

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Everolimus Vipharm 2,5 mg tablety

Everolimus Vipharm 5 mg tablety

Everolimus Vipharm 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Everolimus Vipharm 2,5 mg: Každá tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

Everolimus Vipharm 5 mg: Každá tableta obsahuje 5 mg everolimu.

Everolimus Vipharm 10 mg: Každá tableta obsahuje 10 mg everolimu.

Pomocná látka so známym účinkom

Everolimus Vipharm 2,5 mg: Každá tableta obsahuje 65,58 mg laktózy.

Everolimus Vipharm 5 mg: Každá tableta obsahuje 131,16 mg laktózy.

Everolimus Vipharm 10 mg: Každá tableta obsahuje 262,3 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Everolimus Vipharm 2,5 mg tablety sú biele až takmer biele, oválne tablety plochého tvaru s označením „EVR“ na jednej strane a „2,5“ na druhej strane, približne 10 mm dlhé a 4 mm široké.

Everolimus Vipharm 5 mg tablety sú biele až takmer biele, oválne tablety plochého tvaru s označením „EVR“ na jednej strane a „5“ na druhej strane, približne 12 mm dlhé a 5 mm široké.

Everolimus Vipharm 10 mg tablety sú biele až takmer biele, oválne tablety plochého tvaru s označením „EVR“ na jednej strane a „NAT“ na druhej strane, približne 15 mm dlhé a 6 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pokročilý karcinóm prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov

Everolimus Vipharm je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov a negatívnou HER2/neu v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien bez symptomatického viscerálneho postihnutia po recidíve alebo progresii ochorenia po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy.

Neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu

Everolimus Vipharm je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre alebo stredne diferencovaných neuroendokrinných nádorov pankreatického pôvodu u dospelých s progresiou ochorenia.

Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

Everolimus Vipharm je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných (stupeň G1 alebo G2), nefunkčných neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu u dospelých s progresiou ochorenia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Karcinóm obličkových buniek

Everolimus Vipfarm je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličkových buniek, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po cielenej liečbe zameranej na VEGF.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Everolimom Vipfarm má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie schémy je Everolimus Vipfarm dostupný vo forme 2,5 mg, 5 mg a 10 mg tabliet.

Odporúčaná dávka je 10 mg everolimu jedenkrát denne. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ je stále klinicky prospešná, alebo pokiaľ nevznikne neprijateľná toxicita.

Po vynechaní dávky si pacient nemá vziať dávku dodatočne, ale má užiť najbližšiu predpísanú dávku ako zvyčajne.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Liečba závažných a/alebo netolerovateľných suspektných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávky a/alebo dočasné prerušenie liečby Everolimom Vipfarm. V prípade nežiaducich reakcií 1. stupňa závažnosti zvyčajne nie je potrebná úprava dávky. Ak je potrebné znížiť dávku, odporúčaná dávka je 5 mg denne a nesmie sa znížiť na menej ako 5 mg denne.

V Tabuľke 1 sú zhrnuté odporúčania na úpravu dávky pri špecifických nežiaducich reakciách (pozri aj časť 4.4).

Tabuľka 1 **Odporúčania na úpravu dávky Everolimu Vipfarm**

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Úprava dávky Everolimu Vipfarm
Neinfekčná pneumonitída	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, až kým sa príznaky nezmiernia na ≤ 1. stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne. Ukončite liečbu, ak nedôjde k úprave stavu v priebehu 4 týždňov.
	3. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, až kým sa príznaky nezmiernia na ≤ 1. stupeň. Zvážte opätovné začatie liečby dávkou 5 mg denne. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 3. stupňa, zvážte ukončenie liečby.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.
Stomatitída	2. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1. stupeň. Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou. Ak sa znovu vyskytne stomatitída 2. stupňa, prerušte podávanie lieku až do úpravy stavu na ≤ 1. stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1. stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.

Ďalšie príznaky nehematologickej toxicity (okrem metabolických príhod)	2. stupeň	Ak sú príznaky toxicity tolerovateľné, nie je potrebná žiadna úprava dávky. Ak sa príznaky toxicity stanú netolerovateľnými, dočasne prerušte podávanie lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 2. stupňa, prerušte liečbu až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Zvážte opätovné začatie liečby dávkou 5 mg denne. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 3. stupňa, zvážte ukončenie liečby.
	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
Metabolické príhody (napr. hyperglykémia, dyslipidémia)	2. stupeň	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
Trombocytopenia	2. stupeň (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou.
	3. a 4. stupeň ($< 50 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
Neutropénia	2. stupeň ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	3. stupeň (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 2 . stupeň ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou.
	4. stupeň ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 2 . stupeň ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
Febrilná neutropénia	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 2 . stupeň ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) a vymiznutia horúčky. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
¹ Stupne závažnosti sú stanovené podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny, verzia 3 (<i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i>).		

Osobitné skupiny pacientovStarší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

- Mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) – odporúčaná dávka je 7,5 mg denne.
- Stredne závažná porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) – odporúčaná dávka je 5 mg denne.

- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) – Everolimus Vipharm sa odporúča, iba ak požadovaný prínos prevažuje riziko. V tomto prípade sa nesmie prekročiť dávka 2,5 mg denne.

Je potrebné vykonať úpravy dávky, ak sa stav funkcie pečene pacienta (hodnotený podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) zmení počas liečby (pozri aj časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť everolimu u detí vo veku od 0 do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Everolimus Vipharm sa má podávať perorálne jedenkrát denne v rovnakom čase každý deň a dôsledne buď s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety Everolimu Vipharm sa majú prehltnúť vcelku a zapíť pohárom vody. Tablety sa nemajú hrýzť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné deriváty rapamycínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neinfekčná pneumonitída

Neinfekčná pneumonitída je skupinovým účinkom derivátov rapamycínu vrátane everolimu. Neinfekčná pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc) bola u pacientov užívajúcich everolimus hlásená často (pozri časť 4.8). Niektoré prípady boli závažné a zriedkavo sa skončili úmrtím. Diagnóza neinfekčnej pneumonitídy sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sú prítomné nešpecifické respiračné prejavy a príznaky, napríklad hypoxia, pleurálny výpotok, kašeľ alebo dyspnoe, a u ktorých sa prostredníctvom náležitých vyšetrení vylúči, že ich príčinou je infekcia, nádorové ochorenie alebo iné stavy nemedicínskeho charakteru. V rámci diferenciálnej diagnózy neinfekčnej pneumonitídy sa majú vylúčiť oportúnne infekcie, napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (predtým *Pneumocystis carinii*) (PJP, PCP) (pozri „Infekcie“ uvedené nižšie). Je potrebné upozorniť pacientov, aby okamžite ohlásili výskyt akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa respiračných príznakov.

Pacienti, u ktorých vzniknú rádiologické zmeny poukazujúce na neinfekčnú pneumonitídu a ktorí majú málo alebo nemajú žiadne príznaky, môžu pokračovať v liečbe Everolimom Vipharm bez úprav dávky. Ak sú príznaky stredne závažné (2. stupeň) alebo závažné (3. stupeň), môže byť indikované podávanie kortikosteroidov až do odznenia klinických príznakov.

U pacientov, u ktorých je potrebné podávanie kortikosteroidov na liečbu neinfekčnej pneumonitídy, sa môže zvážiť profylaxia PJP/PCP.

Infekcie

Everolimus má imunosupresívne vlastnosti a môže zvýšiť náchylnosť pacientov na bakteriálne, mykotické, vírusové alebo protozoálne infekcie vrátane infekcií, spôsobených oportúnnymi patogénmi (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich everolimus sa zaznamenali lokálne a systémové infekcie zahŕňajúce pneumóniu, iné bakteriálne infekcie, invazívne mykotické infekcie, napríklad aspergilózu, kandidózu alebo PJP/PCP, a vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu hepatitídy B. Niektoré z týchto infekcií boli závažné (napr. viedli k sepse, k zlyhaniu dýchania alebo pečene) a občas smrteľné.

Lekári a pacienti si majú byť vedomí zvýšeného rizika vzniku infekcie počas liečby Everolimom Vipharm. Už existujúce infekcie sa majú náležite liečiť a pred začiatkom liečby Everolimom Vipharm musia byť úplne vyliečené. Počas liečby Everolimom Vipharm sa musia aktívne

vyhľadávať príznaky a prejavy infekcie; ak sa diagnostikuje infekcia, má sa okamžite začať vhodná liečba a zväžiť prerušenie alebo ukončenie liečby Everolimom Vipharm.

Ak sa diagnostikuje invazívna systémová mykotická infekcia, liečba Everolimom Vipharm sa musí okamžite a natrvalo ukončiť a pacient má dostať vhodnú antimykotickú liečbu.

U pacientov liečených everolimom boli hlásené prípady PJP/PCP a niektoré z nich boli smrteľné. PJP/PCP môže súvisieť so súbežným podávaním kortikosteroidov alebo iných imunosupresív. Ak je potrebné súbežné podávanie kortikosteroidov alebo iných imunosupresív, má sa zväžiť profylaxia PJP/PCP.

Reakcie z precitlivenosti

Pri liečbe everolimom sa pozorovali reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa príznakmi, ktoré zahŕňali, ale neobmedzovali sa len na anafylaxiu, dyspnoe, sčervenenie, bolesť na hrudníku alebo angioedém (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, so zhoršením dýchania alebo bez neho) (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti, ktorí sú súbežne liečení inhibítorom ACE (napr. ramiprilom), môžu mať zvýšené riziko vzniku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, so zhoršením dýchania alebo bez neho) (pozri časť 4.5).

Stomatitída

Stomatitída, vrátane ulcerácií ústnej dutiny a orálnej mukozitídy, je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených everolimom (pozri časť 4.8). Stomatitída sa väčšinou vyskytuje počas prvých 8 týždňov liečby. Štúdia s jednou skupinou u postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených everolimom a exemestánom ukázala, že perorálny roztok kortikosteroidu bez obsahu alkoholu, ktorý sa používa na vyplachovanie ústnej dutiny počas prvých 8 týždňov liečby, môže znížiť výskyt a závažnosť stomatitídy (pozri časť 5.1). Zvládnutie stomatitídy preto môže zahŕňať profylaktické a/alebo terapeutické použitie topických liekov, ako je perorálny roztok kortikosteroidu bez obsahu alkoholu na vyplachovanie ústnej dutiny. Je však potrebné vyhnúť sa produktom obsahujúcim alkohol, peroxid vodíka, jód a deriváty tymiánu, pretože môžu spôsobiť zhoršenie stavu. Odporúča sa monitorovanie a liečba mykotickej infekcie, hlavne u pacientov liečených liekmi steroidného charakteru. Antimykotiká sa nemajú použiť, pokiaľ nebola diagnostikovaná mykotická infekcia (pozri časť 4.5).

Prípady zlyhania obličiek

U pacientov liečených everolimom sa zaznamenali prípady zlyhania obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) a niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Funkcia obličiek sa má monitorovať najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré môžu prispievať k zhoršeniu funkcie obličiek.

Laboratórne testy a monitorovanie

Funkcia obličiek

Hlásené boli vzostupy hladiny kreatinínu v sére, zvyčajne mierne, a proteinúria (pozri časť 4.8). Monitorovanie funkcie obličiek, vrátane stanovenia hladiny dusíka močoviny v krvi (BUN), prítomnosti bielkoviny v moči alebo hladiny kreatinínu v sére, sa odporúča pred začiatkom liečby Everolimom Vipharm a následne v pravidelných intervaloch.

Hladina glukózy v krvi

Hlásená bola hyperglykémia (pozri časť 4.8). Monitorovanie koncentrácie glukózy v sére nalačno sa odporúča pred začiatkom liečby Everolimom Vipharm a následne v pravidelných intervaloch. Častejšie monitorovanie sa odporúča, keď sa Everolimus Vipharm podáva súbežne s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hyperglykémiu. Ak je to možné, pacient má dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu pred začiatkom liečby Everolimom Vipharm.

Hladiny lipidov v krvi

Hlásená bola dyslipidémia (vrátane hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie). Monitorovanie hladín cholesterolu a triacylglycerolov v krvi sa odporúča pred začiatkom liečby Everolimom Vipharm a následne v pravidelných intervaloch, a takisto sa odporúča úprava ich hladín pomocou vhodnej medikamentózneho liečby.

Hematologické parametre

Hlásená bola znížená hladina hemoglobínu a znížený počet lymfocytov, neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). Monitorovanie kompletného krvného obrazu sa odporúča pred začiatkom liečby Everolimom Vipharm a následne v pravidelných intervaloch.

Funkčné karcinoidné nádory

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa everolimus v kombinácii s depotným oktreotidom porovnával s placebom v kombinácii s depotným oktreotidom. V štúdiu sa nedosiahol primárny koncový ukazovateľ účinnosti (prežívanie bez príznakov progresie ochorenia [progression-free-survival, PFS]) a priebežná analýza celkového prežívania (overall survival, OS) ukázala numericky priaznivejšie výsledky v skupine s placebom v kombinácii s depotným oktreotidom. Bezpečnosť a účinnosť everolimu u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa preto nestanovili.

Prognostické faktory pri neuroendokrinných nádoroch gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

U pacientov s nefunkčnými neuroendokrinnými nádormi gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu a s dobrými východiskovými prognostickými faktormi, napr. ileum ako primárne miesto vzniku nádoru a normálne hodnoty chromogranínu A alebo bez postihnutia kostí, sa má vykonať individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika pred začiatkom liečby everolimom. V podskupine pacientov s ileom ako primárnym miestom vzniku nádoru sa získali obmedzené dôkazy o prínose z hľadiska PFS (pozri časť 5.1).

Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu inhibítorov a induktorov CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínu (PgP), ktorý pôsobí ako nešpecifická efluxná pumpa. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu **stredne silného** inhibítora alebo induktora CYP3A4 a/alebo PgP, klinický stav pacienta sa má pozorne sledovať. Môžu sa zväziť úpravy dávky Everolimom Vipharm na základe predpokladanej hodnoty AUC (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba **silnými** inhibítormi CYP3A4 vedie k výrazne zvýšeným plazmatickým koncentráciám everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje umožňujúce uviesť odporúčania na dávkovanie pri tejto kombinácii. Súbežná liečba Everolimom Vipharm a **silnými** inhibítormi sa preto neodporúča.

Pri podávaní Everolimu Vipharm v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom je potrebná obozretnosť vzhľadom na možnosť liekových interakcií. Ak sa Everolimus Vipharm užíva s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. s pimozidom, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, chinidínom alebo s derivátmi námeľových alkaloidov), pacient má byť sledovaný kvôli nežiaducim účinkom uvedeným v informáciách o lieku, ktorý je perorálne podávaným substrátom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Expozícia everolimu bola zvýšená u pacientov s miernou (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), so stredne závažnou (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a so závažnou (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Everolimus Vipharm sa odporúča používať iba u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), iba ak možný prínos prevyšuje riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnosti alebo účinnosti, ktoré podporujú odporúčania na úpravu dávky pri liečbe nežiaducich reakcií u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Očkovanie

Počas liečby Everolimom Vipharm je potrebné vyhnúť sa použitiu živých očkovacích látok (pozri časť 4.5).

Komplikácie pri hojení rán

Zhoršené hojenie rán je skupinovým účinkom derivátov rapamycínu, vrátane everolimu. Pri podávaní Everolimu Vipharm v perioperačnom období je preto potrebná obozretnosť.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Komplikácie súvisiace s radiačnou terapiou

Pri užívaní everolimu počas rádioterapie alebo krátko po nej boli hlásené vážne a závažné radiačné reakcie (ako napr. radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída a radiačné poškodenie kože), vrátane smrteľných prípadov. Z dôvodu potencionovania toxicity radiačnej terapie je preto potrebná opatrnosť u pacientov užívajúcich everolimus v úzkej časovej súvislosti s radiačnou terapiou.

Okrem toho bol u pacientov užívajúcich everolimus, ktorí boli predtým liečení rádioterapiou, hlásený návrat reakcie z ožarovania (radiation recall syndrome, RRS). V prípade RSS je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby everolimom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Everolimus je substrátom CYP3A4 a tiež je substrátom a stredne silným inhibítorom PgP. Z tohto dôvodu môže byť absorpcia a následná eliminácia everolimu ovplyvnená liekmi, ktoré majú vplyv na aktivitu CYP3A4 a/alebo PgP. V podmienkach *in vitro* je everolimus kompetitívnym inhibítorom CYP3A4 a zmiešaným inhibítorom CYP2D6.

Známe a teoretické interakcie s vybranými inhibítormi a induktormi CYP3A4 a PgP sú uvedené nižšie v Tabuľke 2.

Inhibítory CYP3A4 a PgP, ktoré zvyšujú koncentrácie everolimu

Látky, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo PgP, môžu zvýšiť koncentrácie everolimu v krvi znížením metabolizmu alebo efluxu everolimu z črevných buniek.

Induktory CYP3A4 a PgP, ktoré znižujú koncentrácie everolimu

Látky, ktoré sú induktormi CYP3A4 alebo PgP, môžu znížiť koncentrácie everolimu v krvi zvýšením metabolizmu alebo efluxu everolimu z črevných buniek.

Tabuľka 2 Účinky iných liečiv na everolimus

Liečivo podľa interakcie	Interakcia - zmena AUC/C _{max} everolimu Pomer geometrických priemerov (pozorované rozmedzie)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Silné inhibítory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-násobné (rozmedzie 11,2 – 22,5) C _{max} ↑4,1-násobné (rozmedzie 2,6 – 7,0)	Súbežná liečba Everolimom Vipharm a silnými inhibítormi sa neodporúča.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol		

Telitromycín, klaritromycín	Neskúmalo sa. Očakáva sa výrazné zvýšenie koncentrácie everolimu.	
Nefazodón		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP		
Erytromycín	AUC ↑4,4-násobné (rozmedzie 2,0 – 12,6) C _{max} ↑2,0-násobné (rozmedzie 0,9 – 3,5)	Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu stredne silných inhibítorov CYP3A4 alebo PgP, je potrebná obozretnosť. Ak je u pacientov potrebné súbežné podávanie stredne silného inhibítora CYP3A4 alebo PgP, môže sa zväziť zníženie dávky na 5 mg denne alebo 2,5 mg denne. K dispozícii však nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky. Vzhľadom na interindividuálnu variabilitu nemusia byť odporúčané úpravy dávky optimálne pre všetky osoby, preto sa odporúča pozorné sledovanie vedľajších účinkov (pozri časti 4.2 a 4.4). Po ukončení liečby stredne silným inhibítorom sa má zväziť vymývacie (washout) obdobie trvajúce aspoň 2 až 3 dni (priemerný čas potrebný na elimináciu väčšiny bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka Everolimu Vipharm vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
Imatinib	AUC ↑ 3,7-násobné C _{max} ↑ 2,2-násobné	
Verapamil	AUC ↑3,5-násobné (rozmedzie 2,2 – 6,3) C _{max} ↑2,3-násobné (rozmedzie 1,3 – 3,8)	
Cyklosporín, podávaný perorálne	AUC ↑2,7-násobné (rozmedzie 1,5 – 4,7) C _{max} ↑1,8-násobné (rozmedzie 1,3 – 2,6)	
Kanabidiol (inhibítor Pgp)	AUC ↑ 2,5-násobné C _{max} ↑ 2,5-násobné	
Flukonazol	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Diltiazem		
Dronedarón	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Amprenavir, fosamprenavir	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Grapefruitová šťava alebo iné jedlo ovplyvňujúce aktivitu CYP3A4/PgP	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinnosť je značne premenlivá).	
Silné a stredne silné induktory CYP3A4		
Rifampicín	AUC ↓63 % (rozmedzie 0 – 80 %) C _{max} ↓58 % (rozmedzie 10 – 70 %)	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4. Ak je u pacientov potrebné súbežné podávanie silného induktora CYP3A4, má sa zväziť postupné zvýšenie dávky Everolimu Vipharm z 10 mg denne až na 20 mg denne tak, že sa zvýši o 5 mg alebo menej na 4. deň a 8. deň po začatí liečby induktorom.
Dexametazón	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Efavirenz, nevirapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	

		Predpokladá sa, že pri podávaní tejto dávky Everolimu Vipharm sa hodnota AUC upraví tak, že bude v rozmedzí hodnôt pozorovaných v neprítomnosti induktorov. K dispozícii však nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky. Po ukončení liečby induktorom sa má zväziť vymývacie (washout) obdobie trvajúce aspoň 3 až 5 dní (dostatočný čas na významnú enzýmovú deindukciu) predtým, ako sa dávka Everolimu Vipharm vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Neskúmalo sa. Očakáva sa výrazné zníženie expozície.	Počas liečby everolimom sa nemajú používať lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný.

Látky, ktorých plazmatická koncentrácia sa môže zmeniť vplyvom everolimu

Na základe výsledkov *in vitro* je nepravdepodobné, že systémové koncentrácie dosiahnuté po perorálnom podávaní 10 mg dennej dávky spôsobia inhibíciu PgP, CYP3A4 a CYP2D6. Inhibíciu CYP3A4 a PgP v čreve však nie je možné vylúčiť. Štúdia interakcií vykonaná u zdravých jedincov preukázala, že súbežné podanie perorálnej dávky midazolamu, citlivého skúšobného substrátu CYP3A, s everolimom viedlo k 25 % zvýšeniu C_{max} midazolamu a k 30 % zvýšeniu $AUC_{(0-inf)}$ midazolamu. Tento účinok je pravdepodobne dôsledkom inhibície črevného CYP3A4 everolimom. Everolimus Vipharm preto môže ovplyvniť biologickú dostupnosť súbežne perorálne podávaných substrátov CYP3A4. Neočakáva sa však klinicky významný vplyv na expozíciu systémovo podávaných substrátov CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie everolimu a depotného oktreotidu zvýšilo C_{min} oktreotidu, pričom pomer geometrických priemerov (everolimus/placebo) bol 1,47. Klinicky významný vplyv na účinnosť odpovede everolimu u pacientov s pokročilými neuroendokrinnými nádormi nebolo možné stanoviť.

Súbežné podávanie everolimu a exemestánu zvýšilo C_{min} exemestánu o 45 % a C_{2h} o 64 %. Zodpovedajúce hladiny estradiolu v rovnovážnom stave (dosiahnutom po 4 týždňoch) sa však medzi dvomi liečenými skupinami nelíšili. U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, ktorým sa podávala táto kombinácia, sa nepozorovalo zvýšenie nežiaducich reakcií súvisiacich s exemestánom. Zvýšenie hladín exemestánu pravdepodobne nemá vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť.

Súbežné podávanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti, ktorí súbežne užívajú inhibítor ACE (napr. ramipril), môžu mať zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

Očkovanie

Imunitná odpoveď na očkovanie môže byť ovplyvnená, a preto môže byť očkovanie počas liečby Everolimom Vipharm menej účinné. Počas liečby Everolimom Vipharm je potrebné vyhnúť sa použitiu živých očkovacích látok (pozri časť 4.4). Príklady živých očkovacích látok sú: intranazálna očkovacia látka proti chrípke, očkovacia látka proti osýpkam, mumpsu, ružienke, perorálna očkovacia látka proti poliomyelitíde, BCG (Bacillus Calmette-Guérin) očkovacia látka proti tuberkulóze, očkovacia látka proti žltej zimnici, očkovacia látka proti ovčím kiahňam a očkovacia látka proti týfusu (kmeň TY21a).

Radiačná terapia

U pacientov užívajúcich everolimus bolo hlásené potencovanie toxicity radiačnej terapie (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (napr. hormonálna antikoncepcia bez obsahu estrogénov používaná vo forme perorálnych tabliet, injekcií alebo implantátu, antikoncepcia založená na progesteróne, hysterektómia, tubálna ligácia, úplná sexuálna abstinencia, bariérové metódy, vnútro maternicové teliesko [IUD] a/alebo ženská/mužská sterilizácia) počas liečby everolimom a až do 8 týždňov po ukončení liečby. Pacientom mužského pohlavia sa nemá zakázať snaženie sa o splodenie detí.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití everolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane embryotoxicity a fetotoxicity (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Everolimus Vipharm sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa everolimus vylučuje do ľudského materského mlieka. U potkanov však everolimus a/alebo jeho metabolity ľahko prechádzajú do mlieka (pozri časť 5.3). Preto ženy užívajúce Everolimus Vipharm nemajú dojčiť počas liečby a počas 2 týždňov od užitia poslednej dávky.

Fertilita

Schopnosť everolimu spôsobiť neplodnosť u pacientov a pacientok nie je známa, u pacientok sa však pozorovala amenorea (sekundárna amenorea a iné nepravidelnosti menštruačného cyklu) a s ňou súvisiaca nerovnováha medzi luteinizačným hormónom (LH) a folikuly stimulujúcim hormónom (FSH). Podľa predklinických zistení liečba everolimom môže zhoršiť samčiu a samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Everolimus Vipharm má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, ak sa u nich počas liečby Everolimom Vipharm vyskytne únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil je založený na súhrnných údajoch od 2 879 pacientov liečených everolimom v jedenástich klinických štúdiách, ktoré pozostávajú z piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií fázy III a šiestich otvorených štúdií fázy I a fázy II, týkajúcich sa schválených indikácií.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (výskyt $\geq 1/10$) zistené na základe súhrnných údajov o bezpečnosti boli (v poradí klesajúcej závažnosti): stomatitída, vyrážka, únava, hnačka, infekcie, nauzea, znížená chuť do jedla, anémia, dysgeúzia, pneumonitída, periférny edém, hyperglykémia, asténia, pruritus, zníženie telesnej hmotnosti, hypercholesterolémia, epistaxa, kašeľ a bolesť hlavy.

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa (výskyt $\geq 1/100$ až $< 1/10$) boli stomatitída, anémia, hyperglykémia, infekcie, únava, hnačka, pneumonitída, asténia, trombocytopenia, neutropénia, dyspnoe, proteinúria, lymfopénia, krvácanie, hypofosfatémia, vyrážka, hypertenzia, pneumónia,

zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a diabetes mellitus. Stupne závažnosti sú určené podľa CTCAE, verzia 3.0 a 4.03.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V Tabuľke 3 je prezentovaný výskyt frekvencie nežiaducich reakcií udávaný na základe analýzy súhrnných údajov o bezpečnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný výraz
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie ^a , *
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
	Časté	Trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, lymfopénia
	Menej časté	Pancytopenia
	Zriedkavé	Čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypercholesterolémia
	Časté	Hypertriglyceridémia, hypofosfatémia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, hypokaliémia, dehydratácia, hypokalcémia
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia, bolesť hlavy
	Menej časté	Ageúzia
Poruchy oka	Časté	Edém očných viečok
	Menej časté	Konjunktivitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Kongestívne srdcové zlyhávanie
Poruchy ciev	Časté	Krvácanie ^b , hypertenzia, lymfedém ^g
	Menej časté	Sčervenenie, hlboká žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Pneumonitída ^c , epistaxa, kašeľ
	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Hemoptýza, pľúcna embólia
	Zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Stomatitída ^d , hnačka, nauzea
	Časté	Vracanie, suchosť v ústach, bolesť brucha, zápal slizníc, bolesť v ústach, dyspepsia, dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka, pruritus
	Časté	Suchosť kože, poruchy nechtov, mierna alopecia, akné, erytém, onychoklázia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, exfoliácia kože, kožná lézia
	Zriedkavé	Angioedém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria*, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek*
	Menej časté	Zvýšená denná frekvencia močenia, akútne zlyhanie obličiek*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Nepravidelná menštruácia ^e
	Menej časté	Amenorea ^{e*}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, asténia, periférny edém
	Časté	Pyrexia
	Menej časté	Nekardiálna bolesť na hrudníku, zhoršené hojenie rán
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Neznáme ^f	Návrat reakcie z ožarovania, potencovanie reakcie z ožarovania
* Pozri tiež podčasť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“		
^a Zahŕňa všetky reakcie patriace do triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy“, ktoré zahŕňajú (časté) pneumóniu, infekciu močových ciest; (menej časté) bronchitídu, herpes zoster, sepsu, absces a ojedinelé prípady oportúnnych infekcií [napr. aspergilózu, kandidózu, PJP/PCP a hepatitídu B (pozri aj časť 4.4)] a (zriedkavé) vírusovú myokarditídu		
^b Zahŕňa rôzne typy krvácania na rôznych miestach, ktoré nie sú vymenované jednotlivo		
^c Zahŕňa (veľmi časté) pneumonitídu, (časté) intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcnu infiltráciu a (zriedkavé) krvácanie do pľúcnych alveol, pľúcnu toxicitu a alveolitídu		
^d Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, (časté) aftóznou stomatitídu, ulcerácie v ústach a na jazyku a (menej časté) glosodýniu, glositídu		
^e Frekvencia výskytu je určená na základe počtu žien vo veku od 10 do 55 rokov v analýze súhrnných údajov		
^f Nežiaduce reakcie zistené po uvedení na trh		
^g Nežiaduca reakcia bola stanovená na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe zlúčených údajov o bezpečnosti z onkologických štúdií		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti so závažnými prípadmi reaktivácie vírusu hepatitídy B, vrátane smrteľných prípadov.

V obdobiach imunosupresie sa očakáva reaktivácia infekcie.

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi zlyhania obličiek (vrátane smrteľných prípadov) a proteinúrie. Odporúča sa monitorovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi amenorey (sekundárna amenorea a ďalšie nepravidelnosti menštruačného cyklu).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi PJP/PCP, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh bol hlásený angioedém pri súbežnej liečbe s inhibítormi ACE aj pri liečbe bez nich (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

V analýze súhrnných údajov o bezpečnosti bolo zahrnutých 37 % pacientov liečených everolimom, ktorí boli vo veku ≥ 65 rokov. Počet pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia vedúca k ukončeniu liečby, bol vyšší v skupine pacientov vo veku ≥ 65 rokov (20 % v porovnaní s 13 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc), stomatitída, únava a dyspnoe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlásené skúsenosti s predávkovaním u ľudí sú veľmi obmedzené. Podanie jednorazových dávok až do 70 mg bolo spojené s prijateľnou akútnou tolerabilitou. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má pristúpiť k všeobecným podporným opatreniam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EG02

Mechanizmus účinku

Everolimus je selektívny inhibítor mTOR (cieľové miesto rapamycínu u cicavcov). mTOR je kľúčová serín/treonínová kináza, ktorej aktivita je zvýšená pri niekoľkých ľudských zhubných nádoroch. Everolimus sa naviaže na intracelulárny proteín FKBP-12, a tým sa vytvorí komplex, ktorý inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibícia signálnej dráhy mTORC1 narúša transláciu a syntézu proteínov znížením aktivity kinázy ribozómálneho proteínu S6 (S6K1) a proteínu viažuceho sa na eukaryotický elongačný faktor 4E (4EBP-1), ktoré regulujú proteíny zúčastňujúce sa na bunkovom cykle, angiogenéze a glykolýze. Usudzuje sa, že S6K1 fosforyluje aktivačnú funkčnú doménu 1 estrogénového receptora, ktorá je zodpovedná za aktiváciu receptora nezávislú od ligandu. Everolimus znižuje hladiny cievného endotelového rastového faktora (VEGF), ktorý potencuje nádorovú angiogenézu. Everolimus je silný inhibítor rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek, fibroblastov a buniek hladkej svaloviny ciev a preukázalo sa, že znižuje glykolýzu v solídnych nádoroch *in vitro* a *in vivo*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pokročilý karcinóm prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov

BOLERO-2 (štúdia CRAD001Y2301), randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III s everolimom v kombinácii s exemestánom v porovnaní s placebom v kombinácii s exemestánom, sa uskutočnila u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívou estrogénových receptorov a negatívnou HER2/neu, u ktorých došlo k recidíve alebo progresii ochorenia po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa zdokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a podľa prítomnosti viscerálnych metastáz. Citlivosť na predchádzajúcu hormonálnu liečbu bola definovaná ako buď (1) zdokumentovaná klinická prospešnosť (kompletná odpoveď [complete response, CR], parciálna odpoveď [partial response, PR], stabilizácia ochorenia trvajúca ≥ 24 týždňov) aspoň jednej predchádzajúcej hormonálnej liečby pokročilého ochorenia, alebo (2) najmenej 24-mesačná adjuvantná hormonálna liečba pred recidívou ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) hodnotené pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch), a to na základe hodnotenia vykonaného skúšajúcim lekárom (lokálne rádiologické hodnotenie). Podporné analýzy PFS boli založené na nezávislom centrálnom rádiologickom hodnotení.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS), výskyt objektívnej odpovede na liečbu, výskyt klinickej prospešnosti, bezpečnosť, zmenu kvality života (quality of life, QoL) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu (performance status, PS) podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

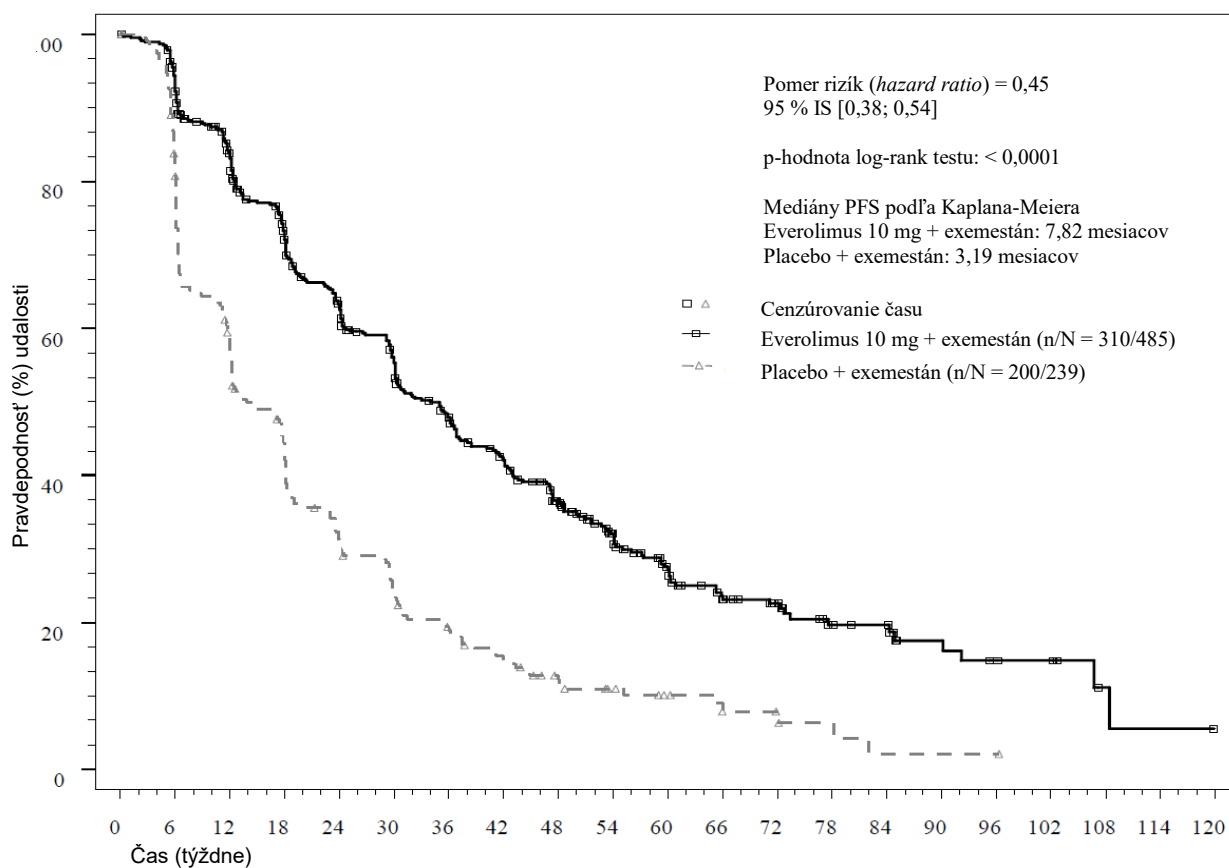
Celkovo 724 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s everolimom (10 mg denne) v kombinácii s exemestánom (25 mg denne) (n = 485), alebo do skupiny s placebom v kombinácii s exemestánom (25 mg denne) (n = 239). V čase záverečnej analýzy OS bol medián trvania liečby everolimom 24,0 týždňov (rozmedie 1,0 – 199,1 týždňov). Medián trvania liečby exemestánom bol dlhší v skupine s everolimom v kombinácii s exemestánom, a to 29,5 týždňov (1,0 – 199,1) v porovnaní s 14,1 týždňov (1,0 – 156,0) v skupine s placebom v kombinácii s exemestánom.

Výsledky účinnosti z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa sa získali zo záverečnej analýzy PFS (pozri tabuľku 4 a graf 1). Pacienti v skupine s placebom v kombinácii s exemestánom neprešli na liečbu everolimom v čase progresie ochorenia.

Tabuľka 4 BOLERO-2 – výsledky účinnosti

Analýza	Everolimus ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	Pomer rizík (hazard ratio)	p-hodnota
Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)				
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	7,8 (6,9 až 8,5)	3,2 (2,8 až 4,1)	0,45 (0,38 až 0,54)	< 0,0001
Nezávislé rádiologické hodnotenie	11,0 (9,7 až 15,0)	4,1 (2,9 až 5,6)	0,38 (0,31 až 0,48)	< 0,0001
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)				
Medián celkového prežívania	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Najlepšia celková odpoveď na liečbu (%) (95 % IS)				
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu ^b	12,6 % (9,8 až 15,9)	1,7 % (0,5 až 4,2)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
Výskyt klinickej prospešnosti ^c	51,3 % (46,8 až 55,9)	26,4 % (20,9 až 32,4)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
^a V kombinácii s exemestánom ^b Výskyt objektívnej odpovede na liečbu = percentuálny podiel pacientov s kompletnou alebo parciálnou odpoveďou ^c Výskyt klinickej prospešnosti = percentuálny podiel pacientov s kompletnou alebo parciálnou odpoveďou alebo so stabilizáciou ochorenia trvajúcou ≥ 24 týždňov ^d Neaplikovateľné ^e p-hodnota sa získala z presného testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela s využitím stratifikovanej verzie permutačného testu podľa Cochran-Armitagea.				

Graf 1 BOLERO-2 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Počet pacientok s pretrvávajúcim rizikom

Čas (týždne)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Efekt liečby z hľadiska odhadovaného PFS sa potvrdil v plánovanej analýze podskupín zameranej na PFS hodnotené skúšajúcim lekárom. Vo všetkých analyzovaných podskupinách (vytvorených podľa veku, citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, počtu postihnutých orgánov, stavu lézií postihujúcich iba kosti pri zaradení do štúdie a prítomnosti viscerálnych metastáz a v podskupinách vytvorených podľa hlavných demografických charakteristík a prognostických faktorov) sa pozoroval pozitívny efekt liečby pri podávaní everolimu v kombinácii s exemestánom s odhadovaným pomerom rizík (*hazard ratio*, HR) v porovnaní s placebom v kombinácii s exemestánom pohybujúcim sa v rozmedzí od 0,25 do 0,60.

V oboch skupinách liečby sa nepozorovali rozdiely v čase do zhoršenia ($\geq 5\%$) celkového skóre a skóre vo funkčných oblastiach podľa QLQ-C30.

BOLERO-6 (štúdia CRAD001Y2201), trojramenné, randomizované, otvorené skúšanie fázy II s everolimom v kombinácii s exemestánom oproti samotnému everolimiu a oproti kapecitabínu v liečbe postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov a negatívnou HER2/neu, pri recidíve alebo progresii po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom.

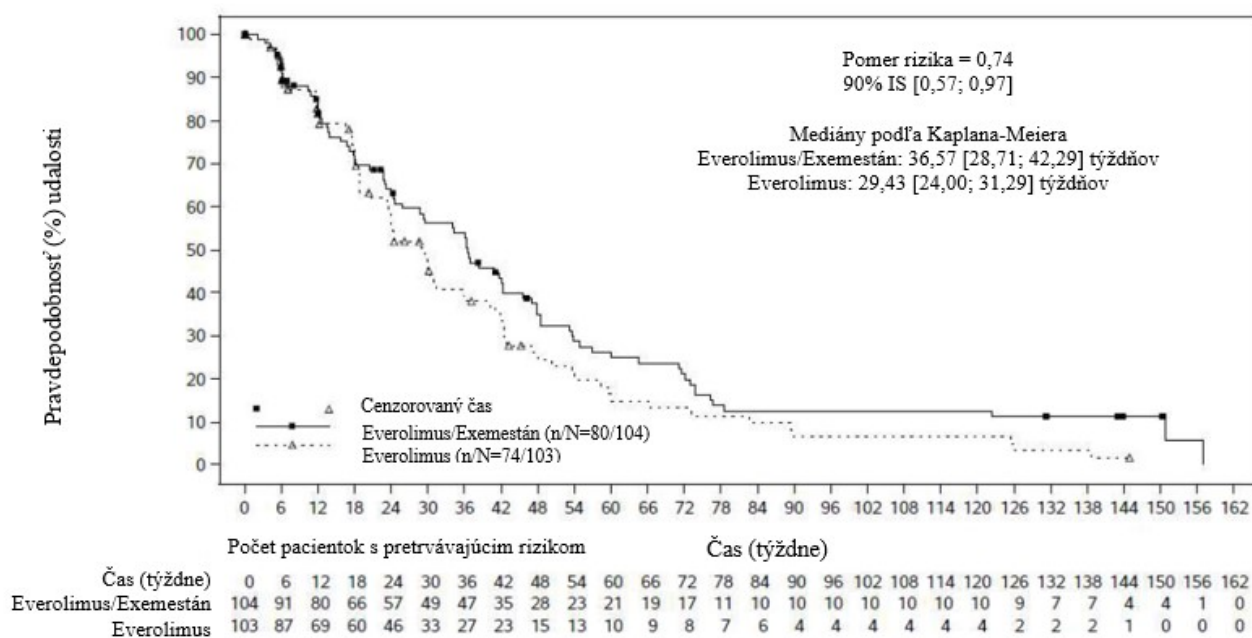
Primárnym ukazovateľom v klinickom skúšaní bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti everolimiu samotnému. Hlavným sekundárnym ukazovateľom bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti kapecitabínu.

Ďalšie sekundárne ukazovatele zahŕňali OS, podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa ECOG, čas do zhoršenia QoL a spokojnosť s liečbou (TSQM). Formálne štatistické porovnanie nebolo naplánované.

Celkovo bolo randomizovaných 309 pacientok v pomere 1:1:1 na liečbu kombináciou everolimus (10 mg denne) + exemestán (25 mg denne) (n = 104), samotným everolimom (10 mg denne) (n = 103) alebo kapecitabínom (dávka 1 250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov a následne jeden týždeň bez liečby, 3-týždňový cyklus) (n = 102). V čase ukončenia zberu údajov bol medián trvania liečby 27,5 týždňov (rozsah 2,0 – 165,7) v skupine s everolimom + exemestán, 20 týždňov (1,3 – 145,0) v skupine so samotným everolimom a 26,7 týždňov (1,4 – 177,1) v skupine s kapecitabínom.

Výsledok finálnej PFS analýzy, po zaznamenaní 154 udalostí PFS na základe hodnotenia lokálneho skúšajúceho lekára, preukázal odhadovaný HR v hodnote 0,74 (90 % IS: 0,57; 0,97) v prospech skupiny everolimus + exemestán oproti skupine so samotným everolimom. Medián PFS bol 8,4 mesiacov (90 % IS: 6,6; 9,7) a 6,8 mesiacov (90 % IS: 5,5; 7,2) v uvedenom poradí.

Obrázok 2 BOLERO-6 Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Pri celkovom počte 148 PFS zaznamenaných udalostí bol pri hlavnom sekundárnom koncovom ukazovateli PFS odhadovaný HR 1,26 (90 % IS: 0,96; 1,66) v prospech skupiny s kapecitabínom oproti skupine s kombináciou everolimus + exemestán.

Výsledky pre sekundárny koncový ukazovateľ OS neboli konzistentné s primárnym koncovým ukazovateľom PFS, bol zaznamenaný trend v prospech skupiny so samotným everolimom. Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi skupinou so samotným everolimom a skupinou s kombináciou everolimus + exemestán bol 1,27 (90 % IS: 0,95; 1,70). Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi skupinou s kombináciou everolimus + exemestán a skupinou s kapecitabínom bol 1,33 (90 % IS: 0,99; 1,79).

Pokročilé neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu (pNET)

RADIANT-3 (štúdia CRAD001C2324), multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III s everolimom v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (best supportive care, BSC) v porovnaní s placebom v kombinácii s BSC u pacientov s pokročilými pNET, preukázala štatisticky významnú klinickú prospešnosť everolimu v porovnaní s placebom, spočívajúcu v 2,4-násobnom predĺžení mediánu prežívania bez príznakov progresie ochorenia (PFS) (11,04 mesiaca v porovnaní so 4,6 mesiaca), (HR 0,35; 95 % IS: 0,27; 0,45; $p < 0,0001$) (pozri Tabuľku 5 a Graf 3).

RADIANT-3 zahŕňala pacientov s dobre a stredne diferencovanými pokročilými pNET, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcich 12 mesiacov. Liečba analógmi somatostatínu bola povolená ako súčasť BSC.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo PFS hodnotené pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po zdokumentovaní rádiologickej progresie skúšajúci lekár mohol u pacientov vykonať odslepenie liečby. Tí pacienti, ktorí boli randomizovaní na placebo, mohli následne dostávať otvorenú liečbu everolimom.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali bezpečnosť, výskyt objektívnej odpovede na liečbu, trvanie odpovede na liečbu a celkové prežívanie (OS).

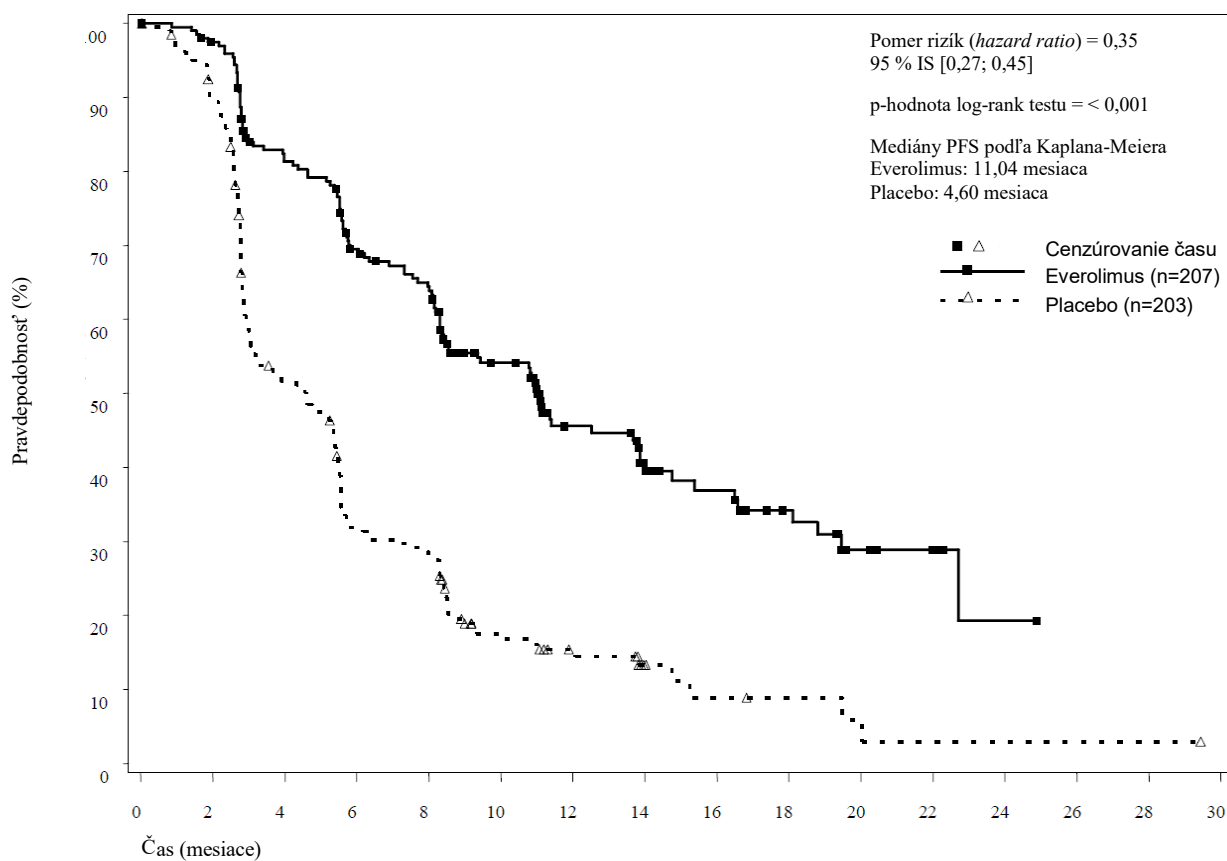
Celkovo 410 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie buď everolimu 10 mg/deň ($n = 207$), alebo placebo ($n = 203$). Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku 58 rokov, 55 % mužov, 78,5 % belochov). Päťdesiatosem percent pacientov v oboch skupinách podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu. Medián trvania zaslepenej skúšanej liečby bol 37,8 týždňa (rozmedzie 1,1 – 129,9 týždňa) u pacientov, ktorým sa podával everolimus, a 16,1 týždňa (rozmedzie 0,4 – 147,0 týždňa) u pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Po progresii ochorenia alebo po odslepení štúdie prešlo 172 z 203 pacientov (84,7 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na placebo na otvorenú liečbu everolimom. Medián trvania otvorenej liečby bol 47,7 týždňa u všetkých pacientov; 67,1 týždňa u 53 pacientov randomizovaných na everolimus, ktorí prešli na otvorenú liečbu everolimom, a 44,1 týždňa u 172 pacientov randomizovaných na placebo, ktorí prešli na otvorenú liečbu everolimom.

Tabuľka 5 RADIANT-3 – výsledky účinnosti

Populácia	Everolimus n = 207	Placebo n = 203	Pomer rizík (hazard ratio) (95 % IS)	p-hodnota
Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)				
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	< 0,0001
Nezávislé rádiologické hodnotenie	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	< 0,0001
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)				
Medián celkového prežívania	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Graf 3 RADIANT-3 - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Počet pacientov s pretrvávajúcím rizikom

Everolimus	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Pokročilé neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

RADIANT-4 (štúdia CRAD001T2302), randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III s everolimom v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (BSC) v porovnaní s placebom v kombinácii s BSC, sa uskutočnila u pacientov s pokročilými, dobre diferencovanými (stupeň malignity G1 alebo G2) nefunkčnými neuroendokrinnými nádormi gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu bez predošlej anamnézy a bez aktívnych príznakov súvisiacich s karcinoidným syndrómom.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) hodnotené pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), a to na základe nezávislého rádiologického hodnotenia. Podporná analýza PFS bola založená na lokálnom hodnotení skúšajúcim lekárom. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), výskyt celkovej odpovede na liečbu, mieru kontroly ochorenia (disease control rate, DCR), bezpečnosť, zmenu kvality života (FACT-G) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu (PS) podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

Celkovo 302 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie buď everolimu (10 mg denne) (n = 205), alebo placebo (n = 97). Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli dobre vyvážené (medián veku 63 rokov [rozmedzie 22 až 86], 76 % belochov, predchádzajúce použitie analógov somatostatínu [SSA] v anamnéze). Medián trvania zaslepenej liečby bol 40,4 týždňov u pacientov, ktorým sa podával everolimus, a 19,6 týždňov u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Po primárnej analýze PFS prestúpilo 6 pacientov zo skupiny s placebom do skupiny s everolimom.

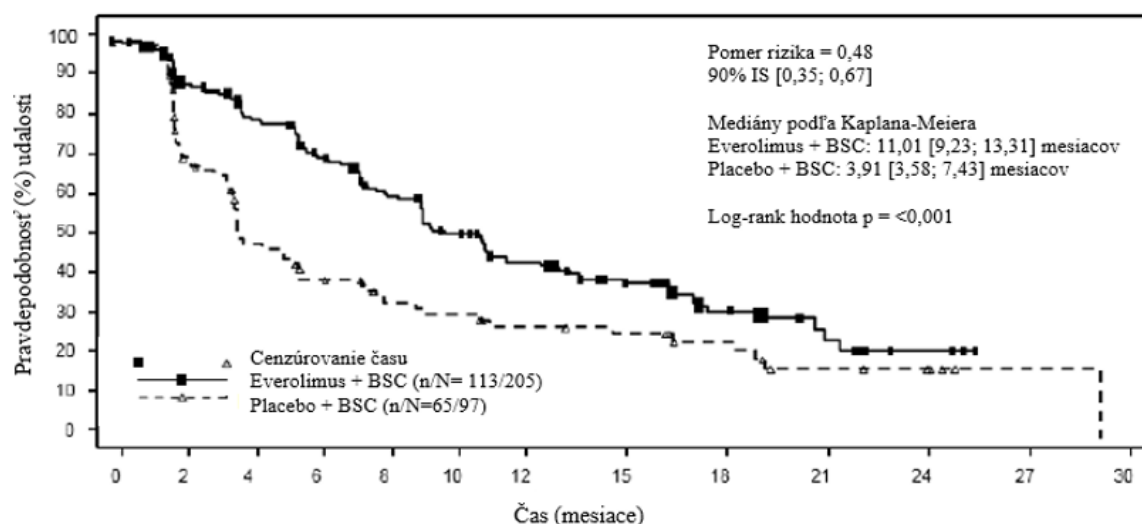
Výsledky účinnosti z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa PFS (nezávislé rádiologické hodnotenie) sa získali zo záverečnej analýzy PFS (pozri Tabuľku 6 a Graf 4). Výsledky účinnosti pre PFS (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom) boli získané zo záverečnej analýzy OS (pozri Tabuľku 6).

Tabuľka 6 RADIANT-4 - Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia

Populácia	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Pomer rizík (<i>hazard ratio</i>) (95 % IS)	p- hodnota ^a
Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)				
Nezávislé rádiologické hodnotenie	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,001
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,001

^a p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu

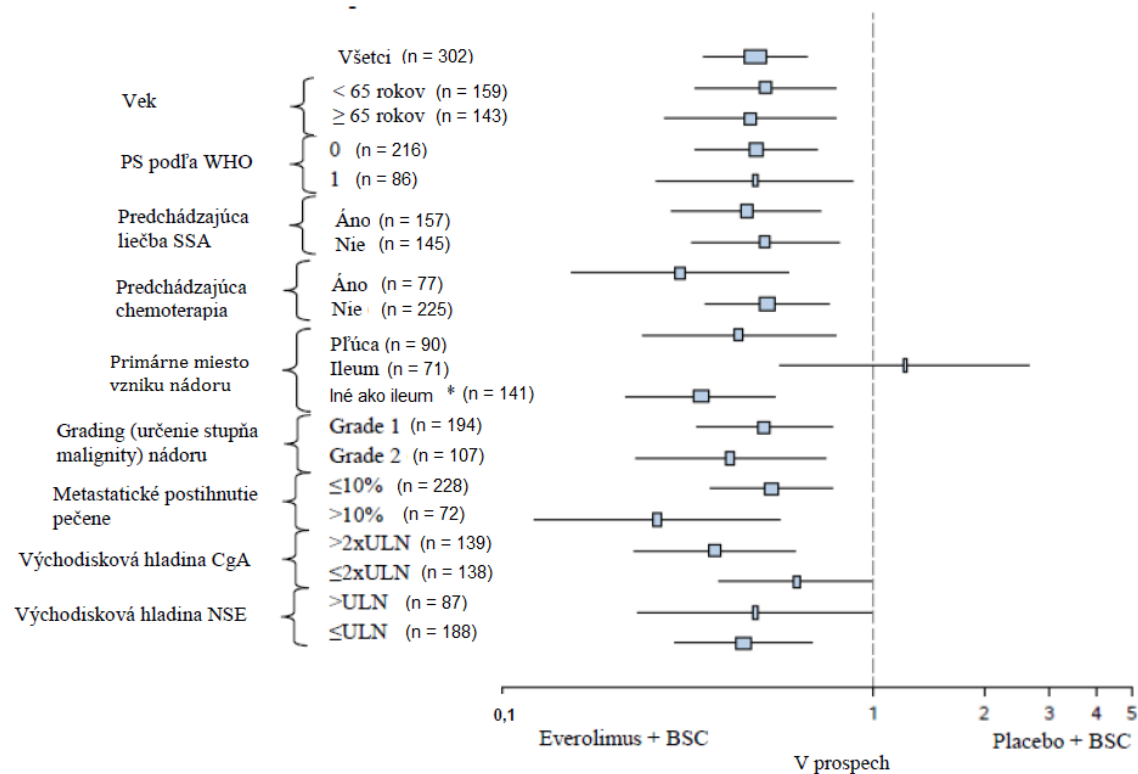
Graf 4 RADIANT-4 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (nezávislé rádiologické hodnotenie)



Počet pacientov s pretrvávajúcím rizikom													
Čas (mesiace)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

V podporných analýzach sa pozitívny efekt liečby pozoroval vo všetkých podskupinách okrem podskupiny pacientov s ileom ako primárnym miestom vzniku nádoru (ileum: HR = 1,22 [95 % IS: 0,56 až 2,65]; iné ako ileum: HR = 0,34 [95 % IS: 0,22 až 0,54]; pľúca: HR = 0,43 [95 % IS: 0,24 až 0,79]) (pozri Graf 5).

Graf 5 RADIANT-4 – Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa vopred špecifikovaných podskupín pacientov (nezávislé rádiologické hodnotenie)



*Iné ako ileum: žalúdok, hrubé črevo, rektum, apendix, cékum, duodenum, jejunum, zhubný nádor z neznámeho primárneho ložiska a iného gastrointestinálneho pôvodu

ULN: horná hranica referenčného rozpätia (*upper limit of normal*)

CgA: chromogranín A

NSE: neurón špecifická enoláza

Pomer rizík (*hazard ratio*) (95 % IS) zo stratifikovaného Coxovho modelu

Záverečná analýza celkového prežívania (OS) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi pacientmi, ktorí užívali everolimus alebo placebo počas zaslepeného liečebného obdobia štúdie (HR = 0,90 [95 % IS: 0,66 až 1,22]).

Medzi oboma skupinami sa nepozoroval rozdiel v čase do konečného zhoršenia WHO PS (HR = 1,02; [95 % IS: 0,65; 1,61]) a v čase do konečného zhoršenia kvality života (celkové skóre FACT-G HR = 0,74; [95 % IS: 0,50; 1,10]).

Pokročilý karcinóm obličkových buniek

RECORD-1 (štúdia CRAD001C2240), medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III porovnávajúca everolimus 10 mg/denne s placebom, obidve sa podávali v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou, sa uskutočnila u pacientov s metastatickým karcinómom obličkových buniek, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe VEGFR-TKI (inhibítorm tyrozínkinázy receptora pre cievny endotelový rastový faktor) (sunitinibom, sorafenibom alebo kombináciou sunitinib a sorafenib). Povolená bola aj predchádzajúca liečba bevacizumabom a interferónom- α . Pacienti boli stratifikovaní podľa prognostických skupín určených podľa MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (riziková skupina s priaznivou prognózou vs riziková skupina s intermediárnou prognózou vs riziková skupina s nepriaznivou prognózou) a predchádzajúcej protinádorovej liečby (1 vs 2 predchádzajúce VEGFR-TKI).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia, zdokumentované pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a posúdené prostredníctvom zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali bezpečnosť, výskyt objektívnej odpovede nádoru na liečbu, celkové prežívanie, príznaky

súvisiace s ochorením a kvalitu života. Po zdokumentovaní rádiologickej progresie skúšajúci lekár mohol u pacientov vykonať odslepenie liečby: tí pacienti, ktorí boli randomizovaní na placebo, mohli následne dostávať otvorenú liečbu everolimom 10 mg/deň. Nezávislá komisia na monitorovanie údajov odporučila ukončenie tohto klinického skúšania v čase druhej priebežnej analýzy, pretože sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ.

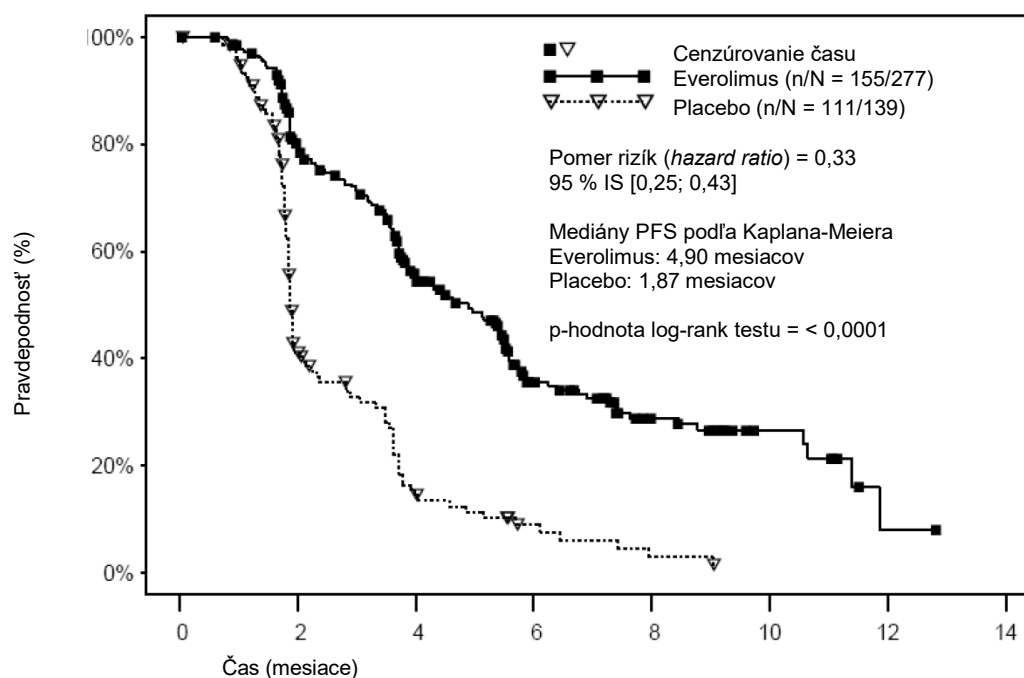
Celkovo 416 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie everolimu (n = 277) alebo placebo (n = 139). Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku celej populácie [61 rokov; rozmedzie 27 – 85], 78 % mužov, 88 % belochov, počet predchádzajúcich terapií VEGFR-TKI [1 – 74 %, 2 – 26 %]). Medián trvania zaslepenej skúšanej liečby bol 141 dní (rozmedzie 19 – 451 dní) u pacientov, ktorým sa podával everolimus, a 60 dní (rozmedzie 21 – 295 dní) u pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Everolimus bol superiórny v porovnaní s placebom z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa, ktorým bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia, pričom sa dosiahlo štatisticky významné 67 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia (pozri tabuľku 7 a graf 6).

Tabuľka 7 RECORD-1 – Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia

Populácia	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Pomer rizík (hazard ratio) (95 % IS)	p-hodnota
		Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)			
Primárna analýza					
Všetci pacienti (zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie)	416	4,9 (4,0 – 5,5)	1,9 (1,8 – 1,9)	0,33 (0,25 – 0,43)	< 0,0001 ^a
Podporné analýzy/analýzy citlivosti					
Všetci pacienti (lokálne hodnotenie skúšajúcim lekárom)	416	5,5 (4,6 – 5,8)	1,9 (1,8 – 2,2)	0,32 (0,25 – 0,41)	< 0,0001 ^a
<i>Prognostické skupiny podľa MSKCC (zaslepené nezávislé centrálného hodnotenie)</i>					
Riziková skupina s priaznivou prognózou	120	5,8 (4,0 – 7,4)	1,9 (1,9 – 2,8)	0,31 (0,19 – 0,50)	< 0,0001
Riziková skupina s intermediárnou prognózou	235	4,5 (3,8 – 5,5)	1,8 (1,8 – 1,9)	0,32 (0,22 – 0,44)	< 0,0001
Riziková skupina s nepriaznivou prognózou	61	3,6 (1,9 – 4,6)	1,8 (1,8 – 3,6)	0,44 (0,22 – 0,85)	0,007
^a Stratifikovaný log-rank test					

Graf 6 RECORD-1 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (nezávislé centrálné hodnotenie)



Počet pacientov s pretrvávajúcim rizikom

Čas (mesiace)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Šesťmesačné PFS sa dosiahlo u 36 % pacientov liečených everolimom v porovnaní s 9 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Potvrdená objektívna odpoveď nádoru na liečbu sa zistila u 5 pacientov (2 %), ktorým sa podával everolimus, a nezistila sa u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Výhoda z hľadiska prežívania bez príznakov progresie ochorenia sa preto vzťahuje hlavne na populáciu so stabilizáciou ochorenia (čo zodpovedá 67 % pacientov z liečenej skupiny s everolimom).

Nezaznamenal sa žiadny štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní súvisiaci s liečbu (pomer rizík (*hazard ratio*) 0,87; interval spoľahlivosti: 0,65 – 1,17; $p = 0,177$). Prechod na otvorenú liečbu everolimom po progresii ochorenia u pacientov, ktorým bolo pôvodne priradené podávanie placebo, sťažil zistenie akéhokoľvek rozdielu v celkovom prežívaní súvisiaceho s liečbou.

Iné štúdie

Stomatitída je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených everolimom (pozri časti 4.4 a 4.8). Po uvedení lieku na trh sa v štúdií s jednou skupinou u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka (N = 92) ako topická liečba použil perorálny roztok dexametazónu 0,5 mg/5 ml bez obsahu alkoholu na vyplachovanie ústnej dutiny (4-krát denne počas prvých 8 týždňov liečby), ktorý sa pacientkam podával na začiatku liečby everolimom (10 mg/deň) v kombinácii s exemestánom (25 mg/deň) na zníženie incidencie a závažnosti stomatitídy. Incidencia stomatitídy stupňa ≥ 2 po 8 týždňoch bola 2,4 % ($n = 2/85$ vyhodnotiteľných pacientok), čo bolo menej ako historicky hlásené hodnoty. Incidencia stomatitídy stupňa 1 bola 18,8 % ($n = 16/85$) a neboli hlásené prípady stomatitídy stupňa 3 alebo 4. Celkový profil bezpečnosti v tejto štúdií sa zhodoval s tým, ktorý sa stanovil pre everolimus pri liečbe onkologických chorôb a komplexu tuberózne sklerózy (tuberous sclerosis complex – TSC), s výnimkou mierne zvýšeného výskytu orálnej kandidózy, ktorá sa zaznamenala u 2,2 % ($n = 2/92$) pacientok.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim everolimus vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie

s neuroendokrinnými nádormi pankreatického pôvodu, s hrudníkovými neuroendokrinnými nádormi a s karcinómom obličkových buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi sa maximálne koncentrácie everolimu (C_{max}) dosiahnú v priemere do 1 hodiny po podaní 5 a 10 mg dennej dávky everolimu nalačno alebo s ľahkým jedlom bez obsahu tuku. C_{max} je úmerná dávke v rozmedzí od 5 do 10 mg. Everolimus je substrátom a stredne silným inhibítorom PgP.

Vplyv jedla

U zdravých jedincov jedlo s vysokým obsahom tuku znížilo systémovú expozíciu dosiahnutú po podaní 10 mg everolimu (stanovenú na základe AUC) o 22 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu C_{max} o 54 %. Jedlo s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 32 % a C_{max} o 42 %. Jedlo však nemalo žiadny zjavný vplyv na profil časového priebehu koncentrácie v postabsorpcnej fáze.

Distribúcia

Pomer everolimu v krvi a v plazme, ktorý je závislý od koncentrácie v rozmedzí od 5 do 5 000 ng/ml, je 17 % k 73 %. U pacientov s onkologickým ochorením, ktorým sa podáva everolimus v dávke 10 mg/deň, približne 20 % koncentrácie everolimu v celkovej krvi je obsiahnutých v plazme. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 74 % u zdravých jedincov aj u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi bola hodnota zdanlivého distribučného objemu (V_d) 191 l v centrálnom kompartmente a 517 l v periférnom kompartmente.

Biotransformácia

Everolimus je substrátom CYP3A4 a PgP. Po perorálnom podaní je everolimus hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej krvi. V ľudskej krvi bolo zistených šesť hlavných metabolitov everolimu, ktoré zahŕňali tri monohydroxylované metabolity, dva produkty s otvoreným reťazcom vzniknuté hydrolýzou a fosfatidylcholinový konjugát everolimu. Tieto metabolity boli identifikované aj u živočíšnych druhov v štúdiách toxicity a vykazovali približne 100-násobne nižší účinok ako samotný everolimus. Preto sa predpokladá, že everolimus sa z veľkej časti podieľa na celkovom farmakologickom účinku.

Eliminácia

U pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi bol priemerný perorálny klírens (CL/F) everolimu po podaní 10 mg dennej dávky 24,5 l/h. Priemerný eliminačný polčas everolimu je približne 30 hodín.

U pacientov s onkologickým ochorením sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie zamerané na elimináciu; k dispozícii sú však údaje zo štúdií u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu. Po podaní jednorazovej dávky rádioaktívne značeného everolimu v kombinácii s cyklosporínom sa 80 % rádioaktivity zistilo v stolici, zatiaľ čo 5 % sa vylúčilo močom. Východisková zlúčenina sa nezistila v moči ani v stolici.

Farmakokinetika v rovnovážnom stave

Po podaní everolimu pacientom s pokročilými solídnyimi nádormi bola hodnota $AUC_{0-\tau}$ v rovnovážnom stave úmerná dávke v rozmedzí dávok od 5 do 10 mg denne. Rovnovážny stav sa dosiahol do 2 týždňov. C_{max} je úmerná dávke v rozmedzí od 5 do 10 mg. T_{max} sa dosahuje v priebehu 1 až 2 hodín po podaní dávky. V rovnovážnom stave sa zistila významná korelácia medzi hodnotou $AUC_{0-\tau}$ a minimálnou koncentráciou pred podaním dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetika everolimu sa hodnotili v dvoch štúdiách s perorálnym podaním jednorazovej dávky everolimu vo forme tabliet, jedna u 8 a druhá u 34 jedincov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

V prvej štúdií bola priemerná hodnota AUC everolimu u 8 jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) dvojnásobne vyššia ako u 8 jedincov s normálnou funkciou pečene.

V druhej štúdií u 34 jedincov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami sa u jedincov s miernou (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), so stredne závažnou (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a so závažnou (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene zistilo 1,6-násobné, 3,3-násobné a 3,6-násobne zvýšenie expozície (t. j. AUC_{0-inf}) v uvedenom poradí.

Simulácie farmakokinetiky po opakovanom podávaní podporujú odporúčania na dávkovanie u jedincov s poruchou funkcie pečene založené na stupni závažnosti poruchy funkcie pečene stanovenej podľa Childovej-Pughovej klasifikácie.

Na základe výsledkov týchto dvoch štúdií sa u pacientov s poruchou funkcie pečene odporúča úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze 170 pacientov s pokročilými solidnými nádormi sa nezistil významný vplyv klírensu kreatinínu (25 – 178 ml/min) na CL/F everolimu.

Porucha funkcie obličky po transplantácii (klírens kreatinínu v rozmedzí 11 – 107 ml/min) neovplyvnila farmakokinetiku everolimu u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu.

Starší pacienti

V populačnom farmakokinetickom hodnotení vykonanom u pacientov s onkologickým ochorením sa nezistil po perorálnom podaní významný vplyv veku (27 – 85 rokov) na klírens everolimu.

Etnická príslušnosť

Klírens po perorálnom podaní (CL/F) je podobný u onkologických pacientov japonského a beloškého pôvodu, ktorí majú podobnú funkciu pečene. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je CL/F v priemere o 20 % vyšší u pacientov černoškého pôvodu, ktorí podstúpili transplantáciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil everolimu sa hodnotil na myšiach, potkanoch, miniprasiatkach, opiciach a králikoch. Hlavné cieľové orgány boli samčie a samičie reprodukčné systémy (degenerácia semenníkových tubulov, znížený obsah spermií v nadsemenníkoch a atrofia maternice) u niekoľkých živočíšnych druhov; pľúca (zvýšený počet makrofágov v alveolách) u potkanov a myší; pankreas (degranulácia exokrinných buniek u opíc a vakuolizácia exokrinných buniek u miniprasiatok a degenerácia buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu u opíc) a oči (zákal prednej časti šošovky) iba u potkanov. Mierne zmeny na obličkách sa pozorovali u potkanov (exacerbácia hromadenia od veku závisiaceho lipofuscínu v epitelových bunkách obličkových tubulov, zvýšený výskyt hydronefrózy) a myší (zhoršenie už existujúcich lézií). U opíc alebo miniprasiatok sa nepreukázali žiadne toxické účinky na obličky.

Zdalo sa, že everolimus spontánne zhoršoval primárne ochorenia (chronickú myokarditídu u potkanov, infekciu plazmy a srdca spôsobenú vírusom *Coxsackie* u opíc, kokcidióvu nákazu gastrointestinálneho traktu u miniprasiatok, kožné lézie u myší a opíc). Tieto nálezy sa zvyčajne zaznamenali pri hladinách systémových expozícií, ktoré boli v rozmedzí terapeutických expozícií alebo ich prevyšovali, okrem nálezov u potkanov, ktoré sa vyskytovali pri expozícii nižšej ako je terapeutická expozícia v dôsledku vyššej distribúcie liečiva do tkanív.

V štúdií samčej fertility na potkanoch sa morfológické zmeny semenníkov pozorovali pri dávke 0,5 mg/kg a vyššej a znížená motilita spermií, znížený počet spermií a znížené hladiny testosterónu v plazme sa pozorovali pri dávke 5 mg/kg a spôsobili zníženie samčej fertility. Preukázala sa reverzibilita.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na samičiu fertilitu. U potkaních samíc však perorálne podávanie dávok everolimu $\geq 0,1$ mg/kg (približne 4 % hodnoty AUC_{0-24h} dosiahnutej u pacientov liečených 10 mg dennou dávkou) viedlo k nárastu predimplantačných strát.

Everolimus prechádzal placentou a bol toxický pre plod. U potkanov spôsobil everolimus embryotoxicitu a fetotoxicitu pri systémovej expozícii nižšej ako je terapeutická hladina. Prejavilo sa to ako mortalita a znížená telesná hmotnosť plodu. Výskyt zmien a malformácií skeletu (napr. rázštep hrudnej kosti) bol zvýšený pri podávaní 0,3 a 0,9 mg/kg. U králikov sa embryotoxicita prejavila vo forme zvýšeného výskytu neskorej resorpcie.

Štúdie genotoxicity skúmajúce relevantné koncové ukazovatele genotoxicity nepreukázali klastogénne ani mutagénne účinky. Pri podávaní everolimu po dobu 2 rokov sa nepreukázal žiadny onkogénny potenciál u myši a potkanov ani pri najvyšších dávkach, ktoré zodpovedali 3,9-násobku (myši) a 0,2-násobku (potkany) odhadovanej klinickej expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

butylhydroxytoluén
hypromelóza typ 2910
laktóza
krospovidón typu A
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blistre

Everolimus Vipfarm 2,5 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet.

Everolimus Vipfarm 5 mg a Everolimus Vipfarm 10 mg sú dostupné v baleniach obsahujúcich 10, 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Everolimus Vipharm 2,5 mg tablety: 44/0236/19-S
Everolimus Vipharm 5 mg tablety: 44/0237/19-S
Everolimus Vipharm 10 mg tablety: 44/0238/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023