

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Everolimus Krka 2,5 mg  
Everolimus Krka 5 mg  
Everolimus Krka 10 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Everolimus Krka 2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 73,94 mg laktózy.

#### Everolimus Krka 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg everolimu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 147,88 mg laktózy.

#### Everolimus Krka 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg everolimu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 295,75 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

2,5 mg tableta: biele až takmer biele oválne bikonvexné tablety (približne 10 x 5 mm) s označením E9VS na jednej strane a 2.5 na druhej strane.

5 mg tableta: biele až takmer biele oválne bikonvexné tablety (približne 13 x 6 mm) s označením E9VS 5 na jednej strane.

10 mg tableta: biele až takmer biele oválne bikonvexné tablety (približne 16 x 8 mm) s označením E9VS 10 na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Pokročilý karcinóm prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov

Everolimus Krka je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou HER2/neu v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien bez symptomatickej choroby vnútorných orgánov po recidíve alebo progresii pri nesteroidnom inhibítore aromatázy.

#### Neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu

Everolimus Krka je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre alebo stredne diferencovaných neuroendokrinných nádorov pankreatického pôvodu u dospelých s progredujúcou chorobou.

#### Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

Everolimus Krka je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných (stupeň 1 alebo stupeň 2) nefunkčných neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu u dospelých s progredujúcou chorobou (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Karcinóm obličkových buniek

Everolimus Krka je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličkových buniek, u ktorých ochorenie progredovalo počas liečby alebo po liečbe cielenej na VEGF.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

#### Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie režimy je Everolimus Krka dostupný ako 2,5 mg, 5 mg a 10 mg tablety.

Odporúčaná dávka je 10 mg everolimu raz denne. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytnú neprijateľné toxické účinky.

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

#### *Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie*

Liečba závažných a/alebo netolerovateľných suspektných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávkovania a/alebo dočasné prerušenie liečby Everolimom Krka. V prípade nežiaducich reakcií 1. stupňa nie je úprava dávky zvyčajne potrebná. Ak je potrebné dávkovanie znížiť, odporúčaná dávka je 5 mg denne a nesmie byť nižšia ako 5 mg denne.

Tabuľka 1 uvádza súhrn odporúčaní pre úpravu dávky v prípade špecifických nežiaducich reakcií (pozri tiež časť 4.4).

#### **Tabuľka 1 Odporúčania pre úpravu dávky Everolimu Krka**

<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Závažnosť<sup>1</sup></b>	<b>Úprava dávky Everolimu Krka</b>
Neinfekčná pneumonitída	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, až kým sa príznaky nezmiernia na $\leq$ 1. stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne. Ukončíte liečbu, ak nedôjde k úprave stavu v priebehu 4 týždňov.
	3. stupeň	Prerušte liečbu, až kým sa príznaky nezmiernia na $\leq$ 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.

Stomatitída	2. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na $\leq 1$ . stupeň. Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou. Ak sa znovu vyskytne stomatitída 2. stupňa, prerušte podávanie lieku až do úpravy stavu na $\leq 1$ . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na $\leq 1$ . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončíte 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 $\leq 1$ . stupeň. Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 2. stupňa, prerušte liečbu až do úpravy stavu na $\leq 1$ . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na $\leq 1$ . stupeň. Zvážte opätovné začatie liečby dávkou 5 mg denne. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 3. stupňa, zvážte ukončenie
	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 $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . 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 $\leq 2$ . 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 $\leq 2$ . 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 $\leq 2$ . stupeň ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) a vymiznutia horúčky. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
<sup>1</sup> Stupne závažnosti sú stanovené podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0)		

Osobitné skupinyStarší pacienti ( $\geq 65$  rokov)

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

- Mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) – odporúčaná dávka je 7,5 mg denne.
- Stredne závažná porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) – odporúčaná dávka je 5 mg denne.
- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) – Everolimus Krka sa odporúča len vtedy, ak želaný prínos preváži riziko. V takom prípade sa nesmie prekročiť dávka 2,5 mg denne.

Dávka sa má upravovať, ak sa počas liečby mení stav pečene pacienta (podľa Childa-Pugha) (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Everolimu Krka u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Everolimus Krka sa má podávať perorálne raz denne v rovnakom čase každý deň, vždy buď s jedlom, alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety Everolimu Krka sa majú prehĺtať celé a zapíjať pohárom vody. Tablety sa nemajú hrýzť ani drviť.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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 účinok triedy derivátov rapamycínu vrátane everolimu. Neinfekčná pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc) bola často hlásená u pacientov užívajúcich Everolimus Krka (pozri časť 4.8). Niektoré prípady boli závažné a zriedkavo sa pozorovalo, že sa skončili fatálne. Diagnóza neinfekčnej pneumonitídy sa má vziať do úvahy u pacientov, u ktorých sa objavia nešpecifické respiračné prejavy a príznaky, napr. hypoxia, pleurálny výpotok, kašeľ alebo dyspnoe a u ktorých sa príslušnými vyšetreniami vylúčili infekčné, neoplastické alebo iné nemedicínske príčiny. Pri diferenciálnej diagnostike neinfekčnej pneumonitídy sa majú vylúčiť oportúnne infekcie ako pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) (PJP, PCP) (pozri „Infekcie“ nižšie). Pacientov je potrebné upozorniť, aby ihneď hlásili akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky.

Pacienti, u ktorých nastanú rádiologické zmeny poukazujúce na neinfekčnú pneumonitídu a majú len málo príznakov alebo nemajú žiadne príznaky, môžu naďalej dostávať liečbu Everolimom Krka bez úpravy dávkovania. Ak sú príznaky stredne závažné (stupeň 2) alebo závažné (stupeň 3), môže byť indikované podávanie kortikosteroidov až do ústupu klinických príznakov.

U pacientov s neinfekčnou pneumonitídou, ktorých je potrebné liečiť kortikosteroidmi, je vhodné zvážiť profylaxiu pneumónie spôsobenej PJP, PCP.

### Infekcie

Everolimus má imunosupresívne vlastnosti a môže u pacientov vyvolať predispozíciu na bakteriálne, hubové, vírusové alebo protozoálne infekcie vrátane infekcií oportúnnymi patogénmi (pozri časť 4.8).

U pacientov užívajúcich everolimus boli opísané lokalizované a systémové infekcie vrátane pneumónie, iné bakteriálne infekcie, invazívne hubové infekcie, napr. aspergilóza, kandidóza alebo pneumónia spôsobená PJP, PCP a vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu hepatitídy B. Niektoré z týchto infekčných ochorení boli závažné (napr. viedli k sepse, zlyhaniu dýchania alebo pečene) a ojedinele sa skončili fatálne.

Lekári aj pacienti si majú byť vedomí zvýšeného rizika infekcie pri užívaní Everolimu Krka. Už existujúce infekčné ochorenia sa majú primerane liečiť a majú úplne vymiznúť pred začatím liečby Everolimom Krka. Počas užívania Everolimu Krka je potrebné dávať pozor na príznaky a prejavy infekcie; ak sa diagnostikuje infekcia, má sa ihneď začať náležitá liečba a má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby Everolimom Krka.

Ak sa diagnostikuje invazívna systémová hubová infekcia, liečba Everolimom Krka sa má ihneď a natrvalo ukončiť a pacient má dostať primeranú antimykotickú liečbu.

U pacientov užívajúcich everolimus sa zaznamenali prípady pneumónie spôsobenej PJP, PCP, niektoré s fatálnym koncom. PJP/PCP môže súvisieť so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo inými imunosupresívami. Ak je potrebná súbežná liečba kortikosteroidmi alebo inými imunosupresívami, má sa zvážiť profylaxia PJP/PCP.

### Reakcie z precitlivenosti

Pri everolime sa pozorovali reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa príznakmi, ktoré zahŕňali, ale neboli obmedzené len na anafylaxiu, dyspnoe, návaly horúčavy, bolesť na hrudi alebo angioedém (napr. edém dýchacích ciest alebo jazyka, so zhoršením dýchania alebo bez neho) (pozri časť 4.3).

### Súbežná liečba s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti užívajúci súbežne liečbu inhibítormi ACE (napr. ramipril) môžu mať zvýšené riziko 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 postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených everolimom a exemestánom ukázala, že orálny roztok kortikosteroidu neobsahujúci alkohol, ktorý sa používa na vyplachovanie ústnej dutiny počas prvých 8 týždňov liečby, môže znížiť incidencia a závažnosť stomatitídy (pozri časť 5.1). Zvládnutie stomatitídy preto môže zahŕňať profylaktické a/alebo terapeutické použitie topických liekov, ako je orálny roztok kortikosteroidu neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny. Je však potrebné vyhnúť sa produktom obsahujúcim alkohol, peroxid vodíka, jód a deriváty tymiánu, pretože môžu stav zhoršiť. Odporúča sa monitorovanie a liečba hubovej infekcie, hlavne u pacientov liečených liekmi steroidného charakteru. Antimykotiká sa nemajú používať, pokiaľ sa nediagnostikovala hubová infekcia (pozri časť 4.5).

### Prípady zlyhania obličiek

U pacientov liečených everolimom sa pozorovali prípady zlyhania obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), ktoré sa niekedy skončili fatálne (pozri časť 4.8). Funkcia obličiek sa má monitorovať najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré môžu funkciu obličiek ďalej zhoršovať.

### Laboratórne testy a monitorovanie

#### *Funkcia obličiek*

Bolo hlásené zvýšenie sérového kreatinínu, zvyčajne mierne, a proteinúria (pozri časť 4.8). Monitorovanie funkcie obličiek, vrátane stanovenia dusíka močoviny v krvi (blood urea nitrogen,

BUN), bielkovín v moči alebo sérového kreatinínu, sa odporúča pred začatím liečby Everolimom Krka a následne v pravidelných intervaloch.

#### *Glukóza v krvi*

Bola hlásená hyperglykémia (pozri časť 4.8). Monitorovanie glukózy v sére nalačno sa odporúča pred začatím liečby Everolimom Krka a následne v pravidelných intervaloch. Ak sa Everolimus Krka podáva spolu s inými liekmi, ktoré môžu indukovať hyperglykémii, odporúča sa častejšie monitorovanie. Ak je to možné, optimálna úprava glykémie sa má u pacienta dosiahnuť pred začiatkom liečby Everolimom Krka.

#### *Lipidy v krvi*

Bola hlásená dyslipidémia (vrátane hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie). Monitorovanie cholesterolu a triacylglycerolov v krvi sa odporúča pred začatím liečby Everolimom Krka a následne v pravidelných intervaloch ako aj ich kontrola vhodnou liečbou.

#### *Hematologické parametre*

Bol hlásený pokles hemoglobínu, lymfocytov, neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). Monitorovanie kompletného krvného obrazu sa odporúča pred začatím liečby Everolimom Krka a následne v pravidelných intervaloch.

#### Funkčné karcinoidné nádory

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní s pacientmi s funkčnými karcinoidnými nádormi sa everolimus a depotný oktreotid porovnali s placebom a depotným oktreotidom. V štúdiu sa nedosiahol primárny koncový ukazovateľ účinnosti (prežívanie bez progresie progression-free-survival, PFS) a predbežná analýza celkového prežívania (overall survival, OS) ukázala numericky priaznivejšie výsledky v skupine s placebom a depotným oktreotidom. Bezpečnosť a účinnosť everolimu u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa preto nepreukázali.

#### Prognostické faktory u neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

U pacientov s nefunkčnými gastrointestinálnymi alebo pľúcnymi nádormi a dobrými prognostickými faktormi pri vstupnom vyšetrení, napr. ileum ako primárny pôvod nádoru a normálne hodnoty chromogranínu A alebo bez postihnutia kostí, sa má individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika vykonať pred začatím liečby Everolimom Krka. Obmedzené dôkazy o prínose pre PFS sa zaznamenali v podskupine pacientov s ileom ako primárnym pôvodom nádoru (pozri časť 5.1).

#### Interakcie

Súbežnému podávaniu s inhibítormi a induktormi CYP3A4 a/alebo nešpecifickej efluxnej pumpy glykoproteínu P (PgP) je potrebné sa vyhnúť. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu **stredne silného** inhibítora alebo induktora CYP3A4 a/alebo PgP, klinický stav pacienta sa má pozorne sledovať. Na základe predpokladanej AUC sa môže zväziť úprava dávky Everolimu Krka (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba **silnými** inhibítormi CYP3A4/PgP má za následok dramaticky zvýšené plazmatické koncentrácie everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré umožňujú odporučiť dávkovanie v tejto situácii. Preto sa súbežná liečba Everolimom Krka a **silnými** inhibítormi neodporúča.

Vzhľadom na možnosť liekových interakcií je potrebná opatrnosť pri užívaní Everolimu Krka v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom. Ak sa Everolimus Krka užíva s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. pimozidom, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, chinidínom alebo derivátmi námeľových alkaloidov), pacienta je potrebné sledovať pre nežiaduce účinky opísané v informácii o lieku perorálne podávaného substrátu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

### Poruchy funkcie pečene

Expozícia everolimu sa zvýšila u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Použitie Everolimu Krka sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), len ak možný prínos preváži riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

V súčasnosti nie sú k dispozícii klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti, na základe ktorých je možné odporučiť úpravu dávky pri zvládaní nežiaducich reakcií u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### Vakcinácie

Je potrebné sa vyhnúť použitiu živých vakcín počas liečby Everolimom Krka (pozri časť 4.5).

### Komplikácie hojenia rán

Zhoršené hojenie rán je účinnok triedy derivátov rapamycínu, vrátane everolimu. Preto je potrebná opatrnosť pri použití Everolimu Krka v perioperačnom období.

### 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.

### Upozornenia súvisiace s pomocnou látkou

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Everolimus je substrát CYP3A4 a tiež substrát a stredne silný inhibítor PgP. Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia everolimu ovplyvnená liekmi, ktoré pôsobia na CYP3A4 a/alebo PgP.

Everolimus je *in vitro* kompetitívny inhibítor CYP3A4 a zmiešaný inhibítor CYP2D6.

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

#### Inhibítory CYP3A4 a PgP zvyšujúce 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 znižujúce koncentrácie everolimu

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

### **Tabuľka 2 Účinky iných liečiv na everolimus**

Liečivo podľa interakcie	Interakcia - zmena AUC/C <sub>max</sub> everolimu Pomer geometrických priemerov (pozorované rozmedzie)	Odporúčanie pre súbežné podávanie
<b>Silné inhibítory CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑ 15,3-násobné (rozmedzie 11,2 – 22,5) C <sub>max</sub> ↑ 4,1-násobné (rozmedzie 2,6 – 7,0)	Súbežná liečba Everolimom Krka a silnými inhibítormi sa neodporúča.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa výrazné zvýšenie koncentrácie everolimu.	
<b>Telitromycín, klaritromycín</b>		
<b>Nefazodón</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP</b>		
<b>Erytromycín</b>	AUC ↑ 4,4-násobné (rozmedzie 2,0 – 12,6) C <sub>max</sub> ↑ 2,0-násobné (rozmedzie 0,9 – 3,5)	Postupujte opatrne, keď sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 alebo inhibítormi PgP. Ak sa u pacientov vyžaduje súbežné podávanie so stredne silným inhibítorom CYP3A4 alebo PgP, možno zvážiť zníženie dávky na 5 mg denne alebo 2,5 mg denne. Avšak k dispozícii nie sú klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky. Vzhľadom na interindividuálnu variabilitu nemusí byť odporúčaná úprava dávky optimálna pre všetkých jedincov, preto sa odporúča dôsledné sledovanie vedľajších účinkov (pozri časti 4.2 a 4.4). Po ukončení podávania stredne silného inhibítora je potrebné zvážiť dobu potrebnú na elimináciu v dĺžke aspoň 2 až 3 dni (priemerný eliminačný polčas pre väčšinu bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka Everolimu Krka vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7-násobné C <sub>max</sub> 2,2-násobné	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑ 3,5-násobné (rozmedzie 2,2 – 6,3) C <sub>max</sub> ↑ 2,3-násobné (rozmedzie 1,3 – 3,8)	
<b>Cyklosporín podávaný perorálne</b>	AUC ↑ 2,7-násobné (rozmedzie 1,5 – 4,7) C <sub>max</sub> ↑ 1,8-násobné (rozmedzie 1,3 – 2,6)	
<b>Kanabidiol (inhibítor PgP)</b>	AUC ↑ 2,5-násobné C <sub>max</sub> ↑ 2,5-násobné	
<b>Flukonazol</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedarón</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<b>Grapefruitová šťava alebo iné jedlo ovplyvňujúce CYP3A4/PgP</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinek sa značne líši).	Je potrebné vyhnúť sa kombinácii.
<b>Silné a stredne silné induktory CYP3A4</b>		
<b>Rifampicín</b>	AUC ↓ 63 % (rozmedzie 0 – 80 %) C <sub>max</sub> ↓ 58 % (rozmedzie 10 – 70 %)	Vyhýbajte sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4. Ak sa u pacientov vyžaduje súbežné podávanie so silným induktorom



<b>Dexametazón</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	CYP3A4, má sa zvážiť zvýšenie dávky Everolimu Krka z 10 mg denne až na 20 mg denne, so zvyšovaním po 5 mg alebo menej uskutočneným na 4. a 8. deň po začatí liečby induktorom. Pri tejto dávke Everolimu Krka sa predpokladá, že sa AUC upraví tak, že bude v rozmedzí pozorovanom bez induktorov. Avšak k dispozícii nie sú klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky. Ak sa liečba induktorom ukončí, je potrebné zvážiť dobu potrebnú na elimináciu v dĺžke aspoň 3 až 5 dní (dostatočný čas na značnú enzýmovú deindukciu) predtým, ako sa dávka Everolimu Krka vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
<b>Karbamazepín, fenobarbital, fenytoín</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
<b>Efavirenz, nevirapín</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
<b>Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa výrazne znížená expozícia.	Lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa počas liečby everolimom nemajú používať.

#### Látky, ktorých plazmatickú koncentráciu môže meniť everolimus

Vzhľadom na výsledky *in vitro* je nepravdepodobná inhibícia Pgp, CYP3A4 a CYP2D6 systémovými koncentráciami, ktoré sa dosiahnu po perorálnych denných dávkach 10 mg. Inhibíciu CYP3A4 a Pgp v čreve však nemožno vylúčiť. Štúdiá interakcií u zdravých osôb ukázala, že súbežné perorálne podanie dávky midazolamu, citlivého skúšobného substrátu CYP3A a everolimu malo za následok zvýšenie  $C_{max}$  midazolamu o 25 % a zvýšenie AUC<sub>(0-inf)</sub> midazolamu o 30 %. Tento účinok pravdepodobne vyvoláva inhibícia črevného CYP3A4 everolimom. Preto everolimus môže ovplyvniť biologickú dostupnosť súbežne perorálne podávaných substrátov CYP3A4. Klinicky významný účinok na expozíciu systémovo podávaným substrátom CYP3A4 sa však neočakáva (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie everolimu a depotného oktreotidu zvýšilo  $C_{min}$  oktreotidu pričom pomer geometrických priemerov (everolimus/placebo) bol 1,47. Klinicky významné ovplyvnenie účinnosti odpovede na everolimus u pacientov s pokročilými neuroendokrinnými nádormi sa nepreukázalo.

Súbežné podávanie everolimu a exemestánu zvýšilo  $C_{min}$  exemestánu o 45 % a  $C_{2h}$  o 64 %. Avšak, zodpovedajúce hladiny estradiolu v rovnovážnom stave (4 týždne) sa medzi oboma skupinami nelíšili. U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov, ktoré dostávali kombináciu, sa nepozorovalo zvýšenie nežiaducich udalostí súvisiacich s exemestánom. Nie je pravdepodobné, že zvýšenie koncentrácií exemestánu má vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť.

#### Súbežná liečba s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti užívajúci súbežne liečbu inhibítormi ACE (napr. ramipril) môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4)

#### Vakcinácie

Počas liečby Everolimom Krka môže byť ovplyvnená imunitná odpoveď na vakcináciu, preto vakcinácia môže byť menej účinná. Použitiu živých vakcín počas liečby Everolimom Krka je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4). Príkladom živých vakcín je: intranazálna vakcína proti chrípke, vakcíny proti osýpkam, mumpsu, rubeole, perorálna vakcína proti poliomyelitíde, BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vakcína, vakcína proti žltej zimnici, vakcína proti ovčím kiahňam a vakcína 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/Antikoncepčia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie (napr. hormonálna antikoncepcia bez obsahu estrogénov používaná vo forme perorálnych tabliet, injekcií alebo implantátu, antikoncepcia založená na progesteróne, hysterektómii, tubálnu ligáciu, úplnú abstinenciu, bariérové metódy, vnútromaternicové teliesko [VMT] a/alebo ženskú/mužskú sterilizáciu) počas užívania everolimu a až do 8 týždňov po ukončení liečby. Pacientom mužského pohlavia nemá byť zakázané pokúšať sa počať deti.

### Tehotenstvo

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití everolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane toxického účinku na embryo a plod (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Everolimus sa neodporúča podávať počas gravidity a ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú 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 nemajú dojčiť počas liečby a počas 2 týždňov od užitia poslednej dávky.

### Fertilita

Nie je známe, či everolimus môže zapríčiniť u pacientov mužského a ženského pohlavia neplodnosť, u pacientok ženského pohlavia však bola pozorovaná amenorea (sekundárna amenorea a iné nepravidelnosti menštruačného cyklu) a s ňou spojená nerovnováha medzi luteinizačným hormónom (LH) a folikuly stimulujúcim hormónom (FSH). Podľa predklinických zistení môže liečba everolimom zhoršiť samčiu a samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Everolimus Krka má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby boli opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u nich počas liečby Everolimom Krka vyskytne únava.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnostný profil je založený na združených údajoch od 2 879 pacientov liečených everolimom v jedenástich klinických skúšaniach pozostávajúcich z piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných skúšaní fázy III a zo šiestich otvorených skúšaní fázy I a fázy II súvisiacich so schválenou indikáciou.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia  $\geq 1/10$ ) zo združených údajov o bezpečnosti boli (v klesajúcom poradí): stomatitída, vyrážka, únava, hnačka, infekcie, nauzea, znížená chuť do jedla,

anémia, dysgeúzia, pneumonitída, periférny edém, hyperglykémia, asténia, pruritus, pokles hmotnosti, hypercholesterolémia, epistaxa, kašeľ a bolesť hlavy.

Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 – 4 (incidencia  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) boli stomatitída, anémia, hyperglykémia, infekcie, únava, hnačka, pneumonitída, asténia, trombocytopenia, neutropénia, dyspnoe, proteínúria, lymfopénia, krvácanie, hypofosfatémia, vyrážka, hypertenzia, pneumónia, zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a diabetes mellitus. Stupne zodpovedajú CTCAE, verzii 3.0 a 4.03.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza kategórie frekvencie nežiaducich reakcií udávané na základe analýzy súhrnných údajov o bezpečnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií MedDRA. Kategórie frekvencie sú definované s použitím nasledujúcej 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 účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

#### **Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach**

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté	Infekcie <sup>a,*</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté	Anémia
Časté	Trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, lymfopénia
Menej časté	Pancytopenia
Zriedkavé	Čistá aplázia erytrocytov
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	Hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypercholesterolémia
Časté	Hypertriglyceridémia, hypofosfatémia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, hypokalémia, dehydratácia, hypokalcémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté	Nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	Dysgeúzia, bolesť hlavy
Menej časté	Ageúzia
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Edém očného viečka
Menej časté	Konjunktivitída
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté	Kongestívne zlyhávanie srdca
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Krvácanie <sup>b</sup> , hypertenzia, lymfedém <sup>g</sup>
Menej časté	Návaly tepla, trombóza hlbokých žíl
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté	Pneumonitída <sup>c</sup> , epistaxa, kašeľ
Časté	Dyspnoe
Menej časté	Hemoptýza, pľúcna embólia
Zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	Stomatitída <sup>d</sup> , hnačka, nauzea
Časté	Vracanie, sucho v ústach, abdominálna bolesť, zápal sliznice, bolesť úst, dyspepsia, dysfágia
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Časté	Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté	Vyrážka, pruritus
Časté	Suchosť kože, ochorenie nechtov, mierna alopecia, akné, erytém, onychoklázia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, exfoliácia kože, kožná lézia
Zriedkavé	Angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté	Artralgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	Proteinúria <sup>*</sup> , zvýšenie kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek <sup>*</sup>
Menej časté	Zvýšené močenie počas dňa, akútne zlyhanie obličiek <sup>*</sup>
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté	Nepravidelná menštruácia <sup>e</sup>
Menej časté	Amenorea <sup>e</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté	Únava, asténia, periférny edém
Časté	Pyrexia
Menej časté	Bolesť na hrudi iného ako srdcového pôvodu, zhoršenie hojenia rán
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	
Neznáme <sup>f</sup>	Návrat reakcie z ožarovania, potencovanie reakcie z ožarovania
<sup>*</sup> Pozri tiež odsek „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ <sup>a</sup> Zahŕňa všetky reakcie patriace do triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy“ vrátane (časté) pneumónie, infekcie močových ciest; (menej časté) bronchitídy, herpes zoster, sepsy, abscesu a ojedinelých prípadov oportúnnych infekcií (napr. aspergilóza, kandidóza, pneumónia spôsobená PJP, PCP a hepatitídy B (pozri aj časť 4.4)) a (zriedkavé) vírusovej myokarditídy <sup>b</sup> Zahŕňa rôzne prípady krvácania na rôznych miestach, ktoré nie sú uvedené osobitne <sup>c</sup> Zahŕňa (veľmi časté) pneumonitídu, (časté) intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcnu infiltráciu a (zriedkavé) pľúcnu alveolárnu hemorágiu, pľúcnu toxicitu a alveolitídu <sup>d</sup> Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, (časté) aftóznou stomatitídu, ulceráciu úst a jazyka a (menej časté) glosodýniu, glositídu <sup>e</sup> Frekvencia určená podľa počtu žien vo veku od 10 do 55 rokov zahrnutých v analýze súhrnných údajov <sup>f</sup> Nežiaduce reakcie zistené po uvedení na trh <sup>g</sup> 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

Everolimus sa v klinických štúdiách a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh dával do súvislosti so závažnými prípadmi reaktivácie hepatitídy B, vrátane smrteľných prípadov. Reaktivácia infekcie je očakávaná udalosť v obdobiach imunosupresie.

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

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh bolo používanie everolimu spojené s prípadmi amenorey (sekundárna amenorea a iné nepravidelnosti menštruačného cyklu).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh bolo používanie everolimu spojené s prípadmi pneumónie spôsobenej PJP, PCP, niektoré s fatálnym koncom (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh bol zaznamenaný angioedém pri súbežnom užívaní s ACE inhibítormi aj bez nich (pozri časť 4.4).

### Starší pacienti

V analýze súhrnných údajov o bezpečnosti bolo 37 % pacientov liečených everolimom vo veku 65 a viac rokov. Počet pacientov, u ktorých bola liečba z dôvodu nežiaducej reakcie ukončená, bol vyšší vo vekovej skupine 65 rokov a viac (20 % vs 13 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce 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. Jednorazové dávky až do 70 mg boli podané s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. Vo všetkých prípadoch predávkovania je potrebné začať s celkovými podpornými opatreniami.

## **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 seríntreonínkináza o aktivite ktorej je známe, že je zvýšená pri niekoľkých druhoch rakoviny u ľudí. Everolimus sa viaže na vnútrobunkovú bielkovinu FKBP-12, čím tvorí komplex, ktorý inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibícia signálnej dráhy mTORC1 narúša transláciu a syntézu bielkovín znížením aktivity ribozómovej proteínkinázy S6 (S6K1) a väzobného proteínu 4E eukaryotického elongačného faktora (4EBP-1), ktoré regulujú bielkoviny podieľajúce sa na bunkovom cykle, angiogenéze a glykolýze. Predpokladá sa, že S6K1 fosforyluje aktívnu funkčnú doménu 1 estrogénového receptora, ktorý zodpovedá za aktiváciu receptora nezávislú od ligandu. Everolimus znižuje hladiny rastového faktora cievneho endotelu (VEGF), ktorý potenciuje angiogénne procesy v nádore. Everolimus je účinný inhibítor rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek, fibroblastov a buniek hladkého svalstva krvných 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 (klinické skúšanie CRAD001Y2301), randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické klinické skúšanie fázy III everolimu + exemestánu oproti placebo + exemestánu, sa vykonalo u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívou estrogénových receptorov a

negativitou HER2/neu pri recidíve alebo progresii po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa dokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a podľa prítomnosti viscerálnych metastáz. Citlivosť na predchádzajúcu hormonálnu liečbu bola definovaná buď ako (1) dokumentovaný klinický prínos (kompletná odpoveď [CR], čiastočná odpoveď [PR], stabilizovaná choroba  $\geq$  24 týždňov) vyvolaný najmenej jednou predchádzajúcou hormonálnou liečbou pri pokročilej chorobe, alebo (2) najmenej 24 mesiacov adjuvantnej hormonálnej liečby pred recidívou.

Primárnym koncovým ukazovateľom v klinickom skúšaní bolo PFS vyhodnotené prostredníctvom RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, kritériá vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch), pri ktorom sa vychádzalo z hodnotenia skúšajúcim lekárom (lokálna rádiológia). Podporné analýzy PFS sa zakladali na nezávislom centrálnom rádiologickom hodnotení.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali OS, podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, zmenu kvality života (QoL) a čas do zhoršenia ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

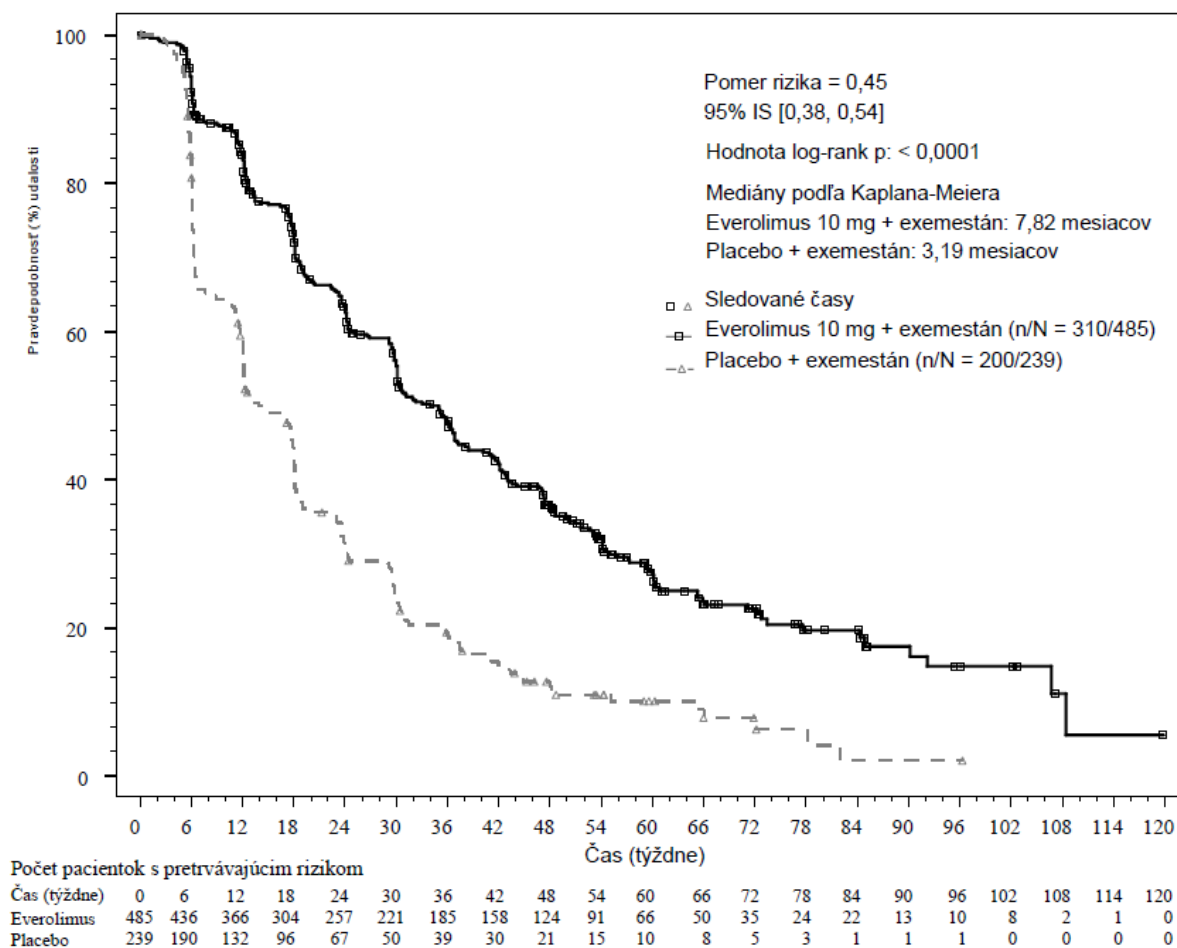
Celkovo bolo randomizovaných 724 pacientok v pomere 2:1 buď do skupiny kombinácie everolimu (10 mg denne) + exemestánu (25 mg denne) (n = 485), alebo do skupiny placebo + exemestánu (25 mg denne) (n = 239). V čase finálnej analýzy celkového prežívania bol medián trvania liečby everolimom 24,0 týždňov (rozmedzie 1,0 – 199,1 týždňov). Medián trvania liečby exemestánom bol dlhší v skupine everolimus + exemestán v hodnote 29,5 týždňov (1,0 – 199,1) v porovnaní s hodnotou 14,1 týždňov (1,0 – 156,0) v skupine placebo + exemestán.

Výsledky účinnosti pre primárny koncový ukazovateľ sa získali z finálnej analýzy PFS (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 1). Pacientky v skupine placebo + exemestánu neprešli v čase progresie na everolimus.

**Tabuľka 4 BOLERO-2 – výsledky účinnosti**

Analýza	Everolimus <sup>a</sup> n = 485	Placebo <sup>a</sup> n = 239	Pomer rizika	Hodnota p
<b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)</b>				
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
<b>Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)</b>				
Medián celkového prežívania	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Najlepšia celková odpoveď (%) (95 % IS)</b>				
Podiel objektívnych odpovedí <sup>b</sup>	12,6 % (9,8 až 15,9)	1,7 % (0,5 až 4,2)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
Podiel klinického prínosu <sup>c</sup>	51,3 % (46,8 až 55,9)	26,4 % (20,9 až 32,4)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Plus exemestán <sup>b</sup> Podiel objektívnych odpovedí = podiel pacientov s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou <sup>c</sup> Podiel klinického prínosu = podiel pacientov s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovaným ochorením $\geq$ 24 týždňov <sup>d</sup> Neaplikovateľné <sup>e</sup> Hodnota p získaná podľa testu Cochran-Mantel-Haenszel pomocou stratifikovanej verzie permutačného testu podľa Cochran-Armitage.				

**Obrázok 1 BOLERO-2 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



Odhadovaný účinok liečby na PFS potvrdila plánovaná analýza PFS v podskupinách podľa hodnotenia skúšajúcim lekárom. Vo všetkých analyzovaných podskupinách (vek, citlivosť na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, počet postihnutých orgánov, východiskový stav lézií len v kostiach a prítomnosť viscerálnych metastáz, ako aj naprieč demografickými a prognostickými podskupinami) sa pozoroval pozitívny účinok liečby pri everolime + exemestáne s odhadovaným pomerom rizika (HR) oproti placebo + exemestánu v rozmedzí 0,25 až 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), 3 skupiny, randomizované, otvorené skúšanie fázy II s everolimom v kombinácii s exemestánom oproti samotnému everolimu a oproti kapecitabínu v liečbe postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov a negativitou 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 everolimu samotnému. Hlavným sekundárnym ukazovateľom bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti kapecitabínu.

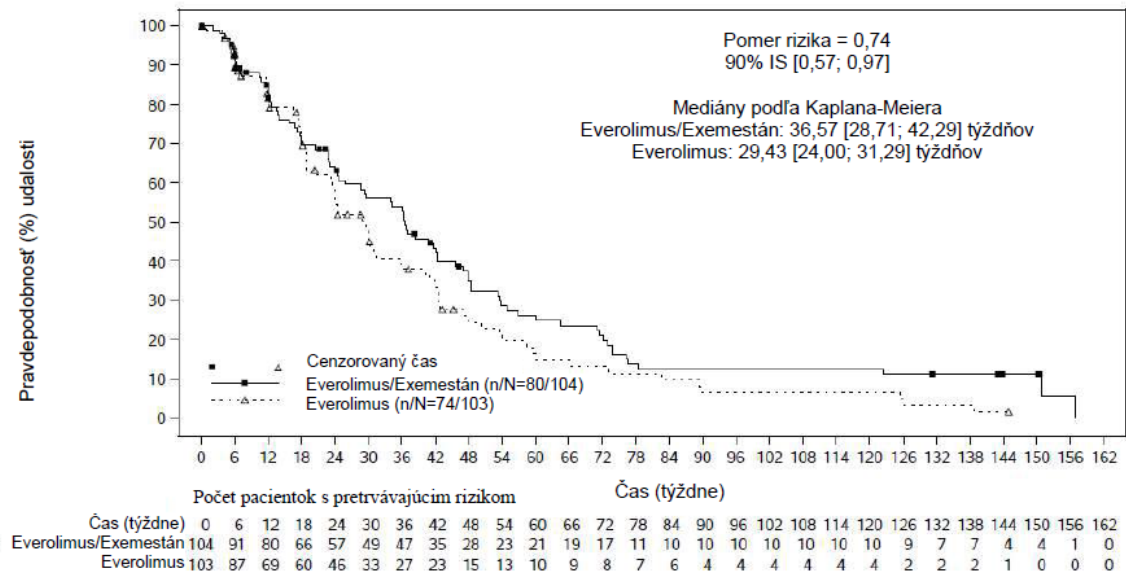
Ďalšie sekundárne ukazovatele zahŕňali OS, podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa ECOG, čas do zhoršenia QoL a spokojnosť s liečbou (TSQM). Formálne štatistické porovnanie nebolo naplánované.

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 1250 mg/m<sup>2</sup>, 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 ramene 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 liečiva preukázal odhadovaný HR v hodnote 0,74 (90 % IS: 0,57; 0,97) v prospech ramena everolimus + exemestán oproti ramenu 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 – krivky prežívania bez progresie ochorenia podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Pri celkovom počte 148 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 ramenu 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 everolimu s najlepšou podpornou starostlivosťou (best supportive care, BSC) oproti placebo s BSC u pacientov s pokročilými pNET preukázala v porovnaní s placebom štatisticky významný prínos everolimu, ktorý 2,4-násobne predĺžil medián PFS (11,04 mesiacov oproti 4,6 mesiacom) (pomer rizika (HR) 0,35; 95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,27, 0,45;  $p < 0,0001$ ) (pozri Tabuľku 5 a Obrázok 3).

Do RADIANT-3 boli zaradení pacienti s dobre a stredne diferencovanými pokročilými pNET, ktorých choroba progredovala počas predchádzajúcich 12 mesiacov. Liečba analógmi somatostatínu bola povolená ako súčasť BSC.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu bolo PFS hodnotené prostredníctvom RECIST (kritériá vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po



rádiologicky zdokumentovanej progresii mohol skúšajúci lekár vykonať odslepenie liečby. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom mohli potom dostávať everolimus v otvorenej štúdií.

K sekundárnym koncovým ukazovateľom patrila bezpečnosť, podiel objektívnych odpovedí, trvanie odpovede a OS.

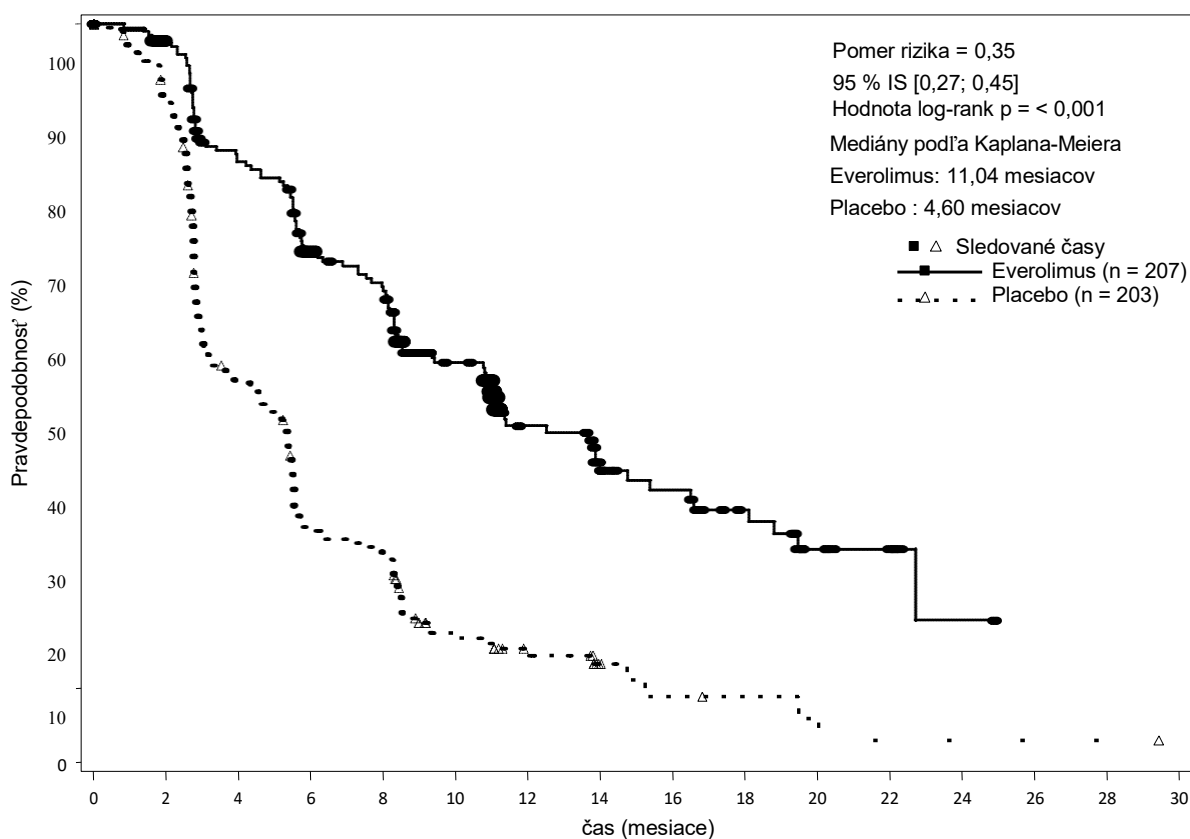
Celkovo bolo randomizovaných 410 pacientov v pomere 1:1, aby dostávali buď everolimus 10 mg/deň (n = 207) alebo placebo (n = 203). Demografické parametre boli dobre vyvážené (medián veku 58 rokov, 55 % muži, 78,5 % belosi). Systémovú liečbu dostalo predtým 58 % pacientov v oboch skupinách. Medián trvania liečby v zaslepenej štúdií bol 37,8 týždňov (rozmedzie 1,1 – 129,9 týždňov) u pacientov, ktorí dostávali everolimus a 16,1 týždňov (rozmedzie 0,4 – 147,0 týždňov) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

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

**Tabuľka 5 RADIANT-3 – výsledky účinnosti**

Populácia	Everolimus n = 207	Placebo n = 203	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
<b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)</b>				
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
<b>Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)</b>				
Medián celkového prežívania	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

**Obrázok 3 RADIANT-3 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



Počet pacientov s pretrvávajúcim 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 everolimu s najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC) oproti placebo s BSC bola vykonaná u pacientov s pokročilými, dobre diferencovanými (stupeň 1 alebo stupeň 2) nefunkčnými neuroendokrinnými nádormi gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu bez predošlej anamnézy a aktívnych príznakov spojených s karcinoidným syndrómom.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo PFS hodnotené podľa RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základe nezávislého rádiologického hodnotenia. Podporná analýza PFS bola založená na hodnotení miestneho skúšajúceho lekára. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali OS, celkovú mieru odpovede, mieru kontroly ochorenia, bezpečnosť, zmenu v kvalite života (FACT-G) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa WHO (WHO PS).

Celkovo bolo randomizovaných 302 pacientov v pomere 2:1 na everolimus (10 mg denne) (n = 205) alebo placebo (n = 97). Demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v zásade vyvážené (medián veku pacientov 63 rokov [rozsah 22 až 86], 76 % kaukazskej rasy, predošlé užívanie somatostatínového analógu [SSA]). Medián trvania zaslepenej liečby bol 40,4 týždňov u pacientov užívajúcich everolimus a 19,6 týždňov u pacientov užívajúcich placebo. Po primárnej analýze PFS prestúpilo 6 pacientov zo skupiny s placebom do skupiny s everolimom.

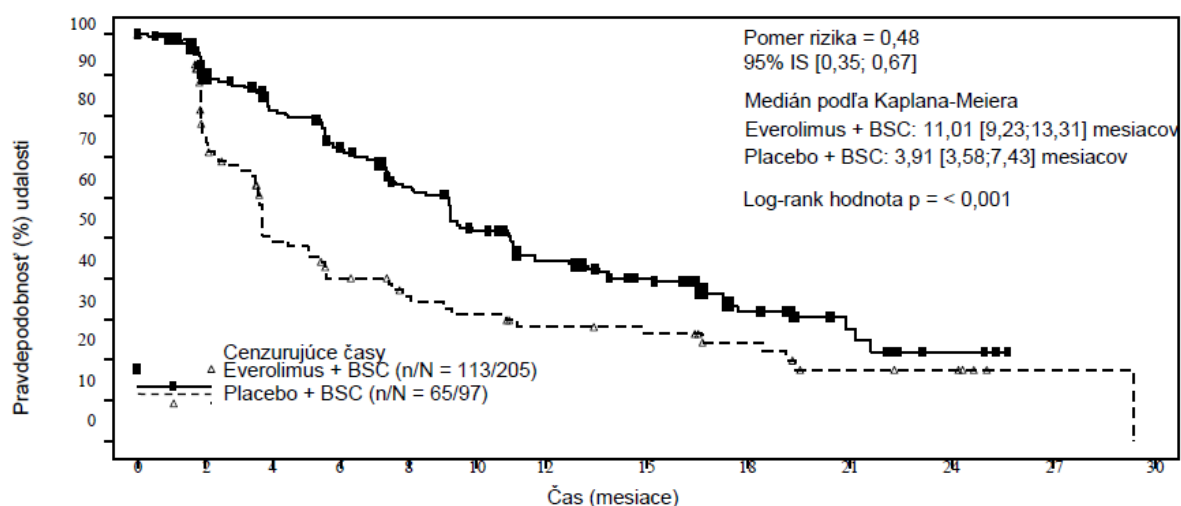
Výsledky účinnosti (nezávislé rádiologické hodnotenie) pre primárny koncový ukazovateľ PFS boli získané zo záverečnej analýzy PFS (pozri tabuľku 6 a obrázok 4). Výsledky účinnosti (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom) pre PFS boli získané zo záverečnej analýzy OS (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 RADIANT-4 – výsledky prežívania bez progresie

Populácia	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p <sup>a</sup>
<b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)</b>				
Nezávislé rádiologické hodnotenie	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,001
Radiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,001

<sup>a</sup> Jednostranná hodnota p podľa stratifikovaného log-rank testu

Obrázok 4 RADIANT-4 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (nezávislé rádiologické hodnotenie)

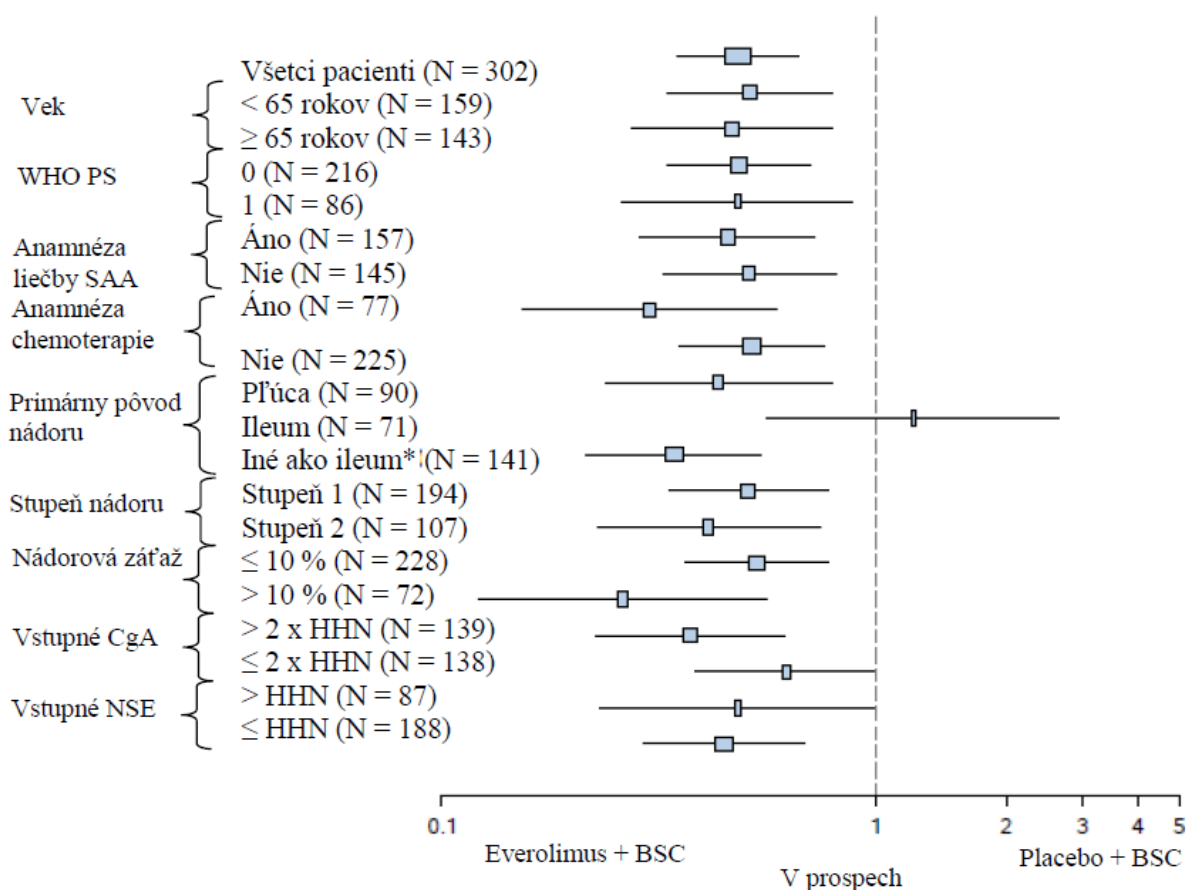


Počet pacientov s pretrvávajúcím rizikom

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

Podľa podpornej analýzy bol pozitívny účinok liečby zaznamenaný vo všetkých podskupinách pacientov s výnimkou podskupiny pacientov, kde bolo ileum primárnym pôvodom 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 obrázok 5).

Obrázok 5 RADIANT-4 – výsledky prežívania bez progresie podľa vopred špecifikovaných podskupín pacientov (nezávislé rádiologické hodnotenie)



\* Iné ako ileum: žalúdok, hrubé črevo, konečník, appendix, caecum, duodenum, jejunum, karcinóm s neznámym miestom primárneho vzniku a iného gastrointestinálneho pôvodu

HHN: horná hranica normálu

CgA: chromogranín A

NSE: neurónová špecifická enoláza

pomer rizika (95 % IS) podľa stratifikovaného Coxovho modelu

Záverová analýza 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 klinická štúdia fázy III, porovnávajúce everolimus 10 mg/deň a placebo, oboje spojené s najlepšou podpornou starostlivosťou, sa vykonalo u pacientov s metastatickým karcinómom obličkových buniek, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po liečbe VEGFR-TKI (inhibítormi tyrozínkinázy receptora pre rastový faktor cievneho endotelu) (sunitinibom, sorafenibom, alebo sunitinibom aj sorafenibom). Povolená bola tiež predchádzajúca liečba bevacizumabom a interferónom- $\alpha$ . Pacienti boli stratifikovaní podľa prognostického skóre Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (skupiny s priaznivým vs. stredným vs. vysokým rizikom) a predchádzajúcej protinádorovej liečby (1 vs. 2 predchádzajúce liečby VEGFR-TKI).

Prežívanie bez progresie dokumentované pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a stanovené zaslepeným, nezávislým centrálnym hodnotením, bolo primárnym koncovým ukazovateľom. Medzi sekundárne koncové ukazovatele patrila bezpečnosť, objektívna miera odpovede nádoru, celkové prežívanie, symptómy súvisiace s ochorením a kvalita života. Po zdokumentovanej rádiologickej progresii mohol skúšajúci lekár pacientov odslepiť: pacienti

randomizovaní do skupiny placebo mohli potom dostávať otvorenú liečbu everolimom 10 mg/deň. Nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (Independent Data Monitoring Committee) odporučil ukončiť toto skúšanie v čase druhej predbežnej analýzy, keďže sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ.

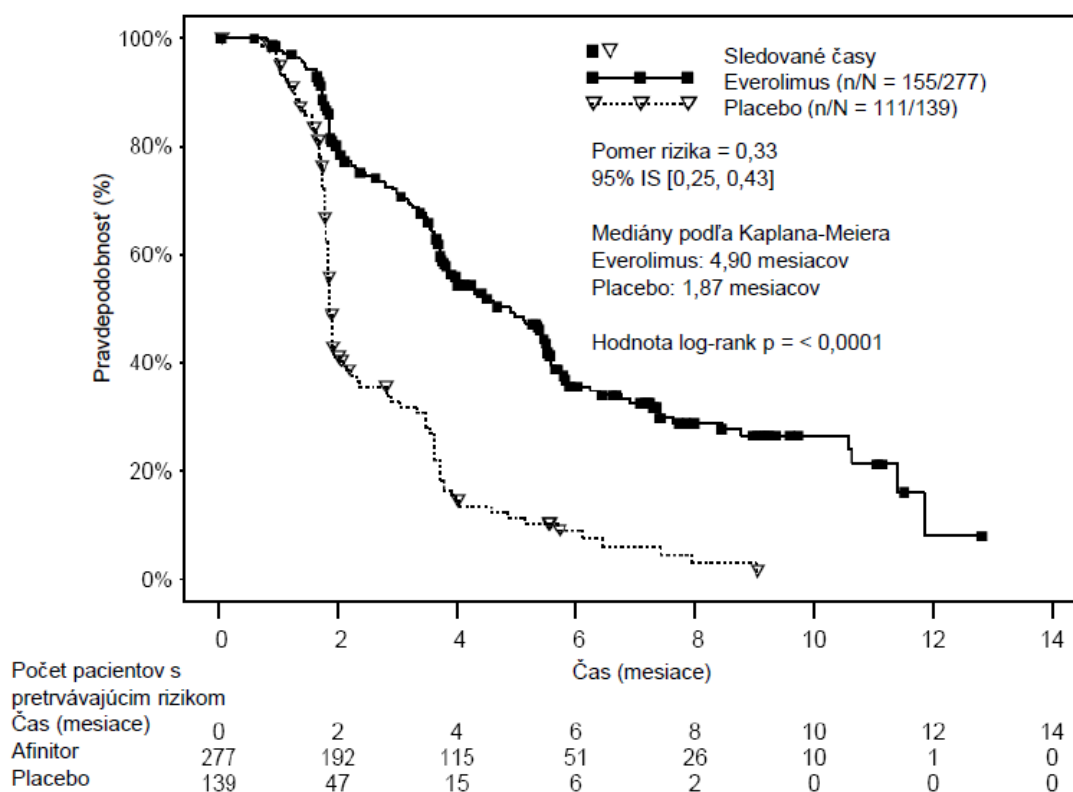
Celkovo bolo randomizovaných 416 pacientov v pomere 2:1 na podávanie everolimu (n = 277) alebo placebo (n = 139). Demograficky bolo klinické skúšanie dobre vyvážené (zlúčený medián veku [61 rokov; rozmedzie 27 – 85], 78 % mužov, 88 % belochov, počet podaní predchádzajúcej liečby VEGFR-TKI [1 – 74 %, 2 – 26 %]). Medián trvania liečby v zaslepenej štúdii bol 141 dní (rozmedzie 19 – 451 dní) u pacientov, ktorí dostávali everolimus, a 60 dní (rozmedzie 21 – 295 dní) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Everolimus bol lepší než placebo z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa prežívania bez progresie, so štatisticky významným poklesom rizika progresie alebo úmrtia o 67 % (pozri Tabuľku 7 a Obrázok 6).

**Tabuľka 7 RECORD-1 – výsledky prežívania bez progresie**

Populácia	n	everolimus n = 277	placebo n = 139	pomer rizika (95 % IS)	hodnota p
		<b>median prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)</b>			
<b>Primárna analýza</b>					
Všetci (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 <sup>a</sup>
<b>Podporné analýzy/analýzy citlivosti</b>					
Všetci (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 <sup>a</sup>
<b>Prognostické skóre MSKCC (zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie)</b>					
Priaznivé riziko	120	5,8 (4,0 – 7,4)	1,9 (1,9 – 2,8)	0,31 (0,19 – 0,50)	< 0,0001
Stredné riziko	235	4,5 (3,8 – 5,5)	1,8 (1,8 – 1,9)	0,32 (0,22 – 0,44)	< 0,0001
Vysoké riziko	61	3,6 (1,9 – 4,6)	1,8 (1,8 – 3,6)	0,44 (0,22 – 0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratifikovaný log-rank test					

**Obrázok 6 RECORD-1 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



Podiel prežívania bez progresie po 6 mesiacoch bol 36 % pri liečbe everolimom v porovnaní s 9 % pri placebe.

Potvrdená objektívna odpoveď nádoru sa pozorovala u 5 pacientov (2 %), ktorí dostávali everolimus, zatiaľ čo u pacientov dostávajúcich placebo sa nepozorovala žiadna. Preto výhoda prežívania bez progresie primárne platí pre populáciu so stabilizáciou ochorenia (zodpovedá 67 % v skupine liečby everolimom).

Štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní súvisiaci s liečbou sa nezaznamenal (pomer rizika 0,87; interval spoľahlivosti: 0,65 – 1,17; p = 0,177). Prechod na otvorenú liečbu everolimu po progresii ochorenia u pacientov zadelených do skupiny placebo znemožnil zistenie rozdielu v celkovom prežívaní súvisiacom 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, v štúdiu s jednou skupinou sa u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka (n = 92) použil ako topická liečba orálny roztok dexametazónu 0,5 mg/5 ml neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny (4-krát denne počas prvých 8 týždňov liečby), ktorý sa pacientom podával na začiatku liečby everolimom (10 mg/deň) s exemestánom (25 mg/deň) na zníženie incidencie a závažnosti stomatitídy. Incidencia stomatitídy stupňa  $\geq 2$  po 8 týždňoch bola 2,4 % (n = 2/85 hodnotených pacientov), 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 štúdiu sa zhodoval s tým, ktorý sa stanovil pre everolimus pri liečbe onkologických chorôb a komplexu tuberóznej sklerózy (tumor sclerosis complex, TSC), s výnimkou mierne zvýšeného výskytu orálnej kandidózy, ktorá sa zaznamenala u 2,2 % (n = 2/92) pacientov.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim everolimus vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri neuroendokrinných nádoroch pankreatického pôvodu, hrudníkových neuroendokrinných nádoroch a karcinóme obličkových buniek (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

### *Vplyv jedla*

U zdravých osôb jedlá s vysokým obsahom tuku znižovali systémovú expozíciu everolimu po podaní 10 mg (stanovenú na základe AUC) o 22 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu  $C_{max}$  o 54 %. Jedlá s nízkym obsahom tuku znižovali AUC o 32 % a  $C_{max}$  o 42 %. Jedlo však zjavne nemalo účinok na profil časového priebehu koncentrácie v postabsorpcnej fáze.

### Distribúcia

Pomer everolimu v krvi a plazme, ktorý závisí od koncentrácie v rozmedzí od 5 do 5 000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Približne 20 % koncentrácie everolimu v celej krvi je obsiahnutých v plazme onkologických pacientov, ktorým sa podáva everolimus 10 mg/deň. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 74 % u zdravých osôb aj u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bola hodnota distribučného objemu  $V_d$  pre zdanlivý centrálny kompartment 191 l a pre zdanlivý periférny kompartment 517 l.

### Biotransformácia

Everolimus je substrát CYP3A4 a PgP. Po perorálnom podaní je everolimus hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej krvi. V ľudskej krvi sa zistilo šesť hlavných metabolitov everolimu, vrátane troch monohydroxylovaných metabolitov, dvoch produktov s otvoreným reťazcom vzniknutých hydrolyzou a fosfatidylcholinového konjugátu everolimu. Tieto metabolity sa identifikovali aj u zvieracích druhov, ktoré sa použili v štúdiách toxicity, pričom vykazovali približne 100-násobne nižšiu aktivitu než samotný everolimus. Predpokladá sa preto, že everolimus zodpovedá za väčšinu celkovej farmakologickej aktivity.

### Eliminácia

Priemerný perorálny klírens (CL/F) everolimu po dennej dávke 10 mg u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bol 24,5 l/h. Priemerný polčas eliminácie everolimu je približne 30 hodín.

U onkologických pacientov sa nevykonali žiadne špecifické štúdie zamerané na vylučovanie; dostupné sú však údaje zo štúdií s pacientmi po transplantácii. Po podaní jednorazovej dávky rádioaktívne značeného everolimu spolu s cyklosporínom sa 80 % rádioaktivity zistilo v stolici, zatiaľ čo 5 % sa vylúčilo močom. Nezmenená látka sa nezistila v moči ani v stolici.

### Farmakokinetika v rovnovážnom stave

Po podaní everolimu pacientom s pokročilými solídnymi nádormi bola hodnota  $AUC_{0-\tau}$  v rovnovážnom stave úmerná dávke v rozmedzí dennej dávky od 5 do 10 mg. Rovnovážny stav sa dosiahol v priebehu 2 týždňov.  $C_{max}$  je úmerná dávke v rozsahu od 5 do 10 mg.  $t_{max}$  sa dosahuje 1 až 2 hodiny po užití dávky. Medzi  $AUC_{0-\tau}$  a minimálnou koncentráciou pred podaním dávky v rovnovážnom stave sa zistila významná korelácia.

### Osobitné skupiny

#### *Porucha funkcie pečene*

Bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetika everolimu sa hodnotili v dvoch štúdiách s jednorazovou dávkou perorálne podaných tabliet everolimu u 8 a 34 jedincov s poruchou funkcie pečene vo vzťahu k jedincom s normálnou funkciou pečene.

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

V druhej štúdiu u 34 jedincov s rozdielnym stupňom poruchy funkcie pečene mali v porovnaní so zdravými osobami jedinci s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) 1,6-násobne, 3,3-násobne a 3,6-násobne zvýšenú expozíciu (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 z uvedených 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 solídnyimi nádormi sa nezistil významný vplyv klírensu kreatinínu (25 – 178 ml/min) na CL/F everolimu. Porucha funkcie obličiek po transplantácii (klírens kreatinínu v rozmedzí 11 – 107 ml/min) nemala vplyv na farmakokinetiku everolimu u pacientov po transplantácii.

#### *Starší pacienti*

Vo vyhodnotení populačnej farmakokinetickej analýzy u onkologických pacientov sa nezistil významný vplyv veku (27 – 85 rokov) na klírens everolimu po perorálnom podaní.

#### *Etnická príslušnosť*

Klírens po perorálnom podaní (CL/F) je podobný u japonských a beloškých onkologických pacientov s podobnou funkciou pečene. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je CL/F v priemere o 20 % vyšší u černošských pacientov po transplantácii.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinický bezpečnostný profil everolimu sa hodnotil na myšiach, potkanoch, miniatúrnych prasiatkach, opiciach a králikoch. Hlavnými cieľovými orgánmi boli samčie a samičie reprodukčné systémy (degenerácia tubulov v semenníkoch, znížené množstvo spermií v nadsemenníkoch a atrofia maternice) u viacerých druhov zvierat; pľúca (zvýšené hodnoty alveolárnych makrofágov) u potkanov a myší; pankreas (degranulácia exokrinných buniek u opíc a vakuolizácia exokrinných buniek u miniatúrnych prasiatok a degenerácia buniek Langerhansových ostrovčiek u opíc) a oči (zákal prednej časti šošovky) len u potkanov. Malé zmeny na obličkách sa pozorovali u potkanov (exacerbácia hromadenia lipofuscínu v tubulárnom epiteli súvisiaceho s vekom, zvýšený počet prípadov hydronefrózy) a u myší (exacerbácia už existujúcich lézií). Nič nepoukazovalo na toxicitu pre obličky u opíc a miniatúrnych prasiatok.

Everolimus zjavne spontánne zhoršoval už existujúce ochorenia (chronickú myokarditídu u potkanov, infekciu plazmy a srdca opíc vyvolanú vírusom Coxsackie, kokcidióvu nákazu gastrointestinálneho traktu u miniatúrnych prasiatok, kožné lézie u myší a opíc). Tieto nálezy sa spravidla pozorovali pri hladinách systémovej expozície v rozmedzí terapeutickú expozície alebo vyšších, s výnimkou nálezov u potkanov, kde sa pre vysokú distribúciu do tkanív vyskytovali pri nižšej ako terapeutickú expozícii.

V štúdiu samčej fertility na potkanoch bola morfológia semenníkov ovplyvnená pri dávke 0,5 mg/kg a viac; pohyblivosť spermií, počet spermií a hladiny testosterónu v plazme boli znížené pri dávke 5 mg/kg, čo spôsobilo zníženie samčej fertility. Preukázala sa reverzibilita.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách nebola samičia fertilita ovplyvnená. Avšak pri perorálnych dávkach everolimu  $\geq 0,1$  mg/kg (približne 4 %  $AUC_{0-24h}$  u pacientov užívajúcich dennú dávku 10 mg) boli u samíc potkanov zvýšené predimplantačné straty.

Everolimus prestupoval cez placentu a mal toxické účinky na plod. U potkanov everolimus vyvolával embryu/fetotoxicitu pri systémovej expozícii nižšej, ako je terapeutická hladina. Prejavilo sa to ako mortalita a znížená hmotnosť plodov. Incidencia zmien a malformácií kostry (napr. rászštep hrudnej



kosti) sa zvýšila pri dávkach 0,3 a 0,9 mg/kg. U králikov sa prejavila embryotoxicita zvýšením výskytom neskorých resorpcií.

Štúdie genotoxicity, ktoré skúmali významné koncové ukazovatele genotoxicity, nepreukázali klastogénnu alebo mutagénnu aktivitu. Podávanie everolimu trvajúce až 2 roky neodhalilo onkogénny potenciál u myši a potkanov ani pri najvyšších dávkach, ktoré zodpovedajú 3,9-násobku a 0,2-násobku odhadovanej klinickej expozície.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

butylhydroxytoluén (E321)  
hypromelóza (E464)  
laktóza  
laktóza, monohydrát  
krospondón (E1202)  
stearát horečnatý (E470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al/PVC/Al blister

Everolimus Krka 2,5 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet.  
Everolimus Krka 5 mg a Everolimus Krka 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Everolimus Krka 2,5 mg: 44/0244/18-S

Everolimus Krka 5 mg: 44/0245/18-S

Everolimus Krka 10 mg: 44/0246/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. augusta 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. júna 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).