

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aderolio 0,25 mg tabletit

Aderolio 0,5 mg tabletit

Aderolio 0,75 mg tabletit

Aderolio 1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Aderolio 0,25 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg everolimuusia.

Aderolio 0,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg everolimuusia.

Aderolio 0,75 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,75 mg everolimuusia.

Aderolio 1 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 1,0 mg everolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Aderolio 0,25 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 53 mg laktoosia.

Aderolio 0,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 79 mg laktoosia.

Aderolio 0,75 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 118 mg laktoosia.

Aderolio 1 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 157 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit ovat valkoisia tai kellertäviä, marmorikuvioisia, pyöreitä, litteitä ja viistoreunaisia.

Aderolio 0,25 mg tabletit (halkaisija 6 mm): toisella puolella merkintä "C" ja toisella "NVR"

Aderolio 0,5 mg tabletit (halkaisija 7 mm): toisella puolella merkintä "CH" ja toisella "NVR"

Aderolio 0,75 mg tabletit (halkaisija 8,5 mm): toisella puolella merkintä "CL" ja toisella "NVR"

Aderolio 1 mg tabletit (halkaisija 9 mm): toisella puolella merkintä "CU" ja toisella "NVR"

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaisen- ja sydämensiirto

Aderolio on tarkoitettu hylkimisen ehkäisyyn allogeenisen munuais- tai sydänsiirteen saaneilla aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen immunologinen riski. Munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen Aderolio-valmistetta tulee käyttää yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa.

Maksansiirto

Aderolio on tarkoitettu hylkimisen ehkäisyyn maksasiirteen saaneilla aikuisilla potilailla. Maksansiirron jälkeen Aderolio-valmistetta tulee käyttää yhdessä takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Aderolio-hoito tulee aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta elinsiirron jälkeisestä immunosuppressiivisesta hoidosta ja joka voi seurata everolimuusin pitoisuuksia kokoveressä.

Annostus

Aikuiset

Tavallisille munuais- ja sydänsiirtopotilaille suositettu aloitusannos on 0,75 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä siklosporiiniin annettuna mahdollisimman pian elinsiirron jälkeen.

Maksansiirtopotilaille suositettu annos on 1,0 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä takrolimuusiin ja lääkitys aloitetaan noin 4 viikon kuluttua elinsiirrosta.

Aderolio-hoitoa saavien potilaiden annosta voidaan joutua muuttamaan veren lääkeainepitoisuuksien, siedettävyyden, yksilöllisen vasteen, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden muuttumisen ja kliinisen tilanteen perusteella. Annosta voidaan muuttaa 4–5 päivän välein (ks. *Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta*).

Erityispotilasryhmät

Mustaihoiset potilaat

Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten ilmaantuvuus oli mustaihoisilla munuaisensiirtopotilailla merkittävästi suurempi kuin ei-mustaihoisilla potilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Aderolio-annoksen on ehkä oltava mustaihoisilla potilailla suurempi, jotta teho olisi sama kuin ei-mustaihoisilla potilailla (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä tehokkuus- ja turvallisuustiedot ovat liian rajalliset, jotta mustaihoisille potilaille voitaisiin antaa omia suosituksia everolimuusin käytöstä.

Pediatriset potilaat

Riittämättömien tietojen vuoksi Aderolio-valmistetta ei voida suositella munuaissiirteen saaneille lapsille eikä nuorille (ks. kohta 5.1 ja 5.2), eikä annostuksesta voida antaa suositusta. Aderolio-valmistetta ei pidä käyttää maksasiirteen saaneille pediatrisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Yli 65-vuotiaista potilaista on rajallisesti kliinistä kokemusta. Tietojen rajallisuudesta huolimatta everolimuusin farmakokinetiikassa ei ole ilmeisiä eroja ≥ 65–70-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin jäännöspitoisuuksia (trough concentrations) veressä tulee seurata tarkasti potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annos tulee pienentää suunnilleen kahteen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A), suunnilleen puoleen normaaliannoksesta potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja suunnilleen kolmasosaan normaaliannoksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Seuraavien annosmuutosten tulee perustua terapeuttisen lääkepitoisuuden seurantaan (ks. kohta 5.2). Lähimpään tablettivahvuuteen pyöristetyt pienennetyt annokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

Taulukko 1 Adeolio-annoksen pienentäminen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta

	Normaali maksan toiminta	Lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A)	Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C)
Munuaisen- ja sydämensiirto	0,75 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,25 mg kahdesti vuorokaudessa
Maksansiirto	1 mg kahdesti vuorokaudessa	0,75 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa	0,5 mg kahdesti vuorokaudessa

Terapeuttisen lääkeainepitoisuuden seuranta

Riittävän suorituskyvyn omaavia lääkkeenmääritysmenetelmiä suositellaan käytettäväksi, kun tähdätään alhaisiin siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksiin.

Aderolio-valmisteella on kapea terapeuttinen indeksi, jonka takia annostusta voidaan joutua muuttamaan hoitovasteen säilyttämiseksi. Everolimuusin terapeuttisen pitoisuuden rutiiniseurantaa suositetaan. Altistus-teho- ja altistus-turvallisuusanalyseissä on havaittu, että munuais-, sydän- ja maksasiirrepotilailla, joilla everolimuusin jäännöspitoisuus veressä on $\geq 3,0$ ng/ml, koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyyttä on pienempi kuin potilailla, joilla everolimuusin jäännöspitoisuus veressä on alle 3,0 ng/ml. Suositeltu terapeuttisen alueen yläraja on 8 ng/ml. Yli 12 ng/ml:n altistusta ei ole tutkittu. Nämä everolimuusin suositetut vaihteluvälit perustuvat kromatografisiin menetelmiin.

Everolimuusin pitoisuuksien seuranta veressä on erityisen tärkeää maksan vajaatoimintapotilailla, kun samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP3A4-indusoria tai -estäjää, jos lääkemuotoa muutetaan, ja/tai jos siklosporiiniannosta pienennetään huomattavasti (ks. kohta 4.5). Everolimuusipitoisuudet saattavat olla hieman pienemmät dispergoituvan tabletin annon jälkeen.

Ihannetilanteessa Aderolio-annoksen muuttamisen tulee perustua jäännöspitoisuuksiin, jotka on mitattu > 4–5 vuorokautta edellisen annosmuutoksen jälkeen. Siklosporiinin ja everolimuusin välillä on yhteisvaikutus, jonka takia everolimuusipitoisuudet saattavat pienentyä, jos siklosporiiniannostus pienenee huomattavasti (eli jäännöspitoisuus < 50 ng/ml).

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, jäännöspitoisuuksien pitää mielellään olla altistusvälillä 3–8 ng/ml, lähempänä välin ylärajaa.

Hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen tilannetta on seurattava 4–5 päivän välein, kunnes kaksi peräkkäistä jäännöspitoisuusmittausta ovat osoittaneet vakaat everolimuusipitoisuudet, sillä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisajat ovat pidentyneet, mikä puolestaan pidentää aikaa, joka kuluu vakaan tilan saavuttamiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosmuutosten pitää perustua everolimuusin vakaisiin jäännöspitoisuuksiin.

Siklosporiinin annossuositus munuaisensiirron yhteydessä

Aderolio-valmistetta ei tule käyttää pitkäaikaisesti yhdessä täysien siklosporiiniannosten kanssa. Siklosporiiniannoksen pieneminen parantaa munuaisten toimintaa munuaissierteen saaneilla potilailla, joita hoidetaan Aderolio-valmisteella. Tutkimuksen A2309 perusteella siklosporiiniannosta

tulee pienentää välittömästi elinsiirron jälkeen seuraavien suositusten mukaisten kokoveren jäännöspitoisuusikkunoiden mukaan:

Taulukko 2 Munuaisensiirto: siklosporiinin suositellut veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoite tasot

Siklosporiinin tavoitetaso C₀ (ng/ml)	Kuukausi 1	Kuukausi 2–3	Kuukausi 4–5	Kuukausi 6–12
Aderolio-ryhmät	100–200	75–150	50–100	25–50

(Mitatut C₀- ja C₂-arvot löytyvät kohdasta 5.1.)

Ennen kuin siklosporiinin annosta pienennetään, tulee varmistua siitä, että everolimuusin jäännöspitoisuudet kokoveressä vakaassa tilassa ovat vähintään 3 ng/ml.

Tiedot Aderolio-valmisteen käytöstä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, kun siklosporiinin jäännöspitoisuudet ovat olleet alle 50 ng/ml tai kun ylläpitovaiheessa C₂-pitoisuudet ovat olleet alle 350 ng/ml, ovat rajalliset. Jos potilas ei siedä siklosporiiniannoksen pienentämistä, everolimuusin käytön jatkamista tulee harkita uudelleen.

Siklosporiinin annossuositus sydämensiirron yhteydessä

Ylläpitovaiheessa sydänsiirtopotilaiden siklosporiiniannosta tulee pienentää sietokyvyn mukaan munuaisten toiminnan parantamiseksi. Jos munuaisten toiminnan heikkeneminen on progressiivinen tai jos laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min, hoitolinjoja tulisi arvioida uudelleen. Sydänsiirteen saaneilla potilailla siklosporiinin annos voi perustua siklosporiinin jäännöspitoisuuksiin (trough levels) veressä. Ks. kohdasta 5.1 kokemukset alemmista veren siklosporiinipitoisuuksista.

Tiedot everolimuusin annostelusta sydänsiirteen saaneilla potilailla silloin, kun siklosporiinin jäännöspitoisuudet ovat 50–100 ng/ml 12 kuukauden jälkeen, ovat kuitenkin rajalliset.

Ennen siklosporiiniannoksen pienentämistä on syytä varmistaa, että everolimuusin vakaan tilan jäännöspitoisuus veressä on vähintään 3 ng/ml.

Suosittelut takrolimuusiannos maksansiirron yhteydessä

Maksansiirtopotilaiden takrolimuusiannosta on pienennettävä kalsineuriiniin liittyvän munuaistoksisuuden minimoimiseksi. Takrolimuusiannoksen pienentäminen on aloitettava noin 3 viikon kuluttua sen jälkeen, kun Aderolio on lisätty potilaan hoitoon. Pienentämisen tulee perustua tavoitteena oleviin takrolimuusin jäännöspitoisuuksiin (C₀) veressä, joiden tulisi olla välillä 3–5 ng/ml. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa takrolimuusihoiton täydelliseen lopettamiseen on liittynyt akuuttien hylkimisreaktioiden suurentunut riski.

Aderolio-valmistetta ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa suurimmalla takrolimuusiannoksella.

Antotapa

Aderolio on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan suun kautta.

Aderolio-valmisteen vuorokausiannos tulee antaa suun kautta aina kahtena osa-annoksena ja johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2) samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion tai takrolimuusin kanssa (ks. *Terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta*).

Aderolio-tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera, eikä niitä saa murskata ennen käyttöä. Potilaat, jotka eivät voi niellä kokonaisia tabletteja, voivat käyttää Aderolio dispergoituvia tabletteja (ks. Aderolio dispergoituvien tablettien valmisteyhteenveto).

4.3 Vasta-aiheet

Aderolio on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä everolimuusille, sirolimuusille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppression hoito

Kliinisissä tutkimuksissa Aderolio-valmistetta on annettu samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion, basiliksimabin tai takrolimuusin ja kortikosteroidien kanssa. Aderolio-valmisteen käyttöä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa ei ole tutkittu riittävästi.

Aderolio-valmistetta ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on suuri immunologinen riski.

Yhdistelmä tymoglobuliini-induktion kanssa

Erityisen suureen varovaisuuteen on syytä, jos tymoglobuliini-induktiota (kanista peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia) käytetään yhdessä Aderolio-/siklosporiini-/steroidihoidon kanssa. Sydämensiirtopotilailla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus A2310, ks. kohta 5.1) vakavien infektioiden, mukaan lukien kuolemaan johtaneet infektiot, ilmaantuvuus oli suurempi elinsiirtoa seuraavien kolmen kuukauden aikana sellaisten potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet kanista peräisin olevaa antitymosyyttiglobuliinia induktiohoitonaan.

Vakavat ja opportunistiset infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla, Aderolio mukaan lukien, on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläimen aiheuttama infektio). Näitä tiloja ovat muun muassa BK-viruksen yhteydessä esiintyvä nefropatia ja JC-viruksen yhteydessä esiintyvä progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Nämä infektiot liittyvät usein suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormaan, ja ne voivat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkärin tulee huomioida immunosuppressiivisten potilaiden erotusdiagnostiikassa, kun heidän munuaistoimintansa heikkenee tai heillä on neurologisia oireita. Kuolemaan johtaneita infektioita ja sepsistä on raportoitu Aderolio-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Aderolio-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-keuhkokuumetta ja sytomegalovirusta (CMV) vastaan suositeltiin mikrobilääkeprofylaksia siirtoleikkauksen jälkeen, etenkin potilailla, joilla oli suurentunut riski saada opportunistisia infektioita.

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin jäännöspitoisuuksien (C₀) huolellista seuranta kokoveressä ja everolimuusin annoksen muuttamista suositetaan potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Koska everolimuusin puoliintumisajat ovat pidemmät potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2), vaaditaan hoitoseuranta hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen, kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet.

Yhteisvaikutus suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa

Lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Aderolio-valmistetta otetaan yhdistelmänä suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Jos Aderolio-valmistetta otetaan suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, kinidiinin tai ergotalkaloidijohdannaisien kanssa), potilasta on seurattava suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin valmistetiedoissa kuvattujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutus voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai -induktoreiden kanssa

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) ja -induktoreiden (esim. rifampisiini,

rifabutiini, karbamatsepiini, fenytoiini) kanssa ei suositeta, ellei hoidosta saatava hyöty ole sen aiheuttamaa riskiä suurempi. Everolimuusin jäännöspitoisuuksien seuranta verestä suositetaan aina käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4-indusoreja tai -estäjiä ja kun niiden käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.5).

Lymfoomat ja muut maligniteetit

Potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien Aderolio, on suurentunut lymfoomien ja muiden (erityisesti ihon) maligniteettien riski (ks. kohta 4.8). Absoluuttinen riski näyttää liittyvän immunosuppression keston ja voimakkuuteen eikä minkään tietyn lääkevalmisteen käyttöön. Potilaita tulee seurata säännöllisesti ihokasvainten varalta ja neuvoa minimoimaan altistus UV-säteille ja auringonvalolle sekä käyttämään asianmukaista aurinkosuojaa.

Hyperlipidemia

Elinsiirtopotilailla Aderolio-valmisteen ja siklosporiinimikroemulsion tai takrolimuusin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka saattavat vaatia hoitoa. Aderolio-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hyperlipidemian varalta ja tarvittaessa hoitaa lipidiarvoja alentavilla lääkevalmisteilla ja asianmukaisilla ruokavalion muutoksilla (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on todettu hyperlipidemia, tulee riski-hyötysuhde arvioida ennen immunosuppressiivisen lääkityksen (mukaan lukien Aderolio) aloittamista. Vastaavasti jatkuvan Aderolio-hoidon riski-hyötysuhde tulee arvioida uudelleen potilailla, joilla on hoitoon huonosti reagoiva vaikea hyperlipidemia. Potilaita, joille annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjää ja/tai fibraattia, tulee seurata mahdollisen rabdomyolyyysin ja muiden haittavaikutusten kehittymisen varalta kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa kuvatulla tavalla (ks. kohta 4.5.)

Angioedeema

Aderolio-valmisteen käyttöön on liittynyt angioedeemaa. Useimpien ilmoitettujen tapausten kohdalla potilaat saivat samanaikaisesti ACE-estäjiä.

Everolimuusin ja kalsineuriinin estäjän aiheuttama munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintahäiriön riski kasvaa, kun Aderolio-valmistetta käytetään samanaikaisesti suurimman siklosporiiniannoksen kanssa munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen. Siklosporiinin annosta on pienennettävä, kun sitä käytetään samanaikaisesti Aderolio-valmisteen kanssa, jotta vältetään munuaisten toimintahäiriöltä. Asianmukaisia muutoksia immunosuppressiiviseen hoitoon, erityisesti siklosporiiniannoksen pienentämistä, tulee harkita potilailla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat koholla.

Maksansiirtotutkimuksen perusteella pienennetty takrolimuusialtistus yhdistettynä Aderolio-valmisteen käyttöön ei heikennä munuaisten toimintaa verrattuna tavanomaiseen takrolimuusialtistukseen ilman Aderolio-valmistetta. Munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta suositellaan kaikille potilaille. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan negatiivisesti munuaistoimintaan.

Proteinuria

Aderolio-valmisteen ja kalsineuriinin estäjien samanaikaiseen käyttöön siirteen saaneilla potilailla on liittynyt lisääntynyttä proteinuriaa. Riski kasvaa suuremmilla veren everolimuusipitoisuuksilla. Munuaisensiirtopotilailla, joilla kalsineuriinin estäjä (CNI) sisältävän, immunosuppressanteilla toteutettavan ylläpito-hoidon yhteydessä on esiintynyt lievää proteinuriaa, on todettu proteinurian pahenemista, kun kalsineuriinin estäjä on korvattu Aderolio-valmisteella. Tilanteen on todettu korjaantuvan, kun Aderolio-hoito on lopetettu ja kalsineuriinin estäjän anto aloitettu uudelleen. Kalsineuriinin estäjästä Aderolio-valmisteen käyttöön siirtymisen turvallisuutta ja tehoa tällaisilla potilailla ei ole osoitettu. Aderolio-valmistetta saavia potilaita on tarkkailtava proteinurian varalta.

Munuaissiirteen tromboosit

Lisääntynyttä munuaisvaltimo- ja laskimotromboosien riskiä, joka voi johtaa munuaissiirteen menettämiseen, on raportoitu useimmiten 30 vuorokauden kuluessa munuaisensiirron jälkeen.

Haavan paranemisen komplikaatiot

Kuten muutkin mTOR-estäjät, Aderolio voi heikentää paranemista ja siten lisätä siirtoleikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, kuten haavan avautumista, nesteen kertymistä ja haavatulehduksia, jotka voivat vaatia kirurgisia lisätoimenpiteitä. Lymfoseele on yleisimmin raportoitu tällainen tapahtuma munuaissirteeseen saajilla, ja se vaikuttaa olevan yleisempi potilailla, joiden painoindeksi on suurempi. Sydän- ja keuhkopussin nestekertymän esiintyvyys on lisääntynyt sydänsiirtopotilailla ja arpityrien esiintyvyys on lisääntynyt maksansiirtopotilailla.

Tromboottinen mikroangiopatia / tromboottinen trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Aderolio-valmisteen ja kalsineuriinin estäjän samanaikainen anto voi lisätä kalsineuriinin estäjän aiheuttaman hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän / tromboottisen trombosytopeenisen purppuran / tromboottisen mikroangiopatian riskiä.

Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen. Immunosuppressanttihoitoon, everolimuusihoito mukaan lukien, aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / ei-infektioperäinen keuhkokuume

Interstitiaalisen keuhkosairauden (interstitial lung disease, ILD) mahdollisuus tulee arvioida potilailla, joilla on tulehduksellisen keuhkokuumeen oireita, mutta joille ei saada vastetta antibiooteilla ja joiden kohdalla tulehdukselliset, neoplastiset ja ei-lääkkeestä johtuvat syyt on suljettu pois asianmukaisin tutkimuksin. Aderolio-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu interstitiaalisia keuhkosairautapauksia, jotka yleensä paranivat lääkityksen lopettamisen jälkeen kortikosteroidihoidolla tai ilman. Myös kuolemantapauksia on kuitenkin esiintynyt (ks. kohta 4.8).

Uuden diabetes mellituksen puhkeaminen

Aderolio-valmisteen on todettu lisäävän uuden diabetes mellituksen puhkeamisen riskiä elinsiirron jälkeen. Aderolio-hoitoa saavien potilaiden verensokeriarvoja on seurattava huolellisesti.

Miehen hedelmättömyys

Kirjallisuudessa on raportoitu korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä. Koska prekliiniset toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että everolimuusi voi heikentää spermatogeneesiä, miehen hedelmättömyys on otettava huomioon pohdittaessa pitkäkestoisen Aderolio-hoidon mahdollisia riskejä.

Mahdollinen apuaineintoleranssi

Aderolio-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta maksassa ja jonkin verran suoliston limakalvoilla. Se on useita eri lääkeaineita elimistöstä poistavana pumppuna toimivan P-glykoproteiinin (PgP:n) substraatti. Siksi CYP3A4:ään ja/tai P-glykoproteiiniin vaikuttavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa imeytymiseen ja systeemisesti imeytyneen everolimuusin eliminaatioon. Voimakkaiden 3A4-estäjien ja -indusorien samanaikaista käyttöä ei suositeta. P-glykoproteiinin estäjät saattavat vähentää everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista ja suurentaa everolimuusin pitoisuutta veressä. *In vitro* everolimuusi oli CYP3A4:n kilpaileva estäjä sekä CYP2D6:n sekamuotoinen estäjä. Kaikki *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset tehtiin ilman siklosporiinin samanaikaista antoa.

Taulukko 3 Muiden vaikuttavien aineiden vaikutukset everolimuusiin

Vaikuttavat aineet yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC-/C_{max}-arvojen muutos Geometrisen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksset yhteiskäytölle	
Voimakkaat CYP3A4:n/PgP:n estäjät			
Ketokonatsoli	AUC ↑15,3-kertaisesti (vaihteluväli: 11,2–22,5) C _{max} ↑4,1-kertaisesti (vaihteluväli: 2,6–7,0)	Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n/PgP:n estäjien kanssa ei suositella, elleivät yhteiskäytöstä saatavissa olevat edut ylitä siihen liittyviä riskejä.	
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.		
Telitromysiini, klaritromysiini			
Nefatsodoni			
Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri			
Kohtalaiset CYP3A4:n/PgP:n estäjät			
Erytromysiini	AUC ↑4,4-kertaisesti (vaihteluväli: 2,0–12,6) C _{max} ↑2,0-kertaisesti (vaihteluväli: 0,9–3,5)	Everolimuusin jäännöspitoisuuksia verestä on seurattava aina kun CYP3A4:n tai PgP:n estäjiä käytetään samanaikaisesti everolimuusin kanssa, sekä tällaisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, jos kohtalaisten CYP3A4:n tai PgP:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää.	
Imatinibi	AUC ↑3,7-kertaisesti C _{max} ↑2,2-kertaisesti		
Verapamiili	AUC ↑3,5-kertaisesti (vaihteluväli: 2,2–6,3) C _{max} ↑2,3-kertaisesti (vaihteluväli: 1,3–3,8)		
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaisesti (vaihteluväli: 1,5–4,7) C _{max} ↑1,8-kertaisesti (vaihteluväli: 1,3–2,6)		
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Diltiatseemi, nikardipiini			
Dronedaroni			
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Greippimehu tai muut ruoka-aineet, jotka vaikuttavat CYP3A4:ään/PgP:hen	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).		Kyseistä yhdistelmää on vältettävä.
Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4:n induktorit			
Rifampisiini	AUC ↓63 % (vaihteluväli: 0–80 %) C _{max} ↓58 % (vaihteluväli: 10–70 %)	Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa ei suositella, elleivät yhteiskäytöstä saatavissa olevat	
Rifabutiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus		

	odotettavissa.	edut ylitä siihen liittyviä riskejä.
Karbamatsepiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Fenytoiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	Everolimuusin jäännöspitoisuuksia verestä on seurattava aina kun CYP3A4:n induktoreita käytetään samanaikaisesti everolimuusin kanssa, sekä tällaisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen.
Fenobarbitaali	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Efavirentsi, nevirapiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Merkittävästi matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei saa käyttää everolimuusihoitoa aikana.

Lääkeaineet, joiden pitoisuudet plasmassa saattavat muuttua everolimuusin vaikutuksesta

Oktreotidi

Everolimuusin (10 mg/vrk) samanaikainen käyttö pitkävaikutteisen oktreotidin kanssa suurensi oktreotidin C_{min} -arvoa 1,47-kertaiseksi (geometrisen keskiarvo; everolimuusi/lumelääke).

Siklosporiini

Aderolio-valmisteella oli vähäinen kliininen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan munuais- ja sydänsiirtopotilailla, jotka saivat siklosporiinimikroemulsiota.

Atorvastatiini (CYP3A4-substraatti) ja pravastatiini (PgP-substraatti)

Kerta-annos Aderolio-valmistetta annettuna samanaikaisesti joko atorvastatiinin tai pravastatiinin kanssa ei terveillä vapaaehtoisilla vaikuttanut kliinisesti merkittävästi atorvastatiinin, pravastatiinin tai everolimuusin farmakokinetiikkaan eikä HMG-CoA-reduktaasin kokonaisbioreaktiivisuuteen plasmassa. Näitä tuloksia ei kuitenkaan voida yleistää muihin HMG-CoA-reduktaasin estäjiin. Potilaita tulee seurata rhabdomyolysin ja muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien valmisteyhteenvedoissa kuvattujen haittavaikutusten kehittymisen varalta.

Suun kautta otettavat CYP3A4-substraatit

In vitro -tulosten perusteella päivittäin suun kautta otettavien 10 mg:n annoksien saavutettavat systeemiset pitoisuudet eivät todennäköisesti estä PgP:tä, CYP3A4:ää tai CYP2D6:tä. CYP3A4:n ja PgP:n toiminnan estymistä suolistossa ei kuitenkaan voida poissulkea. Terveillä vapaaehtoisilla tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että kun everolimuusin kanssa annettiin samanaikaisesti suun kautta annos midatsolaamia, herkkää CYP3A4-substraatin tunnistinta, midatsolaamin C_{max} suureni 25 % ja midatsolaamin AUC suureni 30 %. Vaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että everolimuusi estää suoliston CYP3A4:ää. Näin ollen everolimuusi voi vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti annettujen CYP3A4-substraattien biologiseen hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettujen CYP3A4-substraattien altistukseen ei kuitenkaan ole todennäköinen. Jos everolimuusia otetaan suun kautta otettavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, kinidiinin tai ergotalkaloidijohdannain kanssa), potilasta on seurattava suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin valmistetiedoissa kuvattujen haittavaikutusten varalta.

Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen, ja Aderolio-hoidon aikana annetut rokotteet saattavat olla normaalia tehottomampia. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Aderolio-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien alkio/sikiötoksisuus (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Aderolio-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei odotettavissa oleva hyöty ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Aderolio-hoidon aikana ja 8 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö everolimuusi ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa everolimuusi ja/tai sen metaboliitit erittyivät voimakkaasti maitoon imettävillä rotilla. Siksi Aderolio-valmistetta käyttävien naisten ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa on ilmennyt potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3). Ei tiedetä, missä määrin everolimuusi voi aiheuttaa hedelmättömyyttä mies- ja naispotilailla, mutta miesten hedelmättömyyttä ja sekundaarista amenorreaa on kuitenkin havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Seuraavassa luettelossa esitettyjen haittavaikutusten esiintymistiheydet on saatu analyysistä, johon sisältyivät 12 kuukauden ajanjaksolta ilmaantuvuudet tapahtumille, jotka oli ilmoitettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa, joissa tutkittiin Aderolio-valmistetta yhdistelmänä kalsineuriinin estäjien (CNI) ja kortikosteroidien kanssa siirteen saaneilla aikuisilla potilailla. Kahta tutkimusta lukuun ottamatta (munuaisensiirteen jälkeen) kaikissa tutkimuksissa oli mukana tavanomaisia kalsineuriinin estäjiin perustuvia hoitoaaroja, joissa ei käytetty Aderolio-valmistetta. Aderolio-valmistetta tutkittiin yhdessä siklosporiinin kanssa munuaisensiirtopotilailla viidessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 2 497 potilasta (mukaan lukien kaksi tutkimusta, joissa ei ollut kontrolliryhmää, jonka potilaat eivät saaneet Aderolio-valmistetta), ja sydämensiirtopotilailla kolmessa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 531 potilasta (ITT-ryhmät, ks. kohta 5.1).

Aderolio-valmisteen ja takrolimuusin yhdistelmää tutkittiin yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui 719 maksansiirtopotilasta (ITT-ryhmä, ks. kohta 5.1).

Kaikista yleisimmät haittatapahtumat ovat olleet infektiot, anemia, hyperlipidemia, diabetes mellituksen puhkeaminen, unettomuus, päänsärky, hypertensio, yskä, ummetus, pahoinvointi, perifeerinen ödeema, heikentynyt paraneminen (mukaan lukien nestekertymät keuhkoissa ja sydänpussissa).

Haittavaikutusten esiintyminen saattaa riippua immunosuppressiivisesta hoidosta (sen asteesta ja kestosta). Tutkimuksissa, joissa Aderolio oli annosteltu yhdessä siklosporiinin kanssa, seerumin kreatiniiniarvon kohoamista havaittiin verrokkeja useammin potilailla, jotka saivat Aderolio-valmistetta yhdessä maksimaalisten siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli pienempi, kun siklosporiinimikroemulsion annosta pienennettiin (ks. kohta 5.1).

Pienennetyt siklosporiiniannokset kanssa annetun Aderolio-valmisteen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin kolmessa avaintutkimuksessa (pivotal study), jossa siklosporiinia annettiin täysi

annos, lukuun ottamatta sitä, että seerumin kreatiniinitason kohoaminen oli harvinaisempaa ja seerumin kreatiniinin keskiarvo ja mediaani olivat pienemmät kuin vaiheen III tutkimuksissa.

b) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taukukossa 4 on esitetty vaiheen III Aderolio-tutkimuksissa lääkkeeseen mahdollisesti tai todennäköisesti liittyviksi raportoidut haittavaikutukset. Ellei muuta mainita, taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat sellaisia, joita vaiheen III tutkimuksissa ilmeni enemmän Aderolio-hoitoa saaneilla potilailla kuin ei Aderolio-valmistetta sisältävää standardihoitoa saaneilla potilailla, tai sellaisia, joita ilmeni saman verran Aderolio-valmisteella kuin vertailuvalmisteella niissä tapauksissa, joissa kyseinen haittavaikutus oli munuais- ja sydänsiirtoa koskeneissa tutkimuksissa käytetyn vertailuvalmisteen tunnettu haittavaikutus (ks. kohta 5.1). Ellei muuta mainita, kyseisen haittavaikutuksen profiili on suunnilleen samanlainen kaikissa elinsiirtoindikaatioissa. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmän mukaan ryhmiteltyinä.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 4 Ade rolio-valmisteeseen mahdollisesti tai tode nnäköisesti liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Infektiot (virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot), ylähengitystieinfektio, alempien hengitysteiden infektiot ja keuhkoinfektiot (mukaan lukien keuhkokuume) ¹ , virtsatieinfektiot ²
	Yleinen	Sepsis, haavainfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Pahanlaatuiset tai luokittelemattomat kasvaimet, pahanlaatuiset ja luokittelemattomat ihokasvaimet
	Melko harvinainen	Lymfoomat/lymfoproliferatiiviset häiriöt elinsiirron jälkeen (PTDL)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia, anemia/erytopenia, trombositopenia ¹
	Yleinen	Pansytopenia, tromboottiset mikroangiopatiat (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura/hemolyytis-ureeminen oireyhtymä)
Umpieritys	Melko harvinainen	Hypogonadismi miehillä (testosteronitason pieneneminen, FSH- ja LH-tason suureneminen)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperlipidemia (kolesteroli ja triglyseridit), uuden diabeteksen puhkeaminen, hypokalemia
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus, ahdistuneisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky

Sydän	Hyvin yleinen	Nesteen kertyminen sydänpussiin ³
	Yleinen	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kohonnut verenpaine, laskimotromboemboliset tapahtumat
	Yleinen	Lymfoseele ⁴ , nenäverenvuoto, munuaissiirteen tromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Keuhkopussin nestekertymä ¹ , yskä ¹ , hengenahdistus ¹
	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) ⁵
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Yleinen	Haimatulehdus, stomatiitti/suun haavauma, suunielukipu
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hepatiitti, joka ei johdu infektiosta; keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Angioödeema ⁶ , akne, ihottumat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskivut, nivelkivut
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Proteinuria ² , munuaistiehyiden nekroosi ⁷
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö, kuukautishäiriöt (mukaan luettuina amenorrea ja menorragia)
	Melko harvinainen	Munasarjakysta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Raajojen turvotus, kipu, heikentynyt paraneminen, kuume
	Yleinen	Arpityrä
Tutkimukset	Yleinen	Poikkeavat maksaentsyymiarvot ⁸

¹ yleisiä maksan- ja munuaisensiirron yhteydessä

² yleisiä sydämen- ja maksansiirtojen yhteydessä

³ sydämensiirtojen yhteydessä

⁴ munuaisten- ja sydämensiirtojen yhteydessä

⁵ ILD:tä koskeva SMQ-haku (eli Standardised MedDRA Queries) osoitti ILD:n esiintyvyyden kliinisissä tutkimuksissa. Tämän laajan haun tuloksiin kuului myös ILD:hen läheisesti liittyvät tapaukset (esim. infektiota). Taulukossa annettu yleisyysluokitus perustuu tunnettujen tapausten lääketieteelliseen arviointiin.

⁶ lähinnä ACE:n estäjiä samanaikaisesti saaneilla potilailla

⁷ munuaisensiirron yhteydessä

⁸ γ -GT-, ASAT- ja ALAT-arvojen kohoaminen

c) Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Koska prekliiniset toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että everolimuusi voi heikentää spermatogeneesiä, miehen hedelmättömyys on otettava huomioon pohdittaessa pitkäkestoisen Aderolio-hoidon mahdollisia riskejä. Kirjallisuudessa on raportoitu korjautuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa potilailla, joita on hoidettu mTOR-estäjillä.

Maligniteetteja kehittyi 3,1 %:lle potilaista, jotka saivat Aderolio-valmistetta yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 3 256 potilasta ja joissa seuranta jatkui vähintään vuoden ajan. Ihon maligniteetteja kehittyi 1,0 %:lle ja lymfooma tai lymfoproliferatiivinen tauti 0,60 %:lle potilaista.

Keuhekkojen intraparenkymaaliseen tulehdukseen (keuhkotulehdus) ja/tai etiologialtaan ei-tulehdukselliseen fibroosiin viittaavia interstitiaalisia keuhkosairauksia on ilmennyt rapamysiiniä ja sen johdannaisia, mukaan lukien Aderolio, saaneilla potilailla. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Useimmiten tila palautui ennalleen Aderolio-lääkityksen lopettamisen jälkeen ja/tai kortikosteroidien lisäämisellä. Myös kuolemantapauksia on kuitenkin esiintynyt.

d) Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen spontaanisti raportoidut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutustiedot on koottu Aderolio-valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä tehdyistä spontaaniraporteista sekä kirjallisuudessa raportoiduista tapauksista. Koska nämä reaktiot on raportoitu vapaaehtoisesti ja tuntemattoman suuruudesta populaatiosta, näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida luotettavasti. Haittavaikutusten yleisyys on siksi luokiteltu tuntemattomaksi. Taulukossa luetellut haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien mukaan ja jokaisen luokan sisällä haittavaikutukset esitetään vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Spontaaniraporteissa ja kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Verisuonisto	Tuntematon	Leukosytoklastinen vaskuliitti, lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Pulmonaalinen alveolaarinen proteinoosi
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Erythroderma

Pediatriset potilaat

Lapsia ja nuoria koskevat turvallisuustiedot perustuvat 12 kuukauden tietoihin munuaissirteen saaneilla pediatrisilla potilailla ja 24 kuukauden tietoihin maksasirteen saaneilla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläintutkimuksissa everolimuusin akuutti toksisuus oli vähäistä. Letaliteettia ja vaikeaa toksisuutta ei havaittu suun kautta annettujen 2 000 mg/kg:n kerta-annosten (rajakoe) jälkeen hiirillä ja rotilla.

Kokemukset yliannostuksesta ihmisellä ovat erittäin rajallisia. Yhdessä tapauksessa 2-vuotias lapsi otti vahingossa 1,5 mg everolimuusia, eikä haittavaikutuksia havaittu. Elinsiirtopotilaille on annettu jopa 25 mg:n kerta-annoksia, ja akuutti siedettävyyden on pysynyt hyväksyttävällä tasolla.

Yleiset tukihoidotoimenpiteet tulee aloittaa kaikissa yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: LO4AA18

Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on proliferaatiosignaalin estäjä, joka estää hylkimisreaktioita jyrksijöiden ja kädellisten (ei ihmisen) allotransplantaatiomalleissa. Everolimuusin immunosuppressiivinen vaikutus perustuu siihen, että se estää antigeenien aktivoimien T-solujen jakautumista ja sen kautta kloonautumista, jota T-soluspesifiset interleukiinit (esim. interleukiini-2 ja interleukiini-15) stimuloivat. Everolimuusi estää solunsisäistä viestintäreittiä, joka käynnistyy, kun näiden T-solujen kasvutekijät kiinnittyvät reseptoreihinsa, ja joka normaalisti aiheuttaa solunjakautumisen. Everolimuusi salpaa tämän signaalin ja pysäyttää solukierron G₁-vaiheessa.

Molekyylitasolla everolimuusi muodostaa kompleksin sytoplasman proteiinin FKBP-12:n kanssa. Everolimuusin läsnä ollessa kasvutekijöiden stimuloima p70 S6 -kinaasin fosforylaatio estyy. Koska FRAP (m-TOR) säätelee p70 S6 -kinaasin fosforylaatiota, tämä havainto viittaa siihen, että everolimuusi-FKBP-12-kompleksi sitoutuu FRAP:iin ja siten häiritsee sen toimintaa. FRAP on avainproteiini solun metabolian, kasvun ja monistumisen säätelyssä. Siten FRAP:n toiminnan esto selittää everolimuusin aiheuttaman solukierron pysähtymisen.

Everolimuusin vaikutustapa on siis erilainen kuin siklosporiinin. Prekliinisissä allotransplantaatiomalleissa everolimuusin ja siklosporiinin yhdistelmä oli tehokkaampi kuin kumpikaan lääke yksinään.

Everolimuusin vaikutus ei rajoitu T-soluihin. Se estää yleisesti kasvutekijöiden stimuloimaa hematopoeettisten ja ei-hematopoeettisten solujen (esim. verisuonten sileälihassolujen) monistumista. Endoteelisolujen vaurioituminen laukaisee kasvutekijöiden stimuloiman verisuonten sileälihassolujen proliferaation ja johtaa neointiman muodostumiseen. Tällä on keskeinen merkitys kroonisen hylkimisen patogeneesissä. Everolimuusilla tehdyt prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet neointiman muodostumisen eston rottien aortan allotransplantaatiomallissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Munuaisensiirto

Aderolio-valmistetta tutkittiin kahdessa vaiheen III *de novo* -munuaissirteiden saaneita aikuisia koskevassa tutkimuksessa (B201 ja B251), joissa sitä annettiin kiinteinä 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk annoksina yhdessä siklosporiinimikroemulsion standardiannosten ja kortikosteroidien kanssa. Vertailuvalmisteena käytettiin mykofenolaattimofetiilia (MMF) 1 g kahdesti vuorokaudessa. Ensisijaiset yhdistetyt päätetapahtumat olivat tehon menetys (koepalasta todettu akuutti hylkiminen, siirännäisen menetys, kuolema tai seurannan epäonnistuminen) 6 kuukauden kohdalla ja siirännäisen menetys, kuolema tai seurannan epäonnistuminen 12 kuukauden kohdalla. Näissä tutkimuksissa Aderolio ei ollut teholtaan heikompi kuin MMF. Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten esiintyvyys oli B201-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla 21,6 % Aderolio-annoksella 1,5 mg/vrk, 18,2 % Aderolio-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä. B251-tutkimuksessa

ilmaantuvuus oli 17,1 % Aderolio-annoksella 1,5 mg/vrk, 20,1 % Aderolio-annoksella 3 mg/vrk sekä 23,5 % MMF-ryhmässä.

Siirteen toiminnan heikentymistä, johon liittyy seerumin kreatiniinin kohoamista, havaittiin useammin potilailla, jotka käyttivät Aderolio-valmistetta yhdessä maksimaalisten siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa, kuin MMF-potilailla. Tämä vaikutus viittaa siihen, että Aderolio-valmiste lisää siklosporiinin nefrotoksisuutta. Lääkeaineen pitoisuuden farmakodynaaminen analyysi osoitti, että munuaisten toiminta ei heikentynyt, kun siklosporiinialtistus pieneni, ja teho säilyi, kunhan everolimuusin jäännöspitoisuus veressä pysyi suurempana kuin 3 ng/ml. Tämä käsitys vahvistettiin myöhemmin kahdessa myöhemmässä vaiheen III tutkimuksessa (A2306, 237 potilasta ja A2307, 256 potilasta), joissa arvioitiin Aderolio-valmisteen tehoa ja turvallisuutta annostasolla 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk (aloitusannos; jatkoannostus halutun jäännöspitoisuuden ≥ 3 ng/ml perusteella) yhdessä pienennetyn siklosporiinialtistuksen kanssa. Molemmissa tutkimuksissa munuaistoiminta säilytettiin tehoa heikentämättä. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut ei Aderolio-valmisteella hoidettujen verrokkiryhmää. Vaiheen III satunnaistettu, avoin, kontrolloitu monikeskustutkimus A2309 on päättynyt. Tutkimuksessa 833 *de novo* -munuaisensiirtopotilasta satunnaistettiin jompaankumpaan Aderolio-hoito-ohjelmaan, jotka erosivat toisistaan annostuksen suhteen ja joissa lääkkeeseen yhdistettiin pienennetty siklosporiiniannos tai tavanomainen hoito natriummykofenolaatin (MPA) ja siklosporiinin yhdistelmällä ja potilaita hoidettiin 12 kuukauden ajan. Kaikki potilaat saivat alkuhoitona basiliksimabia ennen siirtoleikkausta ja päivänä 4 siirtoleikkauksen jälkeen. Steroideja annettiin leikkauksen jälkeen tarvittaessa.

Aderolio-ryhmien aloitusannokset olivat 1,5 mg/vrk tai 3,0 mg/vrk annettuna kahdesti vuorokaudessa. Annostusta muutettiin myöhemmin päivästä 5 alkaen siten, että everolimuusin veren jäännöspitoisuuden tavoitetasot 3–8 ng/ml tai 6–12 ng/ml säilyivät. Natriummykofenolaatin annos oli 1,44 g/vrk. Siklosporiinin annostusta säädettiin siten, että veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot säilytettiin taulukon 6 mukaisesti. Everolimuusin ja siklosporiinin (C_0 ja C_2) todelliset, mitatut pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 7.

Vaikka Aderolio-valmisteen suurempi annos oli yhtä tehokas kuin pienempiannoksinen hoito, suuremman annoksen kokonaisturvallisuus oli huonompi, ja siksi suuriannoksista hoito-ohjelmaa ei suositella.

Pieniannoksista Aderolio-hoito-ohjelmaa suositellaan (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6 Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin veren jäännöspitoisuusikkunoiden tavoitetasot

Siklosporiinin tavoitetaso (ng/ml)	Kuukausi 1	Kuukausi 2–3	Kuukausi 4–5	Kuukausi 6–12
Aderolio-ryhmät	100–200	75–150	50–100	25–50
MPA-ryhmä	200–300	100–250	100–250	100–250

Taulukko 7 Tutkimus A2309: Siklosporiinin ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä

Jäännöspitoisuudet (ng/ml)	Aderolio-ryhmät (pieniannoksinen siklosporiini)				MPA (tavanomainen siklosporiini)	
	Aderolio 1,5 mg		Aderolio 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Siklosporiini	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
Päivä 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ±	718 ±	239 ± 130	934 ± 438

			104	319		
Kuukausi 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Kuukausi 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Kuukausi 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Kuukausi 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Kuukausi 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimuusi	(Tavoite C ₀ 3–8)		(Tavoite C ₀ 6–12)		-	
Päivä 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Kuukausi 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Kuukausi 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Kuukausi 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Kuukausi 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Kuukausi 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Luvut ovat mitattujen arvojen keskiarvoja ± SD ja C₀ = jäännöspitoisuus, C₂ = 2 tuntia annon jälkeen mitattu arvo.

Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli yhdistetty hoidon epäonnistumisen muuttuja (koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio [BPAR], siirteen menetys, kuolema tai kadonnut seurannasta [loss to follow-up]). Tulokset on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8 Tutkimus A2309: Yhdistyt ja yksittäiset tehon päätemuuttujat 6 ja 12 kuukauden kohdalla (esiintyvyys ITT-populaatiossa)

	Aderolio 1,5 mg N = 277 % (n)		Aderolio 3,0 mg N = 279 % (n)		MPA 1,44 g N = 277 % (n)	
	6 kk	12 kk	6 kk	12 kk	6 kk	12 kk
Yhdistetyt päätemuuttujat (1 ^o kriteeri)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Ero % (Aderolio - MPA)	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)	-	-
Yksittäiset päätemuuttujat (2 ^o kriteerit)						
Hoidetut BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Siirteen menetys	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Kuolema	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Kadonnut seurannasta	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Yhdistetyt päätemuuttujat (2 ^o kriteerit)						
Siirteen menetys /Kuolema	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Siirteen menetys /Kuolema	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

/Kadonnut seurannasta

kk = kuukausi, 1⁰ = ensisijainen, 2⁰ = toissijainen, CI = luottamusväli, vähintään samanarvoisuus -marginaali oli 10 %

Yhdistetty päätemuuttuja: hoidetut koepalasta todetut akuutit hylkimisreaktiot (BPAR), siirteen menetys, kuolema tai seurannasta katoaminen

Muutokset munuaisten toiminnassa glomerulusten suodatusnopeudesta (GFR) laskettuna käyttäen MDRD-kaavaa on esitetty taulukossa 9.

Proteinuriaa arvioitiin suunnitelluilla tutkimuskäynneillä käyttäen virtsan proteiinien/kreatiniinin spot-analyysiä (ks. taulukko 10). Tällöin havaittiin pitoisuusvaikutus, joka osoitti proteinurian määrän ja everolimuusin jäännöspitoisuuksien välisen suhteen erityisesti 8 ng/ml suuremmilla C_{min}-arvoilla.

Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin useammin suositeltua (pieniannoksista) Aderolio-hoito-ohjelmaa noudattavassa ryhmässä kuin MPA:ta saaneessa verrokkiryhmässä, on sisällytetty taulukkoon 4. Aderolio-ryhmässä ilmoitettiin harvemmin virusinfektioita, mikä pääasiassa johtui pienemmästä CMV-infektioiden (0,7 % vs. 5,95 % ja BK-virusinfektioiden (1,5 % vs. 4,8 %) määrästä.

Taulukko 9 Tutkimus A2309: Munuaisten toiminta (MDRD-kaavalla laskettu GFR) 12 kuukauden kohdalla (ITT-populaatio)

	Aderolio 1,5 mg N = 277	Aderolio 3,0 mg N = 279	MPA 1,44 g N = 277
12 kk:n keskimääräinen GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Keskiarvojen ero (everolimuusi - MPA)	2,37	-0,89	-
95 % CI	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

12 kuukauden puuttuvien GFR-arvojen imputointi: siirteen menetys = 0; kuolema tai munuaistoiminnan seurannasta katoaminen = LOCF1 (last-observation-carried-forward-lähestymistapa 1: Hoidon päättyminen [12 kk asti]).

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Taulukko 10 Tutkimus A2309: Virtsan proteiinien ja kreatiniinin suhde

	Hoito	Proteinurian vaikeusaste (mg/mmol)			
		Normaali % (n) (< 3,39)	Lievä % (n) (3,39 – < 33,9)	Subnephroottinen % (n) (33,9 – < 339)	Nephroottinen % (n) (> 339)
Kuukausi 12 (TED)	Aderolio 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Aderolio 3 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: Hoidon päätetapahtuma (kk:n 12 arvo tai last observation carried forward)

Sydämensiirto

Vaiheen III sydäntutkimuksessa (B253) verrattiin Aderolio-valmistetta annostasolla 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk yhdessä standardiannoksisen siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa atsatiopriiniin (AZA) annostasolla 1–3 mg/kg/vrk. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma koostui seuraavista: akuutin hylkimisen esiintyvyys ≥ ISHLT-aste 3A; akuutti hylkiminen, johon liittyy

hemodynaaminen heikkeneminen, siirteen menetys, potilaan kuolema tai seurannan epäonnistuminen 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Molemmat Aderolio-annokset olivat tehokkaampia kuin AZA 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten ilmaantuvuus (\geq ISHLT-aste 3A) 6 kuukauden kohdalla oli 27,8 % ryhmässä, joka sai Aderolio-valmistetta 1,5 mg vuorokaudessa, 19 % ryhmässä, joka sai Aderolio-valmistetta 3 mg vuorokaudessa ja 41,6 % AZA-ryhmässä ($p = 0,003$ 1,5 mg vs. verrokkiryhmä, $< 0,001$ 3 mg vs. verrokkiryhmä).

Tutkimushenkilöiden alaryhmässä sepelvaltimoiden intravaskulaarisen ultraäänitutkimuksen perusteella molemmat Aderolio-annokset olivat tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampia kuin AZA siirteen vaskulopatian (verisuonen sisäkalvon maksimaalisen paksuuden lisääntyminen $\geq 0,5$ mm lähtötasosta vähintään yhdessä automaattisesti otetun sarjan kaltaistetussa leikkeessä) ehkäisyssä. Siirteen vaskulopatia on tärkeä riskitekijä, joka voi ajan mittaan johtaa siirteen menetykseen.

Potilailla, jotka käyttivät Aderolio-valmistetta yhdessä täysien siklosporiinimikroemulsioannosten kanssa, seerumin kreatiniinin kohoaminen oli yleisempää kuin AZA-potilailla. Nämä tulokset osoittivat, että Aderolio lisää siklosporiinin indusoimaa munuaistoksisuutta.

Tutkimus A2411 oli satunnaistettu, 12 kuukautta kestävä, avoin tutkimus, joka vertasi Aderolio-valmistetta yhdistettynä alennettujen siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidiannoksien kanssa mykofenolaattimofetiiliin (MMF) ja tavallisiin siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidiannoksiin *de novo* -sydämensiirtopotilailla. Aderolio-valmisteen aloitusannos oli 1,5 mg/päivä, ja annos sovitettiin, jotta veren everolimusiin jäännöspitoisuuden tavoitearvot pysyisivät 3–8 ng/ml välisellä tasolla. MMF aloitettiin annoksella 1 500 mg kahdesti päivässä. Siklosporiinimikroemulsioannokset sovitettiin seuraaviin jäännöspitoisuuksien tavoitearvoihin (ng/ml):

Taulukko 11 Siklosporiinin jäännöspitoisuuksien tavoitearvot/kuukausi

Siklosporiinin tavoite C_0	Kuukausi 1	Kuukausi 2	Kuukausi 3–4	Kuukausi 5–6	Kuukausi 7–12
Aderolio-ryhmä	200–350	150–250	100–200	75–150	50–100
MMF-ryhmä	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

Todelliset mitatut pitoisuudet veressä näkyvät taulukossa 12.

Taulukko 12 Tutkimus A2411: Tilastollinen yhteenveto veren CsA-pitoisuuksista* (keskiarvo \pm SD)

	Aderolio-ryhmä (n = 91)	MMF-ryhmä (n = 83)
Käynti	C_0	C_0
Päivä 4	154 \pm 71 n = 79	155 \pm 96 n = 74
Kuukausi 1	245 \pm 99 n = 76	308 \pm 96 n = 71
Kuukausi 3	199 \pm 96 n = 70	256 \pm 73 n = 70
Kuukausi 6	157 \pm 61 n = 73	219 \pm 83 n = 67
Kuukausi 9	133 \pm 67 n = 72	187 \pm 58 n = 64
Kuukausi 12	110 \pm 50 n = 68	180 \pm 55 n = 64

* jäännöspitoisuudet kokoverestä (C_0)

Muutokset munuaistoiminnassa näkyvät taulukossa 13. Tehon tulokset näkyvät taulukossa 14.

Taulukko 13 Tutkimus A2411: Muutokset kreatiniinipuhdistumassa tutkimuksen aikana (potilaat, joilla oli parittaiset arvot)

		Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (Cockroft-Gault)* ml/min		
		Lähtöarvo Keskiarvo (±SD)	Arvo mittausajankohtana Keskiarvo (±SD)	Ero ryhmien välillä Keskiarvo (95% luottamusväli)
Kuukausi 1	Aderolio (n = 87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	-7,3 (-18,1; 3,4)
	MMF (n = 78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	
Kuukausi 6	Aderolio (n = 83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	-5,0 (-13,6; 2,9)
	MMF (n = 72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	
Kuukausi 12	Aderolio (n = 71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	-1,8 (-11,2; 7,5)
	MMF (n = 71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	

* sisältäen potilaita, joilla on arvoja sekä lähtöarvon että käynnin kohdalla

Taulukko 14 Tutkimus A2411: Tehoon liittyvät tapahtumat (ilmaantuvuus ITT-populaatiossa)

Tehon päätetapahtuma	Aderolio n = 92	MMF n = 84	Ero tapahtumien määrässä Keskiarvo (95 % luottamusväli)
6 kuukauden kohdalla			
Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio ≥ ISHLT-aste 3A	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3, 4,7)
Yhdistelmätehoa ei saavutettu*	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5, 5,2)
12 kuukauden kohdalla			
Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio ≥ ISHLT-aste 3A	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9, 6,1)
Yhdistelmätehoa ei saavutettu*	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3, 5,2)
Kuolema tai siirteenmenetys/retransplantaatio	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

* Yhdistelmätehoa ei saavutettu: mikä tahansa seuraavista – akuutti hyljintäreaktio ≥ aste 3A, akuutti hyljintäreaktio, jossa hemodynaaminen heikentyminen, siirteen menetys, kuolema tai seurannan menetys.

Avoimessa, satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa A2310 verrattiin kahta eri Aderolio-valmisteen ja tavallista alhaisemman siklosporiinannoksen yhdistelmähoitoa mykofenolaattimofetiiliin (MMF) ja siklosporiinin vakioyhdistelmähoitoon 24 kuukauden ajan. Induktiohoidon käyttö riippui tutkimuskeskuksesta (joko basiliksimabia, tymoglobuliinia tai ei induktiota lainkaan). Kaikki potilaat saivat lisäksi kortikosteroideja.

Aderolio-valmistetta saaneiden ryhmissä aloitusannokset olivat 1,5 mg/vrk ja 3 mg/vrk. Aloitusannoksia säädettiin tämän jälkeen siten, että saavutettiin ennalta asetetut tavoitepitoisuudet veressä (everolimusiin jäännöspitoisuuden tavoitearvot veressä olivat vastaavasti 3–8 ng/ml ja 6–12 ng/ml). Tutkimuksessa käytetty mykofenolaattimofetiiliannos (MMF) oli 3 g/vrk. Siklosporiinin osalta tavoiteltiin samaa jäännöspitoisuutta veressä kuin tutkimuksessa A2411. Everolimusiin ja siklosporiinin pitoisuudet veressä on esitetty taulukossa 15.

Potilaiden rekrytointi suuremman, kokeellisen Aderolio-annoksen ryhmään keskeytettiin ennaikaisesti, sillä tässä ryhmässä potilaiden kuolemaan johtaneiden infektioiden ja kardiovaskulaaristen häiriöiden lukumäärät kasvoivat tavallista suuremmiksi satunnaistamisen jälkeisten ensimmäisten 90 päivän aikana.

Taulukko 15 Tutkimus A2310: Siklosporiinin (CsA) ja everolimuusin mitatut jäännöspitoisuudet veressä

Käynnin ajankohta	1,5 mg Aderolio-valmistetta / tavallista pienempi annos siklosporiinia n = 279		3 g MMF / standardiannos siklosporiinia n = 268
	Everolimuusi (C ₀ ng/ml)	Siklosporiini (C ₀ ng/ml)	
Päivä 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
1. kk	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
3. kk	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
6. kk	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
9. kk	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
12. kk	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Luvut ovat mitattujen C₀-arvojen (eli jäännöspitoisuuksien) keskiarvoja (± standardipoikkeama)

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset 12 kuukauden kohdalla esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16 Tutkimus A2310: Tehoa koskevien pääte muuttujien ilmaantuvuus hoitoryhmittäin (ITT-populaatio – 12 kuukauden jälkeen tehty analyysi)

	Aderolio 1,5 mg n = 279	MMF n = 271
Tehoa koskevat pääte muuttujat	n (%)	n (%)
Ensisijainen muuttuja: Hoitotehon epäonnistuminen, yhdistetty pääte muuttuja	99 (35,1)	91 (33,6)
- Hemodynamiikan heikkenemiseen liittyvä akuutti hyljintäreaktio	11 (3,9)	7 (2,6)
- Biopsialla osoitettu akuutti hyljintäreaktio; ISHLT:n aste ≥ 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Kuolema	22 (7,8)	13 (4,8)
- Siirteen menetys/retransplantaatio	4 (1,4)	5 (1,8)
- Potilas kadonnut seurannasta	9 (3,2)	10 (3,7)

Hoitotehon epäonnistuminen, yhdistetty pääte muuttuja sisältää seuraavat: biopsialla osoitetut akuutit hyljintäreaktiot (ISHLT:n aste ≥ 3A), hemodynamiikan heikkenemiseen liittyvät akuutit hyljintäreaktiot, siirteen menetykset/retransplantaatiot, kuolemantapaukset sekä seurannasta kadonneet potilaat.

Aderolio-ryhmän korkeampi kuolleisuusluku verrattuna MMF-ryhmään johtui pääosin kuolemaan johtaneiden infektioiden suuremmasta ilmaantuvuudesta ensimmäisten kolmen kuukauden aikana elinsiirrosta sellaisilla Aderolio-ryhmän potilailla, jotka olivat saaneet tymoglobuliini-induktiiohoitoa. Kuolemaan johtaneiden tapahtumien osuus tymoglobuliinia saaneiden potilaiden keskuudessa oli erityisen huomattava sellaisten potilaiden kohdalla, jotka olivat sairaalahoidossa ennen elinsiirtoa ja joilla oli vasemman kammion apupumppu (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminta (arvioituna MDRD-kaavalla lasketun glomerulusten suodatusnopeuden avulla) tutkimuksen A2310 aikana oli 5,5 ml/min/1,73 m² (97,5 %:n luottamusväli: -10,9 – -0,2) alhaisempi 1,5 mg everolimuusia saaneiden ryhmässä kuin MMF-ryhmässä tutkimuskuukautena 12.

Tätä eroa nähtiin pääosin sellaisissa tutkimuskeskuksissa, joissa Aderolio-valmistetta saavien potilaiden keskimääräisiä siklosporiinitasoja pidettiin samansuuruisina koko tutkimuksen ajan, sekä potilailla, jotka oli satunnaistettu vertailuryhmään. Tämä löydös osoittaa, miten tärkeää siklosporiinitasojen alentaminen on, jos lääkettä käytetään yhdessä everolimuusin kanssa. Ohjeet siklosporiinitasojen alentamiseksi on annettu taulukossa 17 (ks. lisäksi kohta 4.2):

Taulukko 17 Siklosporiinin jäännöspitoisuuksien tavoitearvot/kuukausi

Alimman siklosporiinitason (C₀) tavoitearvo	1. kk	2. kk	3.– 4. kk	5.–6. kk	7.–12. kk
Aderolio-ryhmä	200–350	150–250	100–200	75–150	50–100
MMF-ryhmä	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

Lisäksi erot johtuivat pääosin ensimmäisen elinsiirron jälkeisen kuukauden aikana kehittyneestä erosta. Tässä vaiheessa potilaiden hemodynaaminen tila on edelleen epävakaa, mikä mahdollisesti vääristää munuaisten toiminnan analyysiä. Tämän jälkeen keskimääräisen glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen kuukaudesta 1 kuukauteen 12 saakka oli merkittävästi pienempi everolimuusia saaneilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin (-6,4 vs. -13,7 ml/min; p = 0,002).

Proteinuria, mitattuna virtsan kertanäytteistä ja ilmaistuna virtsan proteiini-kreatiniinisuhteena, oli yleisesti ottaen suurempaa Aderolio-ryhmässä. Subnephroottisia arvoja todettiin 22 %:lla Aderolio-valmistetta saaneista potilaista ja 8,6 %:lla MMF-hoitoa saaneista. Nephroottisia arvoja raportoitiin myös kahdella potilaalla (0,8 %:lla) molemmista hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksen A2310 everolimuusiryhmän (annos: 1,5 mg) haittavaikutukset vastasivat taulukossa 4 esitettyjä haittavaikutuksia. Virusinfektioita raportoitiin vähemmän Aderolio-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna MMF-hoitoa saaneisiin potilaisiin, mikä pääosin johtui alhaisemmasta raportoitujen CMV-infektioiden määrästä (7,2 % vs. 19,4 %).

Maksansiirto

Vaiheen III maksansiirtotutkimuksessa (H2304) aikuispotilaille annettiin pienennettyä takrolimuusialtistusta ja 1,0 mg Aderolio-valmistetta kahdesti vuorokaudessa. Aderolio aloitettiin aloitusannoksella 4 viikon kuluttua maksansiirrosta, ja verrokina tutkimuksessa oli tavanomainen takrolimuusialtistus. Aderolio-annosta muutettiin siten, että everolimuusin jäännöspitoisuudet veressä pysyivät tavoitevälillä 3–8 ng/ml siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Aderolio-valmistetta ja vähennettyä takrolimuusiannosta. Seuraavaksi takrolimuusiannoksia muutettiin siten, että jäännöspitoisuudet pysyivät 12 kuukauden ajan tavoitevälillä 3–5 ng/ml siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Aderolio-valmistetta ja vähennettyä takrolimuusiannosta.

Ainoastaan 2,6 % tutkimushenkilöistä H2304-tutkimuksessa oli tummaihoisia, joten tämä tutkimus tarjoaa rajatusti tietoa tehosta ja turvallisuudesta tässä väestöryhmässä (ks. kohta 4.2).

Kaiken kaikkiaan 12 kuukauden analyysissä yhdistetyn päätemuuttujan (hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio [tBPAR], siirännäisen menetys tai kuolema) esiintyvyys oli pienempi siinä hoitohaarassa, jossa käytettiin Aderolio-valmistetta ja vähennettyä takrolimuusia (6,7 %), kuin pelkkää takrolimuusia saaneiden hoitohaarassa (9,7 %). Myös 24 kuukauden tulokset olivat yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa (ks. taulukko 18).

Yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisten osatekijöiden tulokset on esitetty taulukossa 19.

Taulukko 18 Tutkimus H2304: Hoitoryhmien ensisijaisien tehon pääte muuttujien Kaplan–Meier (KM) -ilmaantuvuuslukujen vertailu (ITT-populaatio – 12 ja 24 kuukauden analyysi)

Tilastoitava tieto	EVR ja vähennetty TAC N = 245		TAC-vertailu N = 243	
	12 kuukautta	24 kuukautta	12 kuukautta	24 kuukautta
Yhdistettyjen tehoon liittyvien epäonnistumisten (tBPAR, siirännäisen menetys tai kuolema) määrä satunnaistamisesta kuukauteen 24/12 asti	16	24	23	29
KM-arvio yhdistettyjen tehoon liittyvien epäonnistumisten (tBPAR, siirännäisen menetys tai kuolema) ilmaantuvuusluvusta kuukautena 24/12	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
KM-arvioiden ero (verrokkiin nähden)	-3,0 %	2,2 %		
97,5 %:n luottamusväli erolle	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
p-arvo, Z-koe (EVR ja vähennetty TAC – verrokki = 0) (ei eroa -koe)	0,230	0,452		
p-arvo*, Z-koe (EVR ja vähennetty TAC – verrokki $\geq 0,12$) (non-inferiority-testi)	< 0,001	< 0,001		

*tBPAR = hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio

Taulukko 19 Tutkimus H2304: Hoitoryhmien toissijaisien tehon pääte muuttujien ilmaantuvuuslukujen vertailu (ITT-populaatio – 12 kuukauden ja 24 kuukauden analyysi)

Tehon pääte muuttujat	EVR / vähennetty TAC N = 245 n (%)	TAC-vertailu N = 243 n (%)	Riskiero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo*
Siirännäisen menetys				
12 kuukautta	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 kuukautta	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2; 4,7)	0,661
Kuolema				
12 kuukautta	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 kuukautta	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7; 5,2)	0,701
BPAR ¹				
12 kuukautta	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 kuukautta	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2 % (-13,5; -0,9)	0,010
tBPAR ²				
12 kuukautta	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 kuukautta	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9; 2,2)	0,203

1. BPAR = koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio; 2. tBPAR = hoidettu, koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio

* Kaikki p-arvot ovat kaksitahoiselle testille, ja niitä verrattiin merkitsevyystasoon 0,05.

Hoitoryhmien vertailu glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] suhteen satunnaistamisajankohdasta (päivästä 30) kuukauteen 12 ja 24 asti osoitti selvästi paremman munuaisten toiminnan hoitohaarassa, jossa käytettiin Aderolio-valmistetta ja vähennettyä takrolimuusia (ks. taulukko 20).

Taulukko 20 Tutkimus H2304: Hoitoryhmien vertailu glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) (MDRD4) suhteen 12 kuukauden kuluttua (ITT-populaatio – 12 kuukauden ja 24 kuukauden analyysi)

Ero verrokkiin nähden						
Hoito	N	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	97,5 %:n luottamusväli	p-arvo (1)	p-arvo (2)
EVR ja vähennetty TAC						
12 kuukautta	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	< 0,001	< 0,001
24 kuukautta	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9; 11,42)	< 0,0001	0,0018
TAC-verrokki						
12 kuukautta	243	-10,73 (1,54)				
24 kuukautta	243	-14,60 (1,54)				

Pienimmän neliösumman keskiarvot, 97,5 %:n luottamusvälit ja p-arvot on saatu kovarianssimallista (ANCOVA), joka sisältää hoidon ja HCV-tilan tekijöinä ja lähtötason glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) kovarianssina.

p-arvo (1): non-inferiority-koee NI-marginaalilla = -6 ml/min/1,73 m², yksitahoisella tasolla 0,0125.

p-arvo (2): paremmuustesti kaksitahoisilla tasoilla 0,025.

Pediatriset potilaat

Riittämättömien tietojen vuoksi Aderolio-valmistetta ei voida suositella munuaissiirteeseen saaneille lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2). Aderolio-valmistetta ei pidä käyttää maksasiirteeseen saaneille pediatrisille potilaille (ks. kohta 4.2).

Munuaisensiirto

Aderolio-valmistetta tutkittiin 12 kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, avoimessa, kahdella rinnakkaisryhmällä (1:1) toteutetussa monikeskustutkimuksessa allogeenisen munuaissiirteeseen saaneilla pediatrisilla potilailla (1–18-vuotiailla; n = 106). Tutkimuksessa arvioitiin Aderolio-valmisteen käyttöä yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen ja kortikosteroidihoidon lopetuksen kanssa 6 kuukauden kuluttua siirrosta verrattuna mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmään. Yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen ja steroidihoidon lopetuksen kanssa annetun Aderolio-valmisteen teho (9,6 %, 5/52) oli verrattavissa mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmään (5,6 %, 3/54) ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan osalta, joka oli hoidon epäonnistuminen eli koepalasta todettu akuutti hylkimisreaktio (BPAR), siirteeseen menetys tai kuolema 12 kuukauden kohdalla. Kaikki tapahtumat olivat BPAR-reaktioita; siirteeseen menetystä tai kuolemia ei todettu. Aderolio-valmistetta munuaissiirron jälkeen saaneiden aikuisten tietojen ekstrapolointi pediatrisiin tutkimustietoihin ja kirjallisuudesta saadut tiedot osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan arvo oli pienempi kuin aikuisilla oli todettu. Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR:n) mukaan laskettu munuaisten toimintakyky oli numeerisesti parempi Aderolio-valmistetta saaneilla kuin mykofenolaattimofetiilin ja tavanomaisen takrolimuusiannoksen yhdistelmää saaneilla. Ryhmien välillä todettu eGFR-keskiarvojen ero satunnaistamisesta 12 kuukauteen oli 3,8 ml/min/1,73 m².

Aderolio-ryhmässä yhteensä 25 % potilaista (13/52) ja vertailuryhmässä 11 % potilaista (6/54) lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtumien/infektioiden takia. Suurin osa tutkimushoidon ennen aikaiseen lopettamiseen johtaneista haittatapahtumista/infektioista oli yksittäisiä tapahtumia,

eikä niitä ilmoitettu useammalla kuin yhdellä potilaalla. Yhdellä potilaalla ilmoitettiin siirteen jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (PTLD).

Maksansiirto

24 kuukautta kestäneessä, yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa arvioitiin Aderolio-valmistetta yhdessä pienennetyn takrolimuusiannoksen tai siklosporiiniannoksen kanssa allogeenisen maksasiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla (ikä 1 kuukaudesta 18 vuoteen; n = 56), jotka saivat joko täysikokoisen maksasiirteen tai teknisesti modifioidun maksasiirteen kuolleelta tai elävältä luovuttajalta. Hoidon epäonnistuminen määriteltiin yhdistettynä tehon päätemuuttujana (tBPAR, siirteen menetys tai kuolema 12 kuukauden kohdalla). Kaksi potilasta 56 potilaasta saavutti hoidon epäonnistumista koskevan ensisijaisen yhdistetyn tehon päätemuuttujan tai jonkin sen osatekijöistä. Kuolemia tai siirteen menetyksiä ei todettu 24 kuukauden hoidon aikana. Munuaisten toiminnan paraneminen mitattuna eGFR-keskiarvon paranemisena satunnaistamisesta 12 kuukauteen asti oli 6,3 ml/min/1,73 m². Munuaisten toiminnan paranemista havaittiin myös 24 kuukauden kohdalla, sillä eGFR-keskiarvo parani lähtötilanteesta 4,5 ml/min/1,73 m².

Maksasiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla ei todettu haitallisia vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen. Kun maksasiirteen saaneita pediatria potilaita verrattiin turvallisuus-analyysissä aikuisiin ja julkaistuun kirjallisuuteen, havaittiin kuitenkin kolme pääasiallista turvallisuushuolta: tutkimuslääkityksen käytön ennenaikaisesti lopettaneiden suuri osuus, sairaalahoitoon johtavat vakavat infektiot ja PTLD. PTLD:n ilmaantuvuus 2 – < 18-vuotiaiden ikäryhmässä ja erityisesti EBV-negatiivisilla alle 2-vuotiailla lapsilla oli suurempi aikuisiin ja julkaistuun kirjallisuuteen verrattuna. Turvallisuustietojen perusteella hyöty-haittaprofiili ei tue käyttösuosituksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen everolimuusin huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnissa. Everolimuusin pitoisuudet veressä ovat elinsiirtopotilailla annosriippuvaisia annosalueella 0,25–15 mg. AUC-arvon perusteella dispergoituvan tabletin suhteellinen biologinen hyötyosuus tablettiin verrattuna on 0,90 (90 % luottamusväli (CI): 0,76–1,07).

Ruuan vaikutus

Everolimuusin C_{max} pienenee 60 %:lla ja AUC 16 %:lla, kun tablettimuotoinen valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Vaihtelevuuden minimoimiseksi Aderolio tulee ottaa johdonmukaisesti joko ruuan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Everolimuusin veri-plasmasuhde riippuu lääkeaineen pitoisuudesta ja vaihtelee välillä 17–73 %, kun pitoisuus on 5–5 000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosenttista terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Terminaalivaiheen jakautumistilavuus (V_z/F) ylläpitoa saavilla munuaisensiirtopotilailla on 342 ± 107 litraa.

Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti. Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen everolimuusi on lääkkeen pääkomponenttina verenkierrossa. Ihmisen verenkierrosta on tunnistettu kuusi erilaista everolimuusin metaboliittia, joista kolme ovat monohydroksyloitua yhdisteitä; kaksi ovat tuotteita, joissa rengasrakenne on avautunut hydrolyysin kautta; ja yksi on everolimuusin fosfatidyylikoliinikonjugaatti. Nämä metaboliitit ovat löytyneet myös toksisuustutkimuksissa eläimillä ja niiden aktiivisuuden on todettu olevan noin 100 kertaa heikompi kuin everolimuusin. Näin ollen emoyhdisteen on katsottu olevan pääasiallisesti vastuussa everolimuusin farmakologisesta aktiivisuudesta.

Eliminaatio

Kun siklosporiinia saaville elinsiirtopotilaille annettiin kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä everolimuusia, suurin osa (80 %) radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta ja vain hyvin pieni määrä

(5 %) erittyi virtsaan. Muuttumattomassa muodossa olevaa lääkettä ei havaittu virtsassa eikä ulosteessa.

Vakaan tilan farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka oli samankaltaista sekä munuais- että sydänsiirtopotilailla, jotka saivat everolimuusia kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion kanssa. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 4 päivän kuluessa, ja pitoisuudet veressä 2–3-kertaistuvat ensimmäisen annoksen jälkeiseen altistukseen nähden. T_{max} saavutetaan 1–2 tuntia annostelun jälkeen. C_{max} on keskimäärin $11,1 \pm 4,6$ ng/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja $20,3 \pm 8,0$ ng/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. AUC on keskimäärin 75 ± 31 ng.h/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja 131 ± 59 ng.h/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. Alimmat pitoisuudet (C_{min}) ennen annoksen ottamista ovat keskimäärin $4,1 \pm 2,1$ ng/ml annoksella 0,75 mg kahdesti päivässä ja $7,1 \pm 4,6$ ng/ml annoksella 1,5 mg kahdesti päivässä. Everolimuusialtistus pysyy vakaana ensimmäisen vuoden aikana elinsiirron jälkeen. C_{min} korreloi merkitsevästi AUC-arvon kanssa (korrelaatiokerroin 0,86–0,94). Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella oraalinen puhdistuma (CL/F) on 8,8 l/h (27 %:n vaihtelu potilaiden välillä) ja keskustilan jakautumistilavuus (V_c/F) 110 l (36 %:n vaihtelu potilaiden välillä). Residuaalinen vaihtelu veren lääkepitoisuuksissa on 31 %. Eliminaation puoliintumisaika on 28 ± 7 h.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Verrattuna everolimuusin AUC-arvoon potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, keskimääräinen AUC oli 1,6 kertaa suurempi niillä 6 potilaalla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Kahdessa riippumattomalla tavalla tutkitussa ryhmässä oli 8 ja 9 potilasta, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja ensimmäisessä ryhmässä keskimääräinen AUC oli 2,1 ja toisessa 3,3 kertaa suurempi. 6 potilaalla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), keskimääräinen AUC oli 3,6 kertaa suurempi. Keskimääräinen puoliintumisaika oli 52 tuntia lievässä maksan vajaatoiminnassa, 59 tuntia keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja 78 tuntia vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Pidemmät puoliintumisajat aiheuttavat sen, että veren everolimuusipitoisuuksien vakaan tilan saavuttamiseen kuluu pidempi aika.

Munuaisten vajaatoiminta

Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetikkaan.

Pediatriset potilaat

Neljälletoista pediatriselle (iältään 2–16-vuotiaalle) *de novo* -elinsiirtopotilaalle annettiin Aderolio dispergoituvia tabletteja aloitusannoksella $0,8 \text{ mg/m}^2$ (enintään 1,5 mg) kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä siklosporiinimikroemulsioon. Annoksia säädettiin tämän jälkeen yksilöllisesti terapeutisen seurannan mukaan siten, että everolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ennen seuraavaa annosta olivat ≥ 3 ng/ml. Vakaassa tilassa everolimuusin alin pitoisuus (ns. jäännöspitoisuus) oli $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, C_{max} oli $18,2 \pm 5,5$ ng/ml ja AUC oli 118 ± 28 ng.h/ml. Nämä arvot ovat verrattavissa tilanteeseen aikuisilla, jotka saavat Aderolio-hoitoa, jonka tavoitteena ovat samankaltaiset everolimuusin jäännöspitoisuudet. Pediatrisilla potilailla vakaan tilan puhdistuma (CL/F) oli $7,1 \pm 1,7$ l/h/m² ja eliminaation puoliintumisaika oli 30 ± 11 h.

Iäkkäät potilaat

Everolimuusin oraalisisessa puhdistumassa aikuisilla arvioidaan tapahtuvan rajallista pienenemistä (0,33 %) vuosittain (tutkitujen ikä 16–70 v). Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

Etninen ryhmä

Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella oraalinen puhdistuma (CL/F) on mustaihoisilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % nopeampaa (ks. kohta 4.2).

Altistus-vastesuhteet

Everolimuusin keskimääräiset alimmat pitoisuudet ensimmäisten 6 kuukauden aikana elinsiirron jälkeen olivat yhteydessä koepalasta todettujen akuuttien hylkimistapausten ja trombosytopenian

esiintyvyyteen munuais- ja sydänsiirtopotilailla (ks. taulukko 21). Maksansiirtopotilailla keskimääräisten alimpien everolimuusipitoisuuksien ja koepalasta todetun akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuuden välistä yhteyttä ei ole määritetty täysin selvästi. Suuremman everolimuusialtistuksen ja haittavaikutusten, kuten trombosytopenian, välillä ei ole havaittu korrelaatiota (ks. taulukko 21).

Taulukko 21 Altistus-vastesuhteet everolimuusilla elinsiirtopotilaissa

Munuaise nsiiirto					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	≤ 3,4	3,5–4,5	4,6–5,7	5,8–7,7	7,8–15,0
Ei hylkimistä	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Trombosytopenia (< 100 x 10 ⁹ /l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Sydäme nsiiirto					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	≤ 3,5	3,6–5,3	5,4–7,3	7,4–10,2	10,3–21,8
Ei hylkimistä	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Trombosytopenia (< 75 x 10 ⁹ /l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Maksansiirto					
Jäännöspitoisuus (ng/ml)	≤ 3	3–8			≥ 8
Ei hoidettua, koepalasta todettua akuuttia hylkimistä	88 %	98 %			92 %
Trombosytopenia (≤ 75 x 10 ⁹ /l)	35 %	13 %			18 %

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirellä, rotalla, minisialla, apinalla ja kanilla. Useilla lajeilla pääkohde-elimet olivat sekä urosten että naaraiden lisääntymiselimet (kivesten tubulaaridegeneraatio, sperman väheneminen lisäkiveksissä, kohdun atrofia) sekä ainoastaan rotilla keuhkot (lisääntyneet alveolaariset makrofagit) ja silmät (lentikulaarinen anteriorinen sutuurin samentuminen). Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvä tubulaaripiteelin lipofuskin eteneminen) ja hiirellä (taustaleesioiden paheneminen). Apinalla ja minisialla ei havaittu merkkejä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusihoidon vaikutti pahentavan spontaanisti ilmaantuvia perussairauksia (rotalla krooninen myokardiitti, apinalla Cocksackie-virusinfektio plasmassa ja sydämessä, minisialla ruuansulatuskanavan *Coccidia*-infektio, hiirellä ja apinalla iholeesiot). Nämä löydökset havaittiin yleisesti systeemisen altistuksen jälkeen pitoisuuksilla, jotka olivat terapeuttisella pitoisuusvälillä tai sen yläpuolella, lukuun ottamatta rottia, joilla ne ilmaantuivat terapeuttisten pitoisuuksien alapuolella johtuen everolimuusin suuresta jakaantumisesta kudoksiin.

Siklosporiini yhdessä everolimuusin kanssa sai aikaan suuremman systeemisen everolimuusialtistuksen ja toksisuuden lisääntymisen. Rotalla ei ollut uusia kohde-elimä. Apinalla havaittiin verenvuotoa ja arteriittia useissa elimissä.

Urosrotilla tehdyssä fertiliteettitutkimuksessa > 0,5 mg/kg:n annos vaikutti kivesten morfologiaan ja 5 mg/kg:n annos, joka oli terapeuttisen pitoisuusvälillä sisällä, heikensi siittiöiden liikkuvuutta sekä pienensi siittiöiden määrää ja plasman testosteronipitoisuuksia ja heikensi siten urosten hedelmällisyyttä. Vaikutusten korjaantumisesta oli todisteita. Everolimuusi ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen, mutta se läpäisi istukan ja oli sikiölle toksinen. Rotilla terapeuttisen altistuksen alapuolella olevat everolimuusipitoisuudet aiheuttivat alkio/sikiötoksisuutta, joka ilmeni

kuolleisuutena ja sikiöiden alhaisempuna painona. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkio) esiintyvyys lisääntyi annostasolla 0,3 mg/kg ja 0,9 mg/kg. Kanilla alkiotoksisuus ilmeni sikiöresorption lisääntymisenä myöhäisvaiheessa.

Genotoksisuustutkimuksissa, jotka kattoivat merkitykselliset päätetapahtumat, ei havaittu merkkejä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuuksia annettiin hiirille ja rotille enimmillään 2 vuoden ajan, onkogeenisia potentiaaleja ei havaittu suurimmallakaan annoksella, kun hiirten altistus oli 8,6-kertainen ja rottien 0,3-kertainen arvioituun kliiniseen altistukseen verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylhydroksitolueeni (E321)
Magnesiumstearaatti (E470 B)
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi, tyyppi 2910
Krospondoni, tyyppi A
Laktoosi, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyamidi/alumiini/PVC-alumiiniläpipainopakkaus.
Pakkaus sisältää 50, 60, 100 tai 250 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

0,25 mg: 35560
0,5 mg: 35561

0,75 mg: 35562
1 mg: 35563

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2019