujących schematy leczenia obejmujące ewerolimus w różnych dawkach, w skojarzeniu z cyklosporyną w zmniejszonej dawce lub do grupy otrzymującej standardowy schemat leczenia mykofenolanem sodu (MPA) z cyklosporyną. Leczenie trwało 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci otrzymali terapię indukcyjną bazyliksymabem przed przeszczepieniem oraz w 4. dniu po przeszczepieniu. W razie konieczności po przeszczepieniu podawano steroidy.

Dawki początkowe w grupach otrzymujących ewerolimus wynosiły 1,5 mg/dobę i 3 mg/dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych, a następnie od dnia 5. były modyfikowane tak, by utrzymywać docelowe minimalne stężenia ewerolimusu we krwi w zakresie, odpowiednio, 3-8 ng/ml i 6-12 ng/ml. Dawka mykofenolanu sodu wynosiła 1,44 g na dobę. Dawki cyklosporyny dostosowywano w celu utrzymania docelowego minimalnego stężenia we krwi w zakresie przedstawionym w tabeli 6. Rzeczywiste stężenia ewerolimusu i cyklosporyny we krwi (C_0 i C_2) przedstawiono w tabeli 7.

Skuteczność leczenia ewerolimusem w większej dawce była taka sama, jak w mniejszej dawce, ale ogólne bezpieczeństwo stosowania większej dawki było mniejsze. Z tego względu nie zaleca się stosowania schematu z podawaniem większych dawek, a zalecane jest leczenie z zastosowaniem ewerolimusu w mniejszej dawce (patrz punkt 4.2).

Tabela 6 Badanie A2309: docelowe zakresy minimalnych stężeń cyklosporyny we krwi

Docelowa wartość C_0 cyklosporyny (ng/ml)	Miesiąc 1.	Miesiące 2.-3.	Miesiące 4.-5.	Miesiące 6.-12.
Grupy otrzymujące ewerolimus	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupa otrzymująca MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabela 7 Badanie A2309: oznaczone minimalne stężenia cyklosporyny i ewerolimusu we krwi

Minimalne stężenia (ng/ml)	Grupy otrzymujące ewerolimus (mała dawka cyklosporyny)				MPA (standardowa dawka cyklosporyny)	
	1,5 mg		3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Cyklosporyna	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
Dzień 7.	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Miesiąc 1.	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Miesiąc 3.	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Miesiąc 6.	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Miesiąc 9.	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Miesiąc 12.	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Ewerolimus	(Docelowe C_0 3-8 ng/ml)		(Docelowe C_0 6-12 ng/ml)		-	
Dzień 7.	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Miesiąc 1.	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Miesiąc 3.	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Miesiąc 6.	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Miesiąc 9.	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Miesiąc 12.	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Podane wartości to średnie ± OS, gdzie C_0 = minimalne stężenie, C_2 = stężenie po 2 godzinach od podania dawki leku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zbiorcza zmienna

niepowodzenia leczenia (ostre odrzucenie potwierdzone biopsją, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji). Wyniki przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8 Badanie A2309: złożone i pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności po 6 i 12 miesiącach (częstość w populacji ITT)

	Ewerolimus 1,5 mg N=277 % (n)		Ewerolimus 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 mies.	12 mies.	6 mies.	12 mies.	6 mies.	12 mies.
Złożony punkt końcowy (1° kryterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Różnica % (<i>ewerolimus</i> – <i>MPA</i>)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% CI	(-6,2; 6,9)	(-6,1; 8,3)	(-8,3; 4,4)	(-9,7; 4,3)	-	-
Pojedyncze punkty końcowe (2° kryteria)						
Leczone BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Utrata przeszczepu	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Zgon	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Utrata pacjenta dla dalszej obserwacji	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Złożone punkty końcowe (2° kryteria)						
Utrata przeszczepu /zgon	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Utrata przeszczepu /zgon /utrata pacjenta dla dalszej obserwacji	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

1° = pierwszorzędowe, 2° = drugorzędowe, CI = przedział ufności, margines „non-inferiority” wyniósł 10%.

Złożony punkt końcowy: leczone ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone w biopsji (ang. biopsy-proven acute rejection, BPAR), utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji.

Zmiany w czynności nerek na podstawie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) obliczanego według wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) przedstawiono w tabeli 9.

Podczas wyznaczonych wizyt oceniano białkomocz za pomocą analizy stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (patrz tabela 10). Wpływ stężenia leku przedstawiono na podstawie związku między białkomoczem a minimalnymi stężeniami ewerolimusu, zwłaszcza przy wartościach $C_{min} > 8$ ng/ml.

W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane częściej w grupie otrzymującej zalecany schemat leczenia obejmujący mniejszą dawkę ewerolimusu niż w grupie kontrolnej MPA. Zakażenia wirusowe notowano rzadziej u pacjentów otrzymujących ewerolimus, co wynikało głównie z mniejszej częstości zgłaszanych zakażeń CMV (0,7% vs. 5,95%) i zakażenia BK (1,5% vs. 4,8%).

Tabela 9 Badanie A2309: czynność nerek (GFR wg wzoru MDRD) po 12 miesiącach (populacja ITT)

	Ewerolimus 1,5 mg N=277	Ewerolimus 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
Średni GFR (ml/min/1,73 m ²) w ciągu 12 miesięcy	54,6	51,3	52,2
Różnica w średniej (ewerolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7; 6,4)	(-5,0; 3,2)	-

-
Sposób uzupełniania braku danych dla GFR z 12 miesięcy: utrata przeszczepu = 0, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji czynności nerek = LOCF1 (ekstrapolacja ostatniej obserwacji 1: moment zakończenia leczenia [do 12. miesiąca]).

Tabela 10 Badanie A2309: stosunek stężeń białka i kreatyniny w moczu

Klasyfikacja białkomoczu (mg/mmol)					
	Leczenie	norma % (n) (<3,39)	łagodny % (n) (3,39-<33,9)	subnerczycowy % (n) (33,9 - <339)	nerczycowy % (n) (>339)
Miesiąc 12. (TED)	Ewerolimus 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Ewerolimus 3,0 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Punkt końcowy leczenia (wartość z miesiąca 12. lub ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

Przeszczepienie serca

W badaniu III fazy dotyczącym przeszczepienia serca (B253) ewerolimus w dawkach 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę w połączeniu ze standardowymi dawkami cyklosporyny w mikroemulsji i kortykosteroidami porównywano z azatiopryną (AZA) w dawce 1-3 mg/kg mc./dobę. Na pierwszorzędowy punkt końcowy składały się: częstość ostrego odrzucania przeszczepu stopnia $\geq 3A$ wg ISHLT (The International Society for Heart & Lung Transplantation), ostrego odrzucania przeszczepu związanego z pogorszeniem parametrów hemodynamicznych, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji po 6., 12. i 24. miesiącach. Wykazano przewagę ewerolimusu w obu dawkach nad AZA w 6., 12. i 24. miesiącu badania. Częstość ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji stopnia $\geq 3A$ wg ISHLT w 6. miesiącu wynosiła 27,8% u pacjentów otrzymujących 1,5 mg na dobę, 19% u pacjentów otrzymujących 3 mg na dobę i 41,6% w grupie AZA ($p=0,003$ dla dawki 1,5 mg w porównaniu z grupą kontrolną, $<0,001$ dla dawki 3 mg w porównaniu z grupą kontrolną).

Wyniki wewnątrznaczyniowej ultrasonografii naczyń wieńcowych wykonanej w podgrupie uczestników badania wskazały na statystycznie znacząco większą skuteczność obu dawek ewerolimusu niż AZA w zapobieganiu waskulopatii przeszczepu allogenicznego (zdefiniowanej jako zwiększenie maksymalnej grubości błony wewnętrznej naczynia od wartości wyjściowych $\geq 0,5$ mm w co najmniej jednym obrazie sekwencji zdjęć), ważnego czynnika ryzyka odległej utraty przeszczepu.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących ewerolimus w skojarzeniu z pełną dawką cyklosporyny w mikroemulsji niż u pacjentów otrzymujących AZA. Wyniki te wskazały, że ewerolimus nasila nefrotoksyczne działanie cyklosporyny.

A2411 było randomizowanym, 12 miesięcznym otwartym badaniem porównującym ewerolimus w skojarzeniu ze zmniejszonymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami z mykofenolanem mofetylu (MMF) i standardowymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami u pacjentów po przeszczepieniu serca *de novo*. Podawanie ewerolimusu rozpoczynano od dawki 1,5 mg na dobę i tę dawkę dostosowywano w celu utrzymania docelowego minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi w zakresie 3-8 ng/ml. Początkowa dawka MMF wynosiła 1500 mg dwa razy na dobę, a dawkę cyklosporyny w postaci mikroemulsji dostosowywano w celu uzyskania następujących docelowych stężeń minimalnych (ng/ml):

Tabela 11 Docelowe stężenia minimalne w poszczególnych miesiącach

Docelowe stężenie cyklosporyny C ₀	Mies. 1.	Mies. 2.	Mies. 3.-4.	Mies. 5.-6.	Mies. 7.-12.
---	----------	----------	-------------	-------------	--------------

Grupa otrzymująca ewerolimus	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupa MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Rzeczywiste oznaczone stężenia we krwi przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12 Badanie A2411: podsumowanie danych statystycznych dla minimalnych stężeń cyklosporyny (CsA) we krwi* (średnia ± OS)

	Grupa otrzymująca ewerolimus (N=91)	Grupa MMF (N=83)
Wizyta	C₀	C₀
Dzień 4.	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Miesiąc 1.	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Miesiąc 3.	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Miesiąc 6.	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Miesiąc 9.	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Miesiąc 12.	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

* minimalne stężenia w pełnej krwi (C₀)

Zmiany czynności nerek przedstawia tabela 13, a wyniki dotyczące skuteczności tabela 14.

Tabela 13 Badanie A2411: zmiany klirensu kreatyniny w trakcie badania (pacjenci, u których porównano dwie wartości)

		Szacunkowy klirens kreatyniny (wzór Cockrofta- Gaulta)* ml/min		
		Wartość wyjściowa średnia (± OS)	Wartość w punkcie czasowym średnia (±OS)	Różnica między grupami średnia (95% CI)
Miesiąc 1.	Ewerolimus (n=87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3
	MMF (n=78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	(-18,1; 3,4)
Miesiąc 6.	Ewerolimus (n=83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0
	MMF (n=72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	(-13,6; 2,9)
Miesiąc 12.	Ewerolimus (n=71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8
	MMF (n=71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	(-11,2; 7,5)

* w tym pacjenci z wartościami wyjściowymi i wartościami podczas wizyt

Tabela 14 Badanie A2411: częstość zdarzeń dotyczących skuteczności (częstość w populacji ITT)

Punkt końcowy dotyczący skuteczności	Ewerolimus n=92	MMF n=84	Różnica w częstości zdarzeń średnia (95% CI)
Po 6 miesiącach			
Ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji stopnia ≥3A wg ISHLT	18 (19,6%)	23 (27,4%)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Złożony parametr	26 (28,3%)	31 (36,9%)	-8,6 (-22,5; 5,2)

niewprowadzenia leczenia*			
Po 12 miesiącach			
Ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone w biopsji stopnia $\geq 3A$ wg ISHLT	21 (22,8%)	25 (29,8%)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Złożony parametr niewprowadzenia leczenia*	30 (32,6%)	35 (41,7%)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Zgon lub utrata przeszczepu /ponowny przeszczep	10 (10,9%)	10 (11,9%)	-

* Złożony parametr niewprowadzenia leczenia: którakolwiek z następujących sytuacji – ostre odrzucanie stopnia $\geq 3A$, ostre odrzucanie z zaburzeniem hemodynamiki, utrata przeszczepu, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji.

A2310 to wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy porównujące dwa schematy leczenia z zastosowaniem ewerolimusu i zmniejszonych dawek cyklosporyny oraz standardowego schematu leczenia mykofenolanem mofetylu (MMF) z cyklosporyną przez 24 miesiące. Stosowanie terapii indukcyjnej zależało od danego ośrodka (brak indukcji bądź indukcja bazyliksymabem lub tymoglobuliną). Wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy.

Dawki początkowe w grupach otrzymujących ewerolimus wynosiły 1,5 mg na dobę i 3 mg na dobę. Dawki te dostosowywano w celu uzyskania docelowego minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi odpowiednio 3-8 ng/ml i 6-12 ng/ml. Dawka MMF wynosiła 3 g na dobę. Dawkowanie cyklosporyny ustalano tak, aby uzyskać takie same docelowe minimalne stężenia we krwi, jak w badaniu A2411. Stężenia ewerolimusu i cyklosporyny we krwi przedstawiono w tabeli 15.

Rekrutację do eksperymentalnego ramienia badania z zastosowaniem większej dawki ewerolimusu przedwcześnie przerwano z powodu zwiększonej częstości zgonów w tej grupie w wyniku zakażeń i zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, które występowały w ciągu 90 dni po randomizacji.

Tabela 15 Badanie A2310: oznaczone minimalne stężenia cyklosporyny (CsA) i ewerolimusu we krwi

Czas wizyty	Ewerolimus 1,5 mg ze zmniejszoną dawką CsA N=279		MMF 3 g ze standardową dawką CsA N=268
	ewerolimus (C ₀ ng/ml)	cyklosporyna (C ₀ ng/ml)	
Dzień 4.	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Miesiąc 1.	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Miesiąc 3.	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Miesiąc 6.	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Miesiąc 9.	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Miesiąc 12.	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Wartości to średnie (OS) oznaczonych stężeń minimalnych (C₀).

Wyniki dotyczące skuteczności po 12 miesiącach przedstawia tabela 16.

Tabela 16 Badanie A2310: odsetek pacjentów, u których osiągnięto poszczególne punkty końcowe w poszczególnych grupach (populacja ITT – analiza po 12 miesiącach)

	Ewerolimus 1,5 mg N=279	MMF N=271
Punkty końcowe oceny skuteczności	n (%)	n (%)
Pierwszorzędowy: złożony parametr niewprowadzenia leczenia	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR związane z HDC	11 (3,9)	7 (2,6)

- BPAR stopnia $\geq 3A$ wg ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- Zgon	22 (7,8)	13 (4,8)
- Utrata przeszczepu / ponowny przeszczep	4 (1,4)	5 (1,8)
- Utrata pacjenta dla dalszej obserwacji	9 (3,2)	10 (3,7)

Złożony parametr niepowodzenia leczenia: ostre odrzucenie potwierdzone w biopsji (BPAR) stopnia $\geq 3A$ wg ISHLT, ostre odrzucanie (AR) z upośledzeniem hemodynamiki (HDC), utrata przeszczepu/ponowny przeszczep, zgon lub utrata pacjenta dla dalszej obserwacji

Większy wskaźnik śmiertelności w ramieniu ewerolimusu w porównaniu z ramieniem MMF wynikał głównie ze zwiększonej częstości zgonów w wyniku zakażeń występujących w pierwszych trzech miesiącach wśród leczonych ewerolimusem pacjentów otrzymujących indukcję tymoglobuliną. Różnice w liczbie zgonów w podgrupie pacjentów otrzymujących tymoglobulinę były szczególnie widoczne wśród pacjentów hospitalizowanych przed transplantacją i u osób z urządzeniami wspomagającymi lewą komorę (patrz punkt 4.4).

W 12. miesiącu wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) obliczany wzorem MDRD i oceniający czynność nerek w przebiegu badania A2310, był mniejszy o 5,5 ml/min/1,73 m² (97,5% CI -10,9, -0,2) u pacjentów otrzymujących ewerolimus w dawce 1,5 mg.

Taką różnicę obserwowano głównie w ośrodkach, gdzie średnie stężenia cyklosporyny były podobne przez cały okres trwania badania u pacjentów otrzymujących ewerolimus i u pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej. Wynik ten podkreśla znaczenie zmniejszenia stężenia cyklosporyny stosowanej w połączeniu z ewerolimusem, jak pokazano w tabeli 17 (patrz także punkt 4.2):

Tabela 17 Docelowe minimalne stężenia cyklosporyny w poszczególnych miesiącach

Docelowe stężenie cyklosporyny C ₀	Mies. 1.	Mies. 2.	Mies. 3.-4.	Mies. 5.-6.	Mies. 7.-12.
Grupa ewerolimusu	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupa MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Ponadto stwierdzona różnica wynikała głównie z różnicy w pierwszych trzech miesiącach po przeszczepieniu, gdy pacjenci są nadal niestabilni hemodynamicznie, co utrudnia analizę czynności nerek. Następujące potem zmniejszenie średniej wartości GFR w czasie od 1. do 12. miesiąca było znacząco mniejsze w grupie otrzymującej ewerolimus niż w grupie kontrolnej (-6,4 vs. -13,7 ml/min, p=0,002).

Białkomocz wyrażony jako stosunek stężenia białka w moczu do stężenia kreatyniny w pojedynczej próbce moczu wykazywał tendencję do większych wartości u pacjentów otrzymujących ewerolimus. Wartości subnercycowe obserwowano u 22% pacjentów otrzymujących ewerolimus w porównaniu z 8,6% u pacjentów otrzymujących MMF. Zgłoszono również wartości nercycowe u 2 pacjentów (0,8%) w każdej z grup leczenia (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących 1,5 mg ewerolimusu w badaniu A2310 są zgodne z działaniami przedstawionymi w tabeli 4. U pacjentów otrzymujących ewerolimus rzadziej zgłaszano zakażenia wirusowe, co wynikało głównie z mniejszej częstości zgłaszanych przypadków zakażenia CMV w porównaniu z pacjentami otrzymującymi MMF (7,2% vs. 19,4%).

Przeszczepienie wątroby

W badaniu III fazy u dorosłych po przeszczepieniu wątroby (H2304) stosowano ewerolimus w dawce 1,0 mg dwa razy na dobę przy zmniejszonej ekspozycji na takrolimus (podawanie ewerolimusu rozpoczęto po 4 tygodniach od transplantacji), a następnie oceniano wynik tego leczenia w porównaniu z takrolimusem w standardowej ekspozycji. Dawkę ewerolimusu dostosowywano w celu utrzymania docelowych minimalnych stężeń we krwi w przedziale 3-8 ng/ml w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus ze zmniejszoną dawką takrolimusu. Dawki takrolimusu były następnie dostosowywane tak, aby u pacjentów otrzymujących ewerolimus ze zmniejszoną dawką

takrolimusu docelowe stężenia minimalne mieściły się w przedziale 3-5 ng/ml przez 12 miesięcy.

Odsetek pacjentów rasy czarnej uczestniczących w badaniu H2304 wynosił tylko 2,6%, dlatego badanie to dostarcza jedynie ograniczonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ogólnie, według analizy danych z 12 miesięcy częstość występowania złożonego punktu końcowego (leczone BPAR, utrata przeszczepu lub zgon) była mniejsza w grupie otrzymującej ewerolimus przy zmniejszonej ekspozycji na takrolimus (6,7%) niż w grupie kontrolnej otrzymującej takrolimus (9,7%). Analogiczne wyniki obserwowano po 24 miesiącach (patrz tabela 18).

W tabeli 19 przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego.

Tabela 18 Badanie H2304: porównanie grup leczenia w odniesieniu do częstości wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności w analizie Kaplana-Meiera (KM) (populacja ITT – analiza 12- i 24-miesięczna)

Statystyka	Ewerolimus/zmniejszona ekspozycja na takrolimus N=245		Grupa kontrolna takrolimus N=243	
	12 mies.	24 mies.	12 mies.	24 mies.
Liczba niepowodzeń w zakresie złożonego punktu końcowego niepowodzenia leczenia (tBPAR, utrata przeszczepu lub zgon) od randomizacji do miesiąca 24/12	16	24	23	29
Szacunkowa częstość niepowodzeń w zakresie złożonego punktu końcowego w analizie KM (tBPAR, utrata przeszczepu lub zgon) w miesiącu 24/12	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Różnica w wartościach szacunkowych wg KM (w porównaniu z grupą kontrolną)	-3,0%	2,2%		
97,5% CI dla różnicy	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%; 4,4%)		
Wartość p testu Z (ewerolimus+zmniejszona ekspozycja na takrolimus – grupa kontrolna = 0) (Test braku różnic)	0,230	0,452		
Wartość p* testu Z (ewerolimus+zmniejszona ekspozycja na TAC – grupa kontrolna ≥0,12) (Test braku niższości, „non-inferiority”)	<0,001	<0,001		

*tBPAR = leczone ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją

Tabela 19 Badanie H2304: porównanie grup leczenia w odniesieniu do częstości wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (populacja ITT – analiza 12- i 24-miesięczna)

Punkty końcowe skuteczności	Ewerolimus/zmniejszona ekspozycja na takrolimus n=245 n (%)	Grupa kontrolna takrolimus n=243 n (%)	Różnica ryzyka (95% CI)	Wartość p*
Utrata przeszczepu				
12 miesięcy	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 miesiące	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2; 4,7)	0,661
Zgon				

12 miesięcy	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 miesiące	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR ¹				
12 miesięcy	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 miesiące	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5; -0,9)	0,010
tBPAR ²				
12 miesięcy	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 miesiące	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9% (-7,9; 2,2)	0,203

¹ BPAR = ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją;

² tBPAR = leczone ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją.

* wszystkie wartości p zostały obliczone dla testu dwustronnego i porównane z poziomem istotności 0,05.

Porównanie grup leczenia w odniesieniu do zmiany w eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] od randomizacji (dzień 30.) do miesiąca 12. i 24. wykazało lepszą czynność nerek u pacjentów otrzymujących ewerolimus ze zmniejszoną ekspozycją na takrolimus (patrz tabela 20).

Tabela 20 Badanie H2304: porównanie grup leczenia w odniesieniu do eGFR (MDRD 4) w miesiącu 12. (populacja ITT – analiza 12- i 24-miesięczna)

Różnica w porównaniu z grupą kontrolną						
Leczenie	N	Średnia LS (SE)	Średnia LSM (SE)	97,5% CI	Wartość p (1)	Wartość p (2)
Ewerolimus+zmniejszona ekspozycja na takrolimus						
12 miesięcy	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	<0,001	<0,001
24 miesiące	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	<0,0001	0,0018
Takrolimus - grupa kontrolna						
12 miesięcy	243	-10,73 (1,54)				
24 miesiące	243	-14,60 (1,54)				

Średnie najmniejszych kwadratów, 97,5% przedziały ufności oraz wartości p zostały obliczone na podstawie modelu ANCOVA z leczeniem i statusem HCV jako czynnikami oraz wyjściową wartością eGFR jako współzmienną.

Wartość p (1): test braku niższości („*non-inferiority*”) z marginesem braku niższości = -6 ml/min/1,73 m², przy jednostronnym poziomie 0,0125.

Wartość p (2): test przewagi („*superiority*”) przy dwustronnych poziomach istotności 0,025.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Aderolio nie należy stosować u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań w grupie dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.2).

Ewerolimus był oceniany w trwającym 12 miesięcy badaniu z udziałem dzieci i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 roku do 18 lat; n=106), z dalszą obserwacją trwającą 24 miesiące. W tym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu w dwóch grupach równoległych (1:1) oceniano stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z takrolimusem w zmniejszonej dawce i odstawieniem glikokortykosteroidów po 6 miesiącach od transplantacji w porównaniu ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu z takrolimusem w standardowych dawkach. Po 12 miesiącach skuteczność ewerolimusu z takrolimusem w zmniejszonej dawce i z odstawieniem glikokortykosteroidów była porównywalna ze skutecznością mykofenolanu mofetylu ze standardowymi dawkami takrolimusu [9,6% (5/52) vs. 5,6% (3/54)] w odniesieniu do pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci niepowodzenia leczenia (ang. composite efficacy failure, CEF), definiowanego jako BPAR, utrata przeszczepu i zgon. W każdym z przypadków wystąpił BPAR; nie odnotowano przypadków utraty przeszczepu ani zgonu. Po 36 miesiącach dalszej obserwacji, punkt końcowy w postaci CEF był podobny w obydwu grupach, a leczony BPAR wystąpił u 5 pacjentów z każdej grupy. Utratę przeszczepu zgłoszono u jednego

pacjenta (2,1%) w grupie otrzymującej ewerolimus z takrolimusem w zmniejszonej dawce i u dwóch pacjentów (3,8%) w grupie otrzymującej mykofenolan mofetylu z takrolimusem w standardowych dawkach. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu podczas badania.

Ekstrapolacja danych dotyczących przeszczepienia nerki u dorosłych otrzymujących ewerolimus na dane dotyczące dzieci i młodzieży i dane z piśmiennictwa wykazała, że wartość złożonego punktu końcowego oceny skuteczności była mniejsza niż obserwowana u dorosłych. Wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), jako miernika czynności nerek, były porównywalne w obydwu grupach badanych,

Łącznie 35% (18 z 52) pacjentów z grupy ewerolimusu i 17% (9 z 54) pacjentów z grupy kontrolnej wyłączono z ocenianego leczenia z powodu działań niepożądanych i (lub) zakażeń. Większość działań niepożądanych i (lub) zakażeń prowadzących do przedwczesnego odstawienia badanego leku dotyczyła pojedynczych przypadków i nie została zgłoszona u więcej niż 1 pacjenta. W grupie otrzymującej ewerolimus z takrolimusem w zmniejszonej dawce zaobserwowano poprzeczepową chorobę limfoproliferacyjną (PTLD) u dwóch pacjentów i raka wątrobowokomórkowego u jednego pacjenta.

U pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu wątroby (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat; n=56), którzy otrzymali allogeniczny przeszczep wątroby pełnej wielkości lub technicznie zmodyfikowany allogeniczny przeszczep wątroby od zmarłego lub żyjącego dawcy, stosowanie ewerolimusu ze zmniejszoną dawką takrolimusu lub z cyklosporyną oceniano w trwającym 24 miesiące, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu. Niepowodzenie leczenia definiowano jako złożony punkt końcowy (tBPAR, utrata przeszczepu lub zgon po 12 miesiącach). U 2 z 56 pacjentów wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy lub którakolwiek z jego składowych. W ciągu 24 miesięcy leczenia nie wystąpiły zgony ani utrata przeszczepu. Zwiększenie średniej szacowanej wartości eGFR od randomizacji do 12 miesięcy, będące miernikiem poprawy czynności nerek, wyniosło 6,3 ml/min/1,73 m². Poprawę czynności nerek obserwowano także po 24 miesiącach ze zwiększeniem średniej wartości eGFR o 4,5ml/min/1,73 m² od wartości wyjściowej.

U dzieci i młodzieży po przeszczepieniu wątroby nie odnotowano niekorzystnego wpływu ewerolimusu na wzrastanie lub dojrzewanie płciowe. Zidentyfikowano jednak trzy główne kwestie dotyczące bezpieczeństwa na podstawie analizy bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu wątroby w porównaniu z pacjentami dorosłymi i danymi z piśmiennictwa: duży wskaźnik przedwczesnego odstawienia badanego leku, ciężkie zakażenia prowadzące do hospitalizacji i PTLD. W porównaniu z osobami dorosłymi i z danymi z piśmiennictwa częstość PTLD była większa w grupie wiekowej od 2 do <18 lat, a zwłaszcza u dzieci poniżej 2. roku życia bez zakażenia EBV. Dotyczące bezpieczeństwa dane wyrażające stosunek korzyści do ryzyka nie uzasadniają zaleceń dotyczących stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym maksymalne stężenia ewerolimusu występują po 1 do 2 godzin od podania. U biorców przeszczepów stężenia ewerolimusu we krwi są proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 0,25 do 15 mg. Względna biodostępność ewerolimusu zawartego w tabletkach do sporządzania zawiesiny w porównaniu z tabletkami wynosi 0,90 (90% CI 0,76-1,07) na podstawie stosunku AUC tych postaci farmaceutycznych.

Wpływ pokarmu

Przyjęcie tabletek z bogatotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} i AUC ewerolimusu odpowiednio o 60% i 16%. W celu zminimalizowania tych różnic produkt leczniczy Aderolio należy przyjmować konsekwentnie albo z posiłkiem, albo bez jedzenia.

Dystrybucja

Stosunek dystrybucji pełna krew/osocze dla ewerolimusu zależy od stężenia i w zakresie od 5 do 5000 ng/ml ma wartość od 17% do 73%. U zdrowych osób i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ewerolimus wiąże się z białkami osocza w około 74%. Objętość dystrybucji związana z fazą końcową (V_z/F) u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących

leczenie podtrzymujące wynosi 342 ± 107 l.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem dla CYP3A4 i glikoproteiny P. Po podaniu doustnym jest on głównym składnikiem krążącym we krwi człowieka. W ludzkiej krwi wykryto sześć głównych metabolitów ewerolimusu, w tym trzy metabolity utworzone w wyniku wprowadzenia do cząsteczki jednej grupy hydroksylowej, dwa produkty hydrolizy o otwartym pierścieniu oraz związek powstały ze sprzężenia ewerolimusu z fosfatydylocholiną. Metabolity te zidentyfikowano również u zwierząt poddanych badaniom toksyczności i wykazywały one 100-krotnie mniejszą aktywność niż sam ewerolimus. Dlatego uważa się, że substancja macierzysta ma główny udział w ogólnej aktywności farmakologicznej ewerolimusu.

Wydalenie

Po podaniu pojedynczej dawki ewerolimusu znakowanego radioaktywnie pacjentom po przeszczepieniu otrzymującym cyklosporynę, większość (80%) radioaktywności stwierdzano w kale, a tylko niewielka ilość (5%) wydalana była w moczu. Związku macierzystego nie stwierdzono ani w moczu, ani w kale.

Farmakokinetyka w stanie stacjonarym

Farmakokinetyka ewerolimusu była porównywalna u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących ewerolimus dwa razy na dobę jednocześnie z cyklosporyną w mikroemulsji. Stan stacjonarny osiągnięty jest przed 4. dniem leczenia z kumulacją leku we krwi w stężeniach 2-3-krotnie większych od ekspozycji uzyskanej po podaniu pierwszej dawki. Wartość t_{max} wynosi 1 do 2 godzin po podaniu dawki leku. Po zastosowaniu dawki 0,75 dwa razy na dobę i 1,5 mg dwa razy na dobę średnia wartość C_{max} wynosi, odpowiednio, $11,1 \pm 4,6$ i $20,3 \pm 8,0$ ng/ml, średnia wartość AUC 75 ± 31 i 131 ± 59 ng·h/ml, a średnia wartość C_{min} (minimalne e stężenie przed podaniem kolejnej dawki) $4,1 \pm 2,1$ i $7,1 \pm 4,6$ ng/ml. Ekspozycja na ewerolimus pozostaje stała w pierwszym roku po przeszczepieniu. Wartość C_{min} w znacznym stopniu koreluje z AUC (współczynnik korelacji od 0,86 do 0,94). Wyniki populacyjnej analizy farmakokinetyki ewerolimusu wykazały, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosi 8,8 l/h (27% zmienność międzyosobnicza), a objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym (Vc/F) wynosi 110 l (36% zmienność międzyosobnicza). Zmienność resztkowa stężenia ewerolimusu we krwi wynosi 31%, a okres półtrwania w fazie eliminacji 28 ± 7 h.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby średnia wartość AUC u 6 pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) była 1,6-krotnie większa, w dwóch niezależnie badanych grupach obejmujących 8 i 9 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) była odpowiednio 2,1- i 3,3-krotnie większa, a u 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa c w skali Childa-Pugha) była większa 3,6-krotnie większa. Średni okres półtrwania u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wynosił, odpowiednio, 52, 59 i 78 godzin. Wydłużony okres półtrwania opóźnia czas do osiągnięcia stężeń ewerolimusu w stanie stacjonarym.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności przeszczepionej nerki (Cl_{kr} w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na farmakokinetykę ewerolimusu.

Dzieci i młodzież

U 14 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 16 lat) po przeszczepieniu nerki *de novo* stosowano ewerolimus w tabletkach do sporządzania zawiesiny w dawce początkowej $0,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. (maksymalnie 1,5 mg) podawanej dwa razy na dobę jednocześnie z cyklosporyną w mikroemulsji. Dawkę dostosowywano następnie indywidualnie w zależności od wyników kontroli stężeń terapeutycznych leku w celu utrzymania minimalnych stężeń ewerolimusu ≥ 3 ng/ml przed podaniem kolejnej dawki. W stanie stacjonarym minimalne stężenie ewerolimusu wyniosło $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, wartość C_{max} wyniosła $18,2 \pm 5,5$ ng/ml, a wartość AUC 118 ± 28 ng·h/ml, co jest porównywalne

z wartościami u osób dorosłych otrzymujących ewerolimus, u których starano się utrzymać podobne stężenia minimalne przed podaniem dawki leku. U dzieci i młodzieży wartości CL/F w stanie stacjonarnym wyniosły $7,1 \pm 1,7$ l/h/m², a okres półtrwania w fazie eliminacji 30 ± 11 h.

Pacjenci w podeszłym wieku

U badanych dorosłych (w wieku od 16 do 70 lat) odnotowano ograniczone zmniejszenie klirensu ewerolimusu po podaniu doustnym o 0,33% na rok. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne.

Grupy etniczne

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że klirens ewerolimusu po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u biorców przeszczepu rasy czarnej. Patrz punkt 4.2.

Związek między ekspozycją na lek a odpowiedzią na leczenie

Średnie minimalne stężenie ewerolimusu w ciągu 6 miesięcy po przeszczepieniu miało związek z częstością ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji oraz z częstością małopłytkowości u pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca (patrz tabela 21). U pacjentów po przeszczepieniu wątroby związek między średnim minimalnym stężeniem ewerolimusu a częstością ostrego potwierdzonego biopsją odrzucenia przeszczepu jest słabiej określony. Nie obserwowano korelacji między większą ekspozycją na ewerolimus a takimi działaniami niepożądanymi, jak małopłytkowość (patrz tabela 21).

Tabela 21 Związek między ekspozycją na ewerolimus a odpowiedzią na leczenie nim u biorców przeszczepów

Przeszczepienie nerki					
Minimalne stężenie (ng/ml)	≤3,4	3,5-4, 5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Brak odrzucenia	68%	81%	86%	81%	91%
Małopłytkowość (<100 x 10 ⁹ /l)	10%	9%	7%	14%	17%
Przeszczepienie serca					
Minimalne stężenie (ng/ml)	≤3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Brak odrzucenia	65%	69%	80 %	85%	85%
Małopłytkowość (<75 x 10 ⁹ /l)	5%	5%	6%	8%	9%
Przeszczepienie wątroby					
Minimalne stężenie (ng/ml)	≤3	3-8		≥8	
Brak leczonego BPAR	88%	98%		92%	
Małopłytkowość (≤75×10 ⁹ /l)	35%	13%		18%	

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusu oceniano u myszy, szczurów, świni miniaturowych, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi był żeński i męski układ rozrodczy (zwyrodnienie kanalików plemnikotwórczych, zmniejszona zawartość nasienia w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków zwierząt oraz (tylko u szczurów) płuca (zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki). Odnotowano niewielkie zmiany w nerkach u szczurów (nasilenie związanego z wiekiem spichrzania lipofuscyn w nabłonku kanalików nerkowych) i myszy (nasilenie współistniejących zmian chorobowych). Nie stwierdzono zmian wskazujących na toksyczne działanie ewerolimusu na nerki małp i świń miniaturowych.

Okazało się, że podawanie ewerolimusu nasila samoistnie występujące choroby towarzyszące (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie wirusem Coxsackie w osoczu i sercu u małp, zakażenia ziarniakami przewodu pokarmowego świń miniaturowych, zmiany skórne u myszy i małp). Obserwowano to zazwyczaj przy ekspozycji ogólnoustrojowej na ewerolimus zapewniającej stężenia terapeutyczne lub większe, z wyjątkiem zmian u szczurów, które występowały przy ekspozycji mniejszej niż terapeutyczna ze względu na dużą dystrybucję do tkanek.

Cyklosporyna podawana z ewerolimusem powodowała zwiększenie ekspozycji na ewerolimus i zwiększenie jego toksyczności. Nie stwierdzono nowych narządów docelowych u szczurów. U małp

występowały krwotoki i zapalenie tętnic w kilku narządach.

W badaniu wpływu ewerolimusu na płodność dawki 0,5 mg/kg mc. i większe powodowały u samców szczura zmiany morfologii jąder, a dawka 5 mg/kg mc. (będąca w zakresie terapeutycznym) powodowała zmniejszenie ruchliwości nasienia, liczby plemników i stężenia testosteronu we krwi, zmniejszając w ten sposób płodność. Wykazano, że zmiany te są odwracalne. Ewerolimus nie wpływał na płodność samic, ale przenika przez barierę łożyska i uszkadza płód. U szczurów ewerolimus wykazywał szkodliwe działanie na zarodek i (lub) płód przy układowej ekspozycji poniżej wartości terapeutycznych, co objawiało się śmiertelnością i zmniejszoną masą ciała płodów. Podanie dawek 0,3 i 0,9 mg/kg mc. powodowało zwiększenie częstości zmian w obrębie kośćca i wad rozwojowych (np. rozszczep mostka). U królików działanie embriotoksyczne prowadziło do zwiększenia późnych resorpcji.

Odpowiednie punkty końcowe w badaniach genotoksyczności nie wskazały na klastogenne lub mutagenne działanie ewerolimusu. Skutki podawania ewerolimusu przez okres do 2 lat nie wskazują na potencjał rakotwórczy u myszy i szczurów otrzymujących nawet największe dawki ewerolimusu, odpowiednio 8,6- oraz 0,3-krotnie większe od szacowanej ekspozycji podczas leczenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen (E 321)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (typ 2910)
Krospowidon (typ A)
Laktoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają 50, 60, 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aderolio, 0,25 mg	Pozwolenie nr 25111
Aderolio, 0,5 mg	Pozwolenie nr 25112
Aderolio, 0,75 mg	Pozwolenie nr 25113
Aderolio, 1,0 mg	Pozwolenie nr 25114

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.02.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.07.2022 r.