

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕВЕРОЛІМУС
(EVEROLIMUS)

Склад:

діюча речовина: everolimus;

1 таблетка містить 0,75 мг еверолімуму;

допоміжні речовини: бутилгідрокситолуол (Е 321), магнію стеарат, лактози моногідрат, гіпромелоза, кросповідон, лактоза безводна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки від білого до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еверолімум, інгібітор сигналу проліферації, чинить імуносупресивну дію шляхом інгібування проліферації Т-клітин, активізованих антигеном, і, отже, клонального збільшення, керованого інтерлейкінами, специфічних Т-клітин, наприклад інтерлейкіном-2 і інтерлейкіном-15. Еверолімум інгібує внутрішньоклітинну передачу сигналу, що зазвичай призводить до проліферації клітин у разі зв'язування цих факторів росту Т-клітин з їх рецепторами. Блокування цього сигналу еверолімумом викликає пригнічення клітин у стадії G₁-клітинного циклу.

На молекулярному рівні еверолімум утворює комплекс із цитоплазматичним білком FKBP-12. У присутності еверолімуму пригнічується фосфорилування p70 S6-кінази, стимульоване фактором росту. Оскільки фосфорилування p70 S6-кінази знаходиться під контролем FRAP (також називається mTOR), то припускають, що комплекс еверолімум-FKBP-12 зв'язується й у такий спосіб впливає на функцію FRAP. FRAP – основний регуляторний білок, що керує метаболізмом клітин, ростом і проліферацією; у такий спосіб порушення функції FRAP призводить до пригнічення клітинного циклу, викликаного еверолімумом.

Отже, еверолімум відрізняється від циклоспорину за способом дії. На доклінічних моделях алотрансплантації комбінація еверолімуму і циклоспорину була більш ефективною, ніж тієї чи іншої сполуки окремо.

Дія еверолімуму не обмежується Т-клітинами. Еверолімум повністю пригнічує проліферацію кровотворних і некровотворних клітин, стимульованих фактором росту, таких як судинні клітини гладких м'язів. Унаслідок проліферації судинних клітин гладких м'язів, стимульованих фактором росту, ушкоджуються ендотеліальні клітини, що призводить до утворення неоінтими, яка відіграє головну роль у патогенезі хронічного відторгнення. Доклінічні дослідження еверолімуму продемонстрували інгібування утворення неоінтими на моделі алотрансплантата аорти щура.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Пікові концентрації еверолімуму досягалися через 1-2 години після застосування пероральної дози. Концентрації еверолімуму у крові пацієнтів, які перенесли трансплантацію, пропорційні до дози 0,25-15 мг. Відносна біодоступність диспергованої таблетки у порівнянні з біодоступністю звичайної таблетки становить 0,90 (90 % СІ 0,76-1,07), виходячи з співвідношення AUC.

Вплив їжі. C_{max} і AUC еверолімуму знижувалися на 60 % і 16 % відповідно, коли таблетки приймали з дуже жирною їжею. Щоб мінімізувати варіабельність, Еверолімум слід приймати або під час їди, або між прийомами їжі.

Розподіл. Коефіцієнт, що відображає співвідношення концентрації еверолімуму у крові і концентрації у плазмі крові, яка залежить від діапазону концентрацій 5-5000 нг/мл, становить від 17 % до 73 %. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 74 % у здорових добровольців і у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю. Об'єм розподілу, пов'язаний з термінальною фазою (V_z/F), у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки, становить 342 ± 107 л.

Метаболізм. Еверолімум є субстратом для CYP3A4 і P-глікопротеїну. Після прийому всередину він є основним циркулюючим у крові компонентом. Шість основних метаболітів еверолімуму були виявлені в крові людини, у тому числі три моногідроксильовані метаболіти, два метаболіти з відкритим гідролітичним кільцем та кон'югатом еверолімуму фосфатидилхоліном. Ці метаболіти також були виявлені у тварин у дослідженнях токсичності та мали приблизно в 100 разів меншу активність, ніж власне еверолімум. Таким чином, вважається, що більшість загальної фармакологічної активності еверолімуму обумовлена вихідною речовиною.

Виведення. Після одноразового застосування міченого радіоізотопом еверолімуму у пацієнтів, які перенесли трансплантацію і одержують циклоспорин, основна частина радіоактивності (80 %) була виявлена у фекаліях і лише незначна частина (5 %) виводилася з сечею. Залишки лікарського засобу не були виявлені ні у сечі, ні у фекаліях.

Фармакокінетика гомеостазу. Фармакокінетичні параметри у разі застосування еверолімуму 2 рази на день і циклоспорину у вигляді мікроемulsії були порівнянні у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки, і у пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця. Гомеостаз був досягнутий на 4-й день з 2-3-кратним накопиченням у рівнях крові у порівнянні з впливом після першої дози. T_{max} досягалося через 1-2 години після застосування дози. При прийомі дози 0,75 мг 2 рази на день C_{max} становило у середньому $11,1 \pm 4,6$ нг/мл, а AUC становило у середньому 75 ± 31 нг год/мл. При застосуванні дози 0,75 мг 2 рази на день мінімальні рівні у крові (C_{min}) до застосування дози становили у середньому $4,1 \pm 2,1$ нг/мл. Дія еверолімуму залишалася стабільною протягом 1-го року після трансплантації. C_{min} істотно корелювало з AUC, створюючи коефіцієнт кореляції між 0,86 і 0,94. За результатами з аналізу фармакокінетичних параметрів пацієнтів після перорального застосування, кліренс препарату (CL/F) становив – 8,8 л/год (варіації між пацієнтами – 27 %) і центральний об'єм розподілу (V_c/F) становив 110 л (варіації між пацієнтами – 36 %). Залишкова варіабельність у концентраціях препарату у крові становила 31 %. Період напіввиведення – 28 ± 7 годин.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів

Порушення функції печінки. У 6 пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) середнє значення AUC еверолімуму було в 1,6 раза вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки. У двох незалежних дослідженнях груп по 8 та 9 пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) середнє значення AUC було в 2.1 та 3.3 раза вище. У 6 пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) середнє значення AUC було в 3,6 раза вищим. Середні періоди напіввиведення при незначних, помірних та тяжких розладах функції печінки становили 52, 59 та 78 годин відповідно.

Порушення функції нирок. Порушення функції нирок у пацієнтів після трансплантації (діапазон Cl_{crea} ; 11-107 мл/хв) не впливало на фармакокінетичні параметри еверолімуму.

Застосування у педіатрії. CL/F еверолімуму лінійно збільшувався залежно від віку пацієнта (від 1 до 16 років), площі поверхні тіла ($0,49-1,92$ м²) і маси тіла (11-77 кг). Гомеостаз CL/F становив $10,2 \pm 3,0$ л/год/м², а період напіввиведення – 30 ± 11 годин. 19 пацієнтів дитячого віку (від 1 до 16 років) із нирковим трансплантатом *de novo* застосовували дисперговані таблетки Еверолімуму у дозі 0,8 мг/м² (максимум 1,5 мг) 2 рази на день одночасно з циклоспорином у вигляді мікроемulsії. У цієї категорії пацієнтів AUC еверолімуму досягало 87 ± 27 нг год/мл і

було таким у дорослих, які застосувували 0,75 мг препарату 2 рази на день. Стаціонарні мінімальні рівні (C_0) становили $4,4 \pm 1,7$ нг/мл.

Пацієнти літнього віку. Граничне зниження CL перорально застосовуваного еверолімусу до 0,33 % на рік було оцінено у дорослих (досліджуваний віковий діапазон становив 16-70 років). Модифікація дози не потрібна.

Етнічна належність. Згідно з аналізом фармакокінетичних параметрів популяції, кліренс препарату після перорального застосування (CL/F) був (у середньому) на 20 % вищим у пацієнтів негроїдної раси, які перенесли трансплантацію.

Залежність «дія-відповідна реакція». Середня мінімальна концентрація еверолімусу (C_0) протягом 6 місяців після трансплантації залежала від частоти випадків підтвердженого біопсією гострого відторгнення і тромбоцитопенії у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки і серця (див. таблицю 1).

У реципієнтів печінкового трансплантата не спостерігалось очевидного зв'язку між мінімальними концентраціями еверолімусу та клінічними явищами.

Таблиця 1

Трансплантація нирок					
Мінім. рівень (C_0) (нг/мл)	≤ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Відсутність відторгнення	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Тромбоцитопенія (< 100 x 10 ⁹ /л)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Трансплантація серця					
Мінім. рівень (C_0) (нг/мл)	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Відсутність відторгнення	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Тромбоцитопенія (< 75 x 10 ⁹ /л)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

Клінічні характеристики.

Показання.

Трансплантація нирки і серця

Профілактика відторгнення трансплантата у дорослих пацієнтів із низьким і помірним імунологічним ризиком після аlogenної трансплантації нирки або серця. Еверолімус слід застосовувати у комбінації з мікроемальсією циклоспорину і кортикостероїдами. Необхідний постійний моніторинг терапевтичних концентрацій з вимірюванням рівнів еверолімусу і циклоспорину в крові.

Протипоказання.

Еверолімус протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до еверолімусу, сиролімусу або до будь-якої з допоміжних речовин. Індукування анти-Т-лімфоцитарним імуноглобуліном протипоказано, якщо препарат показаний для трансплантації серця.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еверолімус метаболізується головним чином у печінці і деякою мірою – у стінці кишечника під дією CYP3A4-ізоферменту. Він також є субстратом для системи виведення багатьох лікарських препаратів, Р-глікопротеїну (Pgp). Тому лікарські препарати, які впливають на CYP3A4 і/або Pgp, можуть впливати на абсорбцію еверолімусу і його подальше виведення.

Паралельне лікування вираженими CYP3A4-інгібіторами і/або індукторами не рекомендується. Інгібітори Pgp можуть зменшувати виведення еверолімусу з клітин кишечника і підвищувати концентрацію еверолімусу у крові. *In vitro* еверолімус був конкурентноздатним інгібітором CYP3A4 і CYP2D6, що потенційно збільшує концентрації лікарських засобів, які метаболізуються цими ферментами. Таким чином, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні еверолімусу з CYP3A4- і CYP2D6-субстратами, які мають вузький

терапевтичний індекс. Усі дослідження взаємодії *in vivo* проводилися без супутнього застосування циклоспорину.

Види взаємодії, що спостерігались, внаслідок яких супутнє застосування не рекомендується
Рифампіцин (індуктор CYP3A4). Попереднє лікування здорових добровольців багаторазовими дозами рифампіцину призводило до збільшення кліренсу еверолімусу приблизно у 3 рази та зниження C_{max} на 58 % і AUC на 63 % після одноразового застосування Еверолімусу.

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4). Попереднє лікування здорових добровольців багаторазовими дозами кетоконазолу призводило до збільшення C_{max} еверолімусу в 3,9 рази і AUC в 15 разів після одноразового застосування Еверолімусу.

Очікувані види взаємодії, внаслідок яких супутнє застосування не рекомендується

Потужні інгібітори/індуктори CYP3A4. Сумісне застосування Еверолімусу з потужними інгібіторами та/або індукторами CYP3A4 (такими як ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, ритонавір та/або рифампіцин, рифабутин).

Види взаємодії, що спостерігались, які слід враховувати

Взаємодії, що впливають на застосування Еверолімусу

Циклоспорин (інгібітор CYP3A4/Pgp). Біодоступність еверолімусу істотно підвищувалася при сумісному застосуванні з циклоспорином. У дослідженні одноразової дози препарату, яку застосовували здоровим добровольцям, циклоспорин у вигляді мікроемульсії (Сандимун Неорал®) збільшував AUC еверолімусу на 168 % (діапазон 46-365 %) і C_{max} на 82 % (діапазон 25-158 %) у порівнянні з такими при застосуванні тільки еверолімусу. У разі зміни дози циклоспорину може бути потрібна корекція дози еверолімусу.

Еритроміцин (інгібітор CYP3A4). Попереднє лікування здорових добровольців багаторазовими дозами еритроміцину підвищувало C_{max} еверолімусу в 2 рази і AUC – в 4,4 рази після одноразового застосування Еверолімусу.

Верапаміл (інгібітор CYP3A4). Попереднє лікування здорових добровольців багаторазовими дозами верапамілу підвищувало C_{max} еверолімусу в C_{max} в 2,3 рази і AUC – в 3,5 рази.

Взаємодії, що впливають на застосування інших препаратів

Циклоспорин (інгібітор CYP3A4/Pgp). Якщо циклоспорин у вигляді мікроемульсії застосовується сумісно із Еверолімусом, може бути необхідне незначне зменшення дози циклоспорину (9-20%) для досягнення рекомендованих мінімальних рівнів циклоспорину (C_0).

Октреотид. Одночасне застосування еверолімусу з депо октреотиду підвищувало C_{min} октреотиду при 1,47-кратному середньому геометричному співвідношенні еверолімус/плацебо.

Аторвастатин (субстрат CYP3A4) і правастатин (субстрат P_g). Одноразове застосування Еверолімусу здоровими добровольцями одночасно з аторвастатином або правастатином не впливало клінічно значущою мірою на фармакокінетику аторвастатину, правастатину і еверолімусу, як і на загальну біореактивність ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові. Однак ці результати не можуть екстраполюватися на інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Пацієнтів, які застосовують інгібітори ГМГ-КоА-редуктази та / або фібрати, необхідно контролювати, адже можливий розвиток рабдоміолізу та інших побічних ефектів.

Мідазолам (субстрат CYP3A4). У двоперіодному перехресному дослідженні лікарської взаємодії фіксованої послідовності 25 здорових добровольців застосовували пероральну разову дозу 4 мг мідазоламу в період 1. В період 2 вони застосовували еверолімус 10 мг один раз на день протягом 5 днів і одноразову дозу 4 мг мідазоламу з останньою дозою еверолімусу. C_{max} мідазоламу збільшилась у 1,25 рази (90% ДІ, 1,14-1,37) і AUC $_{\infty}$ збільшилась у 1,30 рази (1,22-1,39). Період напіввиведення мідазоламу залишався незмінним. Це дослідження показало, що еверолімус є слабким інгібітором CYP3A4.

Інші можливі взаємодії.

Помірні індуктори CYP3A4. Індуктори CYP3A4 (наприклад звіробій, антиконвульсанти, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, анти-ВІЛ-препарати: іфавіренц, невірапін) можуть підвищувати метаболізм еверолімусу і зменшувати рівень еверолімусу у крові.

Помірні інгібітори CYP3A4 і P_gP (наприклад протигрибкові засоби (флуконазол), макролідні антибіотики (еритроміцин), блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, нікардипін,

дилгіазем); *інгібітори протеази* (нелфінавір, індинавір, ампренавір) можуть підвищувати рівні еверолімусу у крові.

Інгібітори Pgp. Інгібітори Pgp можуть знижувати вивільнення еверолімусу з клітин ШКТ і підвищувати його рівень у крові.

Субстрати CYP3A4 та CYP2D6. *In vitro* еверолімус був конкурентноздатним інгібітором CYP3A4 і CYP2D6, який потенційно збільшує концентрації лікарських препаратів, що метаболізуються цими ферментами. Таким чином, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні еверолімусу з CYP3A4- і CYP2D6-субстратами, які мають вузький терапевтичний індекс. Усі дослідження взаємодії *in vivo* проводилися без супутнього застосування циклоспорину.

Інгібітори АПФ. Супутнє застосування Еверолімусу та інгібіторів АПФ може збільшити ризик ангіоневротичного набряку.

Взаємодія препарату з їжею/напоями. Грейпфрут і грейпфрутовий сік впливають на активність цитохрому P450 і Pgp, тому його вживання слід уникати.

Вакцинація. Імуносупресанти можуть впливати на відповідну реакцію на щеплення, тому вакцинація, проведена під час лікування Еверолімусом, може бути менш ефективною. Застосування живих вакцин слід уникати.

Особливості застосування.

Імуносупресія

Існують обмежені дані про застосування Еверолімусу без інгібітора кальциневрину (ІКН), зокрема циклоспорину або такролімусу. Підвищений ризик гострого відторгнення спостерігався у пацієнтів, які припинили прийом ІКН, порівняно з тими, які продовжували приймати ІКН.

У клінічних випробуваннях Еверолімус застосовувався одночасно з мікроемulsionією циклоспорину або з такролімусом, базиліксимабом і кортикостероїдами. Адекватні дослідження застосування Еверолімусу у комбінації з іншими імуносупресантами, крім зазначених, не проводилися.

Адекватні дослідження застосування Еверолімусу пацієнтам з високим імунологічним ризиком не проводилися.

Реципієнти ниркових трансплантатів при холодовій ішемії > 40 годин, позитивним маркером Т-клітин зі специфічною донорською трансфузією були виключені з клінічних досліджень. У клінічні випробування при серцевих трансплантатах не були включені пацієнти з панель-реактивним антитілом (PRA) > 20 %. При обох показаннях пацієнти були виключені, якщо вони мали пересадку кількох солідних органів (включаючи більш ніж одну нирку), якщо у них була попередня трансплантація органа або якщо вони були отримувачем АВО-несумісних органів. Імунологічний ризик у пацієнтів, які не були виключені з випробувань, згідно з вищезазначеними критеріями, вважався невеликим.

Трансплантація серця: протипоказання індукування анти-Т-лімфоцитарним імуноглобуліном

Індукування анти-Т-лімфоцитарним імуноглобуліном із супутнім застосуванням Еверолімусу/циклоспорину/стероїдів протипоказане. У клінічному дослідженні за участю пацієнтів, яким проводилась трансплантація серця (дослідження A2310), істотно підвищений рівень смертності і захворюваності на серйозні інфекції спостерігався протягом перших трьох місяців після трансплантації в підгрупі пацієнтів, які отримували індукційну терапію з застосуванням анти-Т-лімфоцитарного імуноглобуліну і еверолімусу (ЕВР), в порівнянні з активною контрольною групою, в якій вводився мофетилу мікофенолат (ММФ). Зростання смертності було особливо помітним у пацієнтів, госпіталізованих до трансплантації і яким була потрібна допоміжна шлуночкова система (VAD) (смерть при застосуванні ЕВР 5/9 (55,6%) порівняно з ММФ 1/14 (7,1%)). Незалежно від функції нирок, смертність була значно більшою при застосуванні еверолімусу в порівнянні з мікофенолатом у підгрупі анти-Т-лімфоцитарного імуноглобуліну. Однак у пацієнтів з порушеною функцією нирок (ШКФ < 40 мл/хв) частка смертей була особливо високою, майже 30% (смерть при застосуванні ЕВР - 6/21 (28,6%)

порівняно з ММФ 2/20 (10%).

Серйозні і опортуністичні інфекції

Пацієнти, які застосовують імунодепресанти, у тому числі Еверолімус, мають підвищений ризик опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибових, вірусних і протозойних). Повідомлялося також про летальні інфекції і сепсис у пацієнтів, що отримували Еверолімус.

Серед опортуністичних інфекцій, до яких можуть бути схильні пацієнти, які застосовують імунодепресанти, є поліомавірусні інфекції, серед них: ВК-вірусасоційована нефропатія, що може призвести до втрати трансплантата нирки, і JC-вірусасоційована прогресуюча розсіяна лейкоенцефалопатія (PML), що може мати летальний наслідок. Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням, що повинні враховувати лікарі при диференційній діагностиці пацієнтів з ослабленим імунітетом і погіршенням функції нирок або неврологічними симптомами.

У клінічних дослідженнях Еверолімусу протимікробна профілактика пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), і цитомегаловірусу (ЦМВ) була рекомендована після трансплантації, особливо у пацієнтів, схильних до підвищеного ризику опортуністичних інфекцій.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки необхідно ретельно контролювати мінімальні рівні еверолімусу у крові (C₀) та рекомендується коригування дози еверолімусу.

Взаємодія з потужними інгібіторами, індукторами СYP3A4

Сумісне застосування Еверолімусу з вираженими інгібіторами СYP3A4 (наприклад з такими, як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, ритонавір) та індукторами СYP3A4 (наприклад з рифампіцином, рифабутином) не рекомендується, якщо користь не перевищує ризик.

Моніторинг мінімальних рівнів еверолімусу у цілісній крові (C₀) рекомендується протягом, одночасного застосування індукторів або інгібіторів СYP3A4, а також після закінчення їх застосування.

Лімфоми та інші злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які застосовують імуносупресанти, включаючи Еверолімус, можливий підвищений ризик розвитку лімфом або інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри. Передбачається, що абсолютний ризик скоріше пов'язаний із тривалістю та інтенсивністю імуносупресії, ніж із застосуванням певного лікарського засобу. Пацієнтам необхідно регулярно обстежуватися на наявність новоутворень шкіри, рекомендовано обмежувати вплив сонячного світла та ультрафіолетових променів, слід використовувати відповідний сонцезахисний крем.

Гіперліпідемія

Сумісне застосування Еверолімусу і мікроемульсії циклоспорину пацієнтам, які перенесли трансплантацію, було пов'язано зі збільшенням рівня холестерину і тригліцеридів у сироватці крові, що може потребувати відповідного лікування. У пацієнтів, яким призначено Еверолімус, потрібно контролювати рівень ліпідів і у разі необхідності провести терапію, що включає препарати, які знижують рівень ліпідів, і призначити відповідну дієту. Для пацієнтів із наявною гіперліпідемією перед початком імуносупресивної терапії, включаючи Еверолімус, слід зважити потенційну користь від лікування препаратом і можливий ризик. Так само необхідно ще раз зважити користь і ризик продовження терапії Еверолімусом для хворих із тяжкою стійкою гіперліпідемією.

У пацієнтів, які застосовують Еверолімус у поєднанні з інгібітором ГМГ-КоА-редуктази і/або фібратором, слід контролювати можливий розвиток рабдоміолізу та інших побічних ефектів, як описано у відповідній інформації про призначення цих лікарських засобів.

Ангіоневротичний набряк

Застосування Еверолімусу і інгібіторів АПФ часто було пов'язане із розвитком набряку Квінке.

Нефротоксичність

Застосування препарату із високими дозами циклоспорину підвищує ризик виникнення порушень функції нирок, тому необхідне зниження дози циклоспорину, який застосовують

у комбінації з Еверолімусом для профілактики порушень функції нирок.

Регулярний моніторинг функції нирок рекомендується всім пацієнтам. Слід мати на увазі, що у пацієнтам із підвищеним рівнем креатиніну у сироватці крові буде потрібна відповідна модифікація режиму імуносупресії. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні з іншими препаратами, які негативно впливають на функцію нирок.

Протеїнурія

Застосування Еверолімусу з циклоспорином у пацієнтів із нирковим трансплантатом *de novo* може супроводжуватися посиленням протеїнурії. Ризик збільшується при підвищенні рівнів еверолімусу в крові. У пацієнтів із нирковим трансплантатом при слабо вираженій протеїнурії під час проведення підтримуючої терапії імунодепресантами, включаючи інгібітор кальциневрину, були повідомлення про збільшення рівня протеїнурії, коли замість ІКН призначали Еверолімус. При припиненні застосування Еверолімусу та поверненні до застосування ІКН відмічалася зворотна реакція. У пацієнтів, які застосовують Еверолімус, необхідно контролювати рівень протеїнурії.

Тромбоз ниркового трансплантата

Були повідомлення про збільшення ризику виникнення тромбозу артерій та вен нирки, що призводив до відторгнення трансплантата. Це явище найчастіше спостерігалось протягом перших 30 днів після трансплантації.

Ускладнення при загоєнні ран

Еверолімус, як і інші інгібітори mTOR, може послаблювати процес загоєння ран та призводити до таких ускладнень після трансплантації, як розходження краю рани, накопичення рідини, ранова інфекція, при яких може бути потрібне додаткове хірургічне втручання.

Найбільш часто повідомлялося про лімфоцеле у реципієнтів ниркового трансплантата із тенденцію переважання у пацієнтів з більш високим індексом маси тіла.

Перикардіальний і плевральний випіт

Частота перикардіального і плевального випоту підвищена у реципієнтів серцевого трансплантата; ці явища відбуваються здебільшого протягом 30 днів (більше 75% випадків).

Чоловіче безпліддя

В медичній літературі повідомляється про оборотну азооспермію і олігоспермію у пацієнтів, які застосовували інгібітори mTOR. Доклінічні токсикологічні дослідження показали, що еверолімус може зменшити сперматогенез. Чоловіче безпліддя слід розглядати як потенційний ризик при тривалій терапії Еверолімусом.

Тромботичні мікроангіопатичні розлади

При одночасному застосуванні Еверолімусу та інгібітора кальциневрину (ІКН) може підвищуватися ризик виникнення ІКН-індукованого гемолітико-уремічного синдрому / тромботичної тромбоцитопенічної пурпури / тромботичної мікроангіопатії.

Порушення обміну речовин/непереносимість допоміжних речовин

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або з синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат.

Сумісне застосування Еверолімусу та АСЕ-інгібіторів часто призводило до виникнення ангіоедеми.

Інтерстиціальні захворювання легенів

Випадки інтерстиціального захворювання легенів, тобто інтрапаренхіматозного запалення легенів (пневмонії) та/або фіброзу неінфекційної етіології, деякі зі летальним наслідком, спостерігалися у хворих, які отримували рапаміцин або його похідні, у тому числі Еверолімус. Діагноз інтерстиціальний полікістоз легень (ILD) необхідно диференціювати у пацієнтів із симптомами інфекційної пневмонії, яка не піддається лікуванню антибіотиками, але інфекційні, неопластичні та інші немедикаментозні причини були виключені при проведенні відповідних обстежень. Стан пацієнтів, як правило, покращувався після відміни Еверолімусу та/або при призначенні глюкокортикоїдної терапії. Проте також відзначались летальні випадки.

Нові випадки цукрового діабету

При застосуванні Еверолімусу спостерігалось збільшення ризику виникнення цукрового діабету

після трансплантації. Тому слід контролювати концентрацію глюкози у крові пацієнтів, які застосовують Еверолімус.

Вакцинація

Імуносупресанти можуть впливати на відповідну реакцію на щеплення, тому вакцинація, проведена під час лікування Еверолімусом, може бути менш ефективною. Застосування живих вакцин слід уникати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не існує адекватних даних щодо застосування Еверолімусу у період вагітності. Потенційний ризик не встановлений. Еверолімус не можна призначати у період вагітності, якщо потенційна користь для вагітної не перевищує потенційний ризик для плода. Жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про те, що їм слід використовувати ефективні методи контрацепції під час терапії Еверолімусом і протягом 8 тижнів після припинення лікування.

Невідомо, чи проникає еверолімус у грудне молоко. Тому на період лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Еверолімусом має проводити в умовах стаціонару лише лікар, у якого є досвід імуносупресивної терапії і лікування пацієнтів після трансплантації органів і який має доступ до контролю рівнів еверолімусу у цілісній крові.

Дорослі. Добову дозу Еверолімусу слід призначати перорально, розподіливши на 2 прийоми (2 рази на добу). Еверолімус слід приймати або з їжею, або між прийомами їжі, в один і той же самий час, що й циклоспорин (у вигляді мікроемульсії) або такролімус.

Еверолімус призначений лише для перорального застосування.

Таблетки Еверолімусу слід ковтати цілими, запиваючи 1 склянкою води.

Для пацієнтів, які отримують Еверолімус, може бути необхідним коригування дози, що залежить від досягнутих рівнів еверолімусу у крові, переносимості, індивідуальної відповідної реакції, зміни у супутньому лікуванні і клінічній картині. Коригування дози можна здійснювати з

4-5-денними інтервалами (див. «Моніторинг терапевтичних концентрацій»).

Доза 3 мг протипоказана, оскільки різні дослідження показали підвищення смертності при її застосуванні.

Трансплантація нирки і серця. Рекомендована початкова доза препарату становить 0,75 мг двічі на день та повинна застосовуватися якомога швидше після трансплантації. Цільовий мінімальний рівень складає 3-8 нг/мл.

Пацієнти негроїдної раси. Частота підтверджених біопсією випадків гострого відторгнення трансплантата була значно вищою у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Дотепер дані про ефективність і безпеку препарату обмежені, аби дати певні рекомендації щодо лікування еверолімусом пацієнтів негроїдної раси.

Діти. Достатні дані щодо застосування Еверолімусу для лікування дітей відсутні, щоб підтвердити його призначення пацієнтам цієї вікової групи. Однак існує обмежена інформація про пересадження нирки у дітей.

Пацієнти літнього віку (≥65 років). Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам віком понад 65 років обмежений. Однак немає очевидних розходжень у фармакокінетиці еверолімусу у пацієнтів 65-70 років і старших у порівнянні з фармакокінетикою у пацієнтів більш молодого віку.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Коригування дози не потрібне.

Пацієнти з печінковою недостатністю. У пацієнтів із порушенням функції печінки необхідно ретельно контролювати рівні еверолімусу у цілісній крові (C₀). Пацієнтам із печінковою

недостатністю від легкого до помірного ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) дозу слід зменшити приблизно до двох третин нормальної дози. Для пацієнтів із печінковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня (клас В або С за класифікацією Чайлда-П'ю) дозу необхідно зменшити приблизно до половини нормальної дози. Подальше титрування дози має ґрунтуватися на моніторингу терапевтичних концентрацій.

Моніторинг терапевтичних концентрацій. Рекомендується контроль терапевтичного рівня еверолімусу у цілісній крові. Згідно з даними аналізу «вплив-ефективність і вплив-безпека», пацієнти, у яких мінімальний рівень еверолімусу у цілісній крові (C_0) досягав > 3 нг/мл, мали нижчу частоту підтвердженого біопсією гострого відторгнення як ниркового, так і серцевого трансплантата. Рекомендована верхня межа терапевтичного діапазону не повинна перевищувати 8 нг/мл. Доза понад 12 нг/мл не досліджувалася. Описані вище рекомендовані діапазони еверолімусу ґрунтуються на даних, отриманих методами рідинної хроматографії і тандемної мас-спектрометрії.

Особливо важливо контролювати концентрації еверолімусу у крові пацієнтів із печінковою недостатністю; при одночасному застосуванні виражених індукторів СYP3A4 або інгібіторів, а також після закінчення їх застосування; при істотному зниженні дози циклоспорину або припиненні його застосування.

Оптимально, щоб корекція дози Еверолімусу здійснювалася на підставі більш ніж одного вимірювання мінімальної концентрації (C_0), проведеного не раніше ніж через 4-5 днів після останньої зміни дози. У пацієнтів з печінковою недостатністю коригування дози має ґрунтуватися на 2 послідовних вимірюваннях мінімального рівня, з урахуванням тривалого періоду напіввиведення еверолімусу. Оскільки циклоспорин взаємодіє з еверолімусом, рівні еверолімусу можуть знижуватися при зменшенні дози циклоспорину (тобто мінімальна концентрація (C_0) < 50 нг/мл).

Рекомендовані дози циклоспорину при трансплантації нирок. Еверолімус не слід застосовувати протягом тривалого часу одночасно з високими дозами циклоспорину. Внаслідок зниження дози циклоспорину у пацієнтів із нирковим трансплантатом, які застосовують Еверолімус, поліпшується функція нирок. Терапію Еверолімусом та зменшення дози циклоспорину і стероїдів потрібно починати одразу після трансплантації нирки. Еверолімус не слід застосовувати одночасно з високими дозами циклоспорину. У ході дослідження A2309 середня початкова доза циклоспорину становила $5,21 \pm 2,72$ мг/кг/добу. В подальшому дозу коригували до досягнення рекомендованого цільового рівня циклоспорину в крові (див. таблицю 2) з поступовим зниженням до середньої дози $1,49 \pm 0,68$ мг/кг/добу і середнього мінімального рівня циклоспорину в крові 55 ± 38 нг/мл до 12-го місяця.

Таблиця 2.

Рекомендований діапазон мінімальних рівнів циклоспорину в крові у пацієнтів, що приймають Еверолімус

Препарат	1-й місяць	2-3-й місяць	4-5-й місяць	6-12-й місяць
Циклоспорин C_0 (нг/мл)	100-200	75-150	50-100	25-50

Якщо скорочення впливу циклоспорину призводить до ознак відторгнення трансплантата, слід переглянути доцільність подальшого лікування Еверолімусом.

Перед зменшенням дози циклоспорину необхідно встановити, що рівноважна мінімальна концентрація еверолімусу у цілісній крові (C_0) ≥ 3 нг/мл.

Існують обмежені дані відносно дози Еверолімусу, яку застосовують для підтримуючої терапії мінімальної концентрації циклоспорину нижче 50 нг/мл або рівнем C_2 , нижчим за 350 нг/мл.

Рекомендовані дози циклоспорину при трансплантації серця. Пацієнти, які перенесли трансплантацію серця, у підтримуючій фазі лікування повинні одержувати зменшену дозу циклоспорину як допустиму дозу з метою поліпшення ниркової функції

(див. таблицю 3). У пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця, доза циклоспорину може ґрунтуватися на мінімальних рівнях циклоспорину у крові, вказаних у таблиці 3.

Таблиця 3. *Трансплантація серця*: Рекомендовані мінімальні рівні циклоспорину у пацієнтів, що приймають Еверолімус

Препарат	1-й місяць	2-й місяць	3-4 місяць	5-6 місяць	7-12 місяць
Циклоспорин C ₀ (нг/мл)	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

Рекомендується продовжувати дотримуватися знижених мінімальних рівнів циклоспорину (C₀) 50-100 нг/мл під час застосування його у комбінації з Еверолімусом протягом 12-місячного періоду лікування. Проте дані щодо пацієнтів з трансплантацією серця, що продовжували цей режим лікування більш ніж 12 місяців, наразі обмежений.

Рівні циклоспорину слід ретельно контролювати для забезпечення їх відповідності рекомендованому діапазону для зниження ризику нефротоксичності.

Пацієнти, у яких раніше ризик відторгнення трансплантата попереджує титрування до зниження рівня циклоспорину в крові зазнають підвищеного ризику нефротоксичності. У таких випадках слід переглянути доцільність подальшого лікування Еверолімусом з урахуванням інших видів терапії.

Перед зменшенням дози циклоспорину необхідно встановити, що рівноважний мінімальний рівень еверолімусу в крові (C₀) становить ≥ 3 нг/мл.

Діти. Адекватні дані щодо застосування Еверолімусу для лікування дітей відсутні.

Передозування.

Дані про передозування дуже обмежені. Відомо про одне випадкове застосування 1,5 мг еверолімусу 2-річною дитиною, але ніякі побічні дії не спостерігалися. Одноразові дози до

25 мг, які застосовували пацієнтам після трансплантації, добре переносилися.

Загальні підтримуючі заходи необхідно проводити в усіх випадках передозування.

Побічні реакції.

Еверолімус у комбінації з циклоспорином вивчали в п'яти дослідженнях у реципієнтів ниркового трансплантата, загалом 2497 пацієнтів і у трьох дослідженнях у реципієнтів трансплантата серця, загалом 1531 пацієнт (вибірка «всі пацієнти, що почали отримувати лікування»).

Крім того, Еверолімус у комбінації з такролімусом вивчали в одному дослідженні, яке включало 719 реципієнтів трансплантата печінки (вибірка «всі пацієнти, що почали отримувати лікування»).

Частоту побічних реакцій, наведених нижче, було визначено з аналізу випадків, які спостерігалися протягом 12 місяців у багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях, що вивчали застосування Еверолімусу в комбінації з інгібіторами кальциневрину і кортикостероїдами реципієнтам трансплантата. Всі дослідження включали групу лікування без Еверолімусу на основі стандартної терапії ІКН.

Далі подано побічні реакції, що можливо або ймовірно пов'язані з Еверолімусом і спостерігалися в клінічних дослідженнях фази III. Якщо не вказано інше, ці розлади були виявлені з підвищеною частотою у дослідженнях фази III, в яких порівнювали Еверолімус зі стандартними схемами терапії без Еверолімусу. Профіль побічних реакцій є відносно постійним при всіх показаннях після трансплантації. Його складено відповідно до стандартних класів органів за MedDRA.

Побічні явища наведені відповідно до частоти виникнення: дуже часто > 1/10, часто > 1/100 і < 1/10, іноді > 1/1000 і < 1/100, рідко > 1/10000 і < 1/1000, дуже рідко < 1/10000.

Інфекції та інвазії.

Дуже часто: вірусні, бактеріальні і грибові інфекції (63,1%), інфекції верхніх дихальних шляхів (24,8%), інфекції сечовивідних шляхів (24,8%; часто при трансплантації серця), інфекції нижніх дихальних шляхів, у тому числі пневмонія (12,9%; часто при трансплантації нирки).

Часто: сепсис, ранева інфекція.

Новоутворення.

Часто: злоякісні або невизначені пухлини, пухлини шкіри.

Нечасто: лімфоми, лімфопроліферативні розлади.

Кров і лімфатична система.

Дуже часто: анемія / еритропенія (41,9%), лейкопенія (15,8%), тромбоцитопенія (11,1%).

Часто: панцитопенія, тромботично-мікроангіопатичні розлади (тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітичний уремічний синдром, тромботичні мікроангіопатії).

Ендокринні порушення.

Нечасто: гіпогонадізм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів).

Порушення обміну речовин і харчування.

Дуже часто: гіперліпідемія (холестерол і тригліцериди) (52,2%).

вперше діагностований цукровий діабет (21,2%), гіпокаліємія (12,9%).

Психічні розлади

Дуже часто: безсоння (26,9%), тривожність (15,1%).

Порушення з боку нервової системи

Дуже часто: головний біль (28,0%).

Серцеві порушення.

Дуже часто: перикардіальний випіт (при трансплантації серця) (39,8%).

Часто: тахікардія.

Судинні порушення.

Дуже часто: артеріальна гіпертензія (46,2%), венозна тромбоемболія (12,2%).

Часто: лімфоцеле, носова кровотеча, тромбоз трансплантата нирки.

Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт*.

Порушення з боку дихальної, торакальної і медіастинальної системи.

Дуже часто: плевральний випіт (25,4%; часто при трансплантації нирки), кашель (20,4%; часто при трансплантації нирки), задишка (16,8%; часто при трансплантації нирки).

Часто: пневмонія.

Нечасто: інтерстиціальна хвороба легень.

Рідко: легеневий альвеолярний протеїноз*.

Порушення з боку травної системи.

Дуже часто: запор, абдомінальний біль (18,4%), діарея (19,2%), нудота (29,6%), блювання (14,6%).

Часто: орофарингеальний біль, панкреатит, стоматит/виразки в ротовій порожнині.

Порушення функції печінки і жовчного міхура.

Нечасто: неінфекційний гепатит, жовтяниця.

Шкіра і підшкірна тканина.

Часто: акне, висип.

Рідко: еритродермія*.

Порушення з боку імунної системи: можливі реакції гіперчутливості.

Скелетно-м'язова система і сполучна тканина.

Часто: артралгія, міалгія.

Сечовидільна система.

Часто: протеїнурія, некроз ниркових каналців (при трансплантації нирок), ниркова недостатність, в основному у разі застосування з повною дозою інгібітора кальциневрину – циклоспорину.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: еректильна дисфункція.

Загальні порушення.

Дуже часто: периферичний набряк (44,9%), порушення загоєння ран (32,5%), лихоманка (18,6%), біль (15,4%).

Часто: ангіоневротичний набряк, переважно язика та глотки, головним чином при застосуванні інгібіторів АПФ, грижа післяопераційного рубця.

Дослідження.

Часто: порушення, виявлені при аналізі функції печінки (підвищення рівнів гамма-GT, АСТ, АЛТ).

* Постмаркетингові дослідження

У контрольованих клінічних випробуваннях, де 3256 пацієнтів отримували Еверолімус у комбінації з іншими імуносупресантами і проходили спостереження протягом мінімум 1 року, у 3,1% пацієнтів розвинулись злоякісні новоутворення (1,0% - злоякісні захворювання шкіри; 0,6% - лімфоми або лімфопроліферативні розлади). Виникнення побічних ефектів може залежати від ступеня і тривалості режиму імуносупресії. В основних дослідженнях підвищення рівня креатиніну у сироватці крові спостерігалось частіше у пацієнтів, які отримували Еверолімус у комбінації з повною дозою циклоспорину у вигляді мікроемульсії, ніж у пацієнтів контрольної групи. Загальна частота виникнення побічних ефектів була нижчою при зменшенні дози циклоспорину (у вигляді мікроемульсії).

У клінічних дослідженнях рекомендований в даний час режим застосування циклоспорину разом з Еверолімусом у низькій дозі обумовив покращення ниркової функції порівняно з попередніми дослідженнями, в яких Еверолімус вводили одночасно з повними дозами циклоспорину. Профіль небажаних явищ, зазначений вище, в цілому був приблизно схожим незалежно від застосування режиму дозування з повною або зниженою дозою циклоспорину.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у захищеному від впливу світла і вологи місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.