

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Everolimus Pharmagen 2,5 mg tablety  
Everolimus Pharmagen 5 mg tablety  
Everolimus Pharmagen 10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Everolimus Pharmagen 2.5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 74,5 mg laktózy.

#### Everolimus Pharmagen 5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg everolimu.

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 149 mg laktózy.

#### Everolimus Pharmagen 10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg everolimu.

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každá tableta obsahuje 298 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

#### Everolimus Pharmagen 2.5 mg tablety

Biele až slabo žlté podlhovasté tablety, približne 10 mm dlhé a 4 mm široké, s označením „2,5“ na jednej strane.

#### Everolimus Pharmagen 5 mg tablety

Biele až slabo žlté podlhovasté tablety, približne 12 mm dlhé a 5 mm široké, s označením „5“ na jednej strane.

### Everolimus Pharmagen 10 mg tablety

Biele až slabo žlté podlhovasté tablety, približne 15 mm dlhé a 6 mm široké, s označením „10“ na jednej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

#### Pokročilý karcinóm prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov

Everolimus Pharmagen je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou 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 Pharmagen 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 Pharmagen je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných (stupeň malignity 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 Pharmagen je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličkových buniek, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po cielej liečbe zameranej na VEGF.

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

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

#### Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie schémy je Everolimus Pharmagen 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.

Ak pacient vynechá dávku, nemá ju užiť s oneskorením, ale má užiť až ďalšiu predpísanú dávku vo zvyčajnom čase.

#### *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 Pharmagen. 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 Pharmagen**

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>1</sup>	Úprava dávky Everolimu Pharmagen
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	Zvážte prerušenie liečby, 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.
Stomatitída	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
	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.
Ďalšie príznaky nehematologickej toxicity (okrem metabolických príhod)	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
	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 liečby.
Metabolické príhody (napr. hyperglykémia, dyslipidémia)	4. stupeň	Ukončíte liečbu.
	2. stupeň	Nie je potrebná úprava dávky.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
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, verzia 3 ( <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0</i> )		

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti (vo veku $\geq 65$ rokov)*

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná 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 Pharmagen 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 Pharmagen sa má podávať perorálne jedenkrát denne v rovnakom čase každý deň a dôsledne buď vždy s jedlom, alebo vždy bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety Everolimu Pharmagen sa majú prehltnúť vcelku a zapiť pohárom vody. Tablety sa nemajú rozhrýzť 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 zvažovať 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 Pharmagen 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 zväziť profylaxia pneumónie spôsobenej PJP, PCP.

### Infekcie

Everolimus má imunosupresívne vlastnosti a môže zvýšiť náchylnosť pacientov na bakteriálne, mykotické, vírusové alebo protozoárne 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 pneumóniu spôsobenú PJP, PCP a vírusové infekcie vrátane reaktivácie 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 Pharmagen. Už existujúce infekcie sa majú náležite liečiť a pred začiatkom liečby Everolimom Pharmagen musia byť úplne vyliečené. Počas liečby Everolimom Pharmagen sa musia sledovať príznaky a prejavy infekcie; ak sa diagnostikuje infekcia, má sa okamžite začať vhodná liečba a zväziť prerušenie alebo ukončenie liečby Everolimom Pharmagen .

Ak sa diagnostikuje invazívna systémová mykotická infekcia, liečba Everolimom Pharmagen sa musí okamžite a natrvalo

ukončiť a pacient má dostať vhodnú antimykotickú liečbu.

U pacientov liečených everolimom boli hlásené prípady pneumónie spôsobenej 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 zväziť 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 orálny roztok kortikosteroidu neobsahujúci alkohol, ktorý sa používa na vyplachovanie ústnej dutiny počas prvých 8 týždňov liečby, môže znížiť incidenciu 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, jódu a deriváty tymiánu, pretože môžu stav zhoršiť. Odporúča sa monitorovanie a liečba hubovej infekcie, hlavne u pacientov liečených liekmi steroidného charakteru. Antimykotické látky sa nemajú používať, pokiaľ sa nediagnostikovala hubová 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 Pharmagen 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 Pharmagen a následne v pravidelných intervaloch. Častejšie monitorovanie sa odporúča, keď sa Everolimus Pharmagen podáva súbežne s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hyperglykémiu. Ak je to možné, pacient má dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu pred začiatkom liečby Everolimom Pharmagen.

##### *Hladiny lipidov v krvi*

Hlásená bola dyslipidémia (vrátane hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie). Monitorovanie hladín cholesterolu a triacylglycerolov v krvi sa odporúča pred začiatkom liečby Everolimom Pharmagen 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 Pharmagen 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 neprítomnosť postihnutia kostí, sa má vykonať individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika pred začiatkom liečby Everolimom Pharmagen.

V podskupine pacientov s ileom ako primárnym miestom vzniku nádoru sa získali obmedzené dôkazy o prínose z hľadiska PFS (pozri časť 5.1).

#### Interakcie

Súbežnému podávaniu s inhibítormi a induktormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv 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 má zväžiť úprava dávky Everolimu Pharmagen (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba silnými inhibítormi CYP3A4/PgP 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 Pharmagen a silnými inhibítormi sa preto neodporúča.

Pri podávaní Everolimu Pharmagen v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom je potrebná obozretnosť vzhľadom na možnosť liekových interakcií. Ak sa Everolimus Pharmagen užíva súbežne s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. pimozid, terfenadín, astemizol, cisaprid, /chinidínium alebo deriváty 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 Pharmagen sa odporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), iba ak možný prínos prevažuje 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 zvládaní nežiaducich reakcií u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### Očkovanie

Počas liečby Everolimom Pharmagen 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 Pharmagen v perioperačnom období je preto potrebná obozretnosť.

#### 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 RRS je potrebné zväžiť prerušenie alebo ukončenie liečby everolimom.

#### Laktóza

Everolimus Pharmagen obsahuje laktózu. 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 substrátom CYP3A4 a tiež je substrátom a stredne silným inhibítorm 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 inhibítorm CYP3A4 a zmiešaným inhibítorm 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 <sub>max</sub> everolimu Priemerný geometrický pomer (pozorované rozmedzie)	Odporúčania 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 a silnými inhibítormi sa neodporúča.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Neskúmalo 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)	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 zvážiť zníženie dávky na 5 mg denne alebo 2,5 denne. K dispozícii však nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky.
<b>Imatiníb</b>	AUC ↑ 3,7-násobné C <sub>max</sub> ↑ 2,2-násobné	
<b>Verapamíl</b>	AUC ↑3,5-násobné (rozmedzie 2,2 – 6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-násobné (rozmedzie 1,3 – 3,8)	



<b>Cyklosporín perorálne</b>	AUC ↑2,7-násobné (rozmedzie 1,5 – 4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-násobné (rozmedzie 1,3 – 2,6)	Vzhľadom na variabilitu medzi jednotlivcami nemusí byť odporúčaná úprava dávky optimálna pre všetkých jednotlivcov, preto sa odporúča dôkladné sledovanie vedľajších účinkov (pozri časti 4.2 a 4.4). Po ukončení liečby stredne silným inhibítorom sa má zvážiť doba potrebná na elimináciu (washout period) trvajúca aspoň 2 až 3 dni (priemerný čas potrebný na elimináciu väčšiny bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka Everolimu Pharmagen vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
<b>Kanabidiol (inhibítor PgP)</b>	AUC ↑ 2,5-násobné C <sub>max</sub> ↑ 2,5-násobné	
<b>Flukonazol</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<b>Diltiazém</b>		
<b>Dronedarón</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<b>Grapefruitová šťava alebo iné jedlo ovplyvňujúce aktivitu CYP3A4/PgP</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinnok je značne premenlivý).	Je potrebné vyhnúť sa tejto 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 %)	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4. Ak je u pacientov potrebné súbežné podávanie silného induktora CYP3A4, má sa zvážiť postupné zvýšenie dávky Everolimu Pharmagen 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. Predpokladá sa, že pri podávaní tejto dávky Everolimu Pharmagen 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 zvážiť doba potrebná na elimináciu (washout period) trvajúca aspoň 3 až 5 dní (dostatočný čas na významnú enzýmovú deindukciu) predtým, ako sa dávka everolimu vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
<b>Dexametazón</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
<b>Karbamazepín, fenobarbital, fenytoín</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
<b>Efavirenz, nevirapín</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	

<b>Ľubovník bodkovaný</b> <b>(<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Neskúmalo sa. Očakáva sa výrazné zvýšenie expozície.	Počas liečby everolimom sa nemajú používať prípravky obsahujúce <i>ľubovník bodkovaný</i> .
---	--	---

#### 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 liekových 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  $C_{(0-inf)}$  midazolamu. Tento účinok je pravdepodobne dôsledkom inhibície črevného CYP3A4 everolimom. Everolimus preto môže ovplyvniť biologickú dostupnosť 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 everolimu u pacientov s 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 pozitívou 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 inhibitor 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 Pharmagen menej účinné. Počas liečby Everolimom Pharmagen 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 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/Antikoncepčia 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, podviazanie vajíčkovodov, úplná sexuálna abstinencia, bariérové metódy, vnútromaternicové teliesko [IUD] a/alebo ženská/mužská sterilizácia) počas liečby everolimom a až do 8 týždňov po ukončení liečby. Pacientom mužského pohlavia sa nemá zakázať úsilie 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 Pharmagen sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa everolimus vylučuje do materského mlieka. U potkanov však everolimus a/alebo jeho metabolity ľahko prechádzajú do mlieka (pozri časť 5.3). Ženy užívajúce Everolimus Pharmagen preto 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 Pharmagen môže zhoršiť samčiu a samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

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

Everolimus 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 Pharmagen 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**

<b>Infekcie a nákazy</b>		
Veľmi časté	Infekcie <sup>a, *</sup>	11

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté	Anémia
Časté	Trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, lymfopénia
Menej časté	Pancytopenia
Zriedkavé	Čistá aplázia červených krviniek
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	Precitlivosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypercholesterolémia
Časté	Hypertriglyceridémia, hypofosfatémia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, hypokaliémia, dehydratácia, hypokalcémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté	Insomnia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	Dysgeúzia, bolesť hlavy
Menej časté	Ageúzia
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Edém očných viečok
Menej časté	Konjunktivitída
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté	Kongestívne srdcové zlyhávanie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Krvácanie <sup>b</sup> , hypertenzia, lymfedém <sup>g</sup>
Menej časté	Sčervenenie, hlboká žilová trombóza
<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, suchosť v ústach, bolesť brucha, zápal sliznic, bolesť v ústach, dyspepsia, dysfágia
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina 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*, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek*
Menej časté	Zvýšená denná frekvencia močenia, akútne zlyhanie obličiek*
<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	Nekardiálna bolesť na hrudníku, zhoršené hojenie 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
* a b c d e f g	<p>Pozri tiež odsek „Opis vybraných nežiaducich reakcií“</p> <p>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, pneumóniu spôsobenú PJP, PCP a hepatitídu B (pozri aj časť 4.4)] a (zriedkavé) vírusovú myokarditídu</p> <p>Zahŕňa rôzne typy krvácania na rôznych miestach, ktoré nie sú vymenované jednotlivo</p> <p>Zahŕňa (veľmi časté) pneumonitídu, (časté) intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcnu infiltráciu a (zriedkavé) krvácanie do pľúcnych alveol, pľúcnu toxicitu a alveolitídu</p> <p>Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, (časté) aftózu stomatitídu, ulcerácie v ústach a na jazyku a (menej časté) glosodýniu, glositídu</p> <p>Frekvencia výskytu je určená na základe počtu žien vo veku od 10 do 55 rokov zahrnutých v analýze súhrnných údajov</p> <p>Nežiaduce reakcie zistené po uvedení na trh</p> <p>Nežiaduca reakcia bola stanovená na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe zlúčených údajov o bezpečnosti z onkologických štúdií.</p>

#### 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 reaktívacie vírusu hepatitídy B vrátane smrteľných prípadov. V obdobiach imunosupresie sa očakáva reaktívacia 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 pneumónie spôsobenej PJP, PCP, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku 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  $\geq 65$  rokov. Počet pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia vedúca k ukončeniu liečby, bol vyšší v skupine pacientov vo veku  $\geq 65$  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 väzobného proteínu 4E eukaryotického elongačného faktora (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 solidných 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 remisia [complete response, CR], parciálna remisia [partial response, PR], stabilizácia ochorenia trvajúca  $\geq 24$  týždňov) aspoň jednej predchádzajúcej hormonálnej liečby pokročilého ochorenia, alebo (2) aspoň 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 solidných 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).

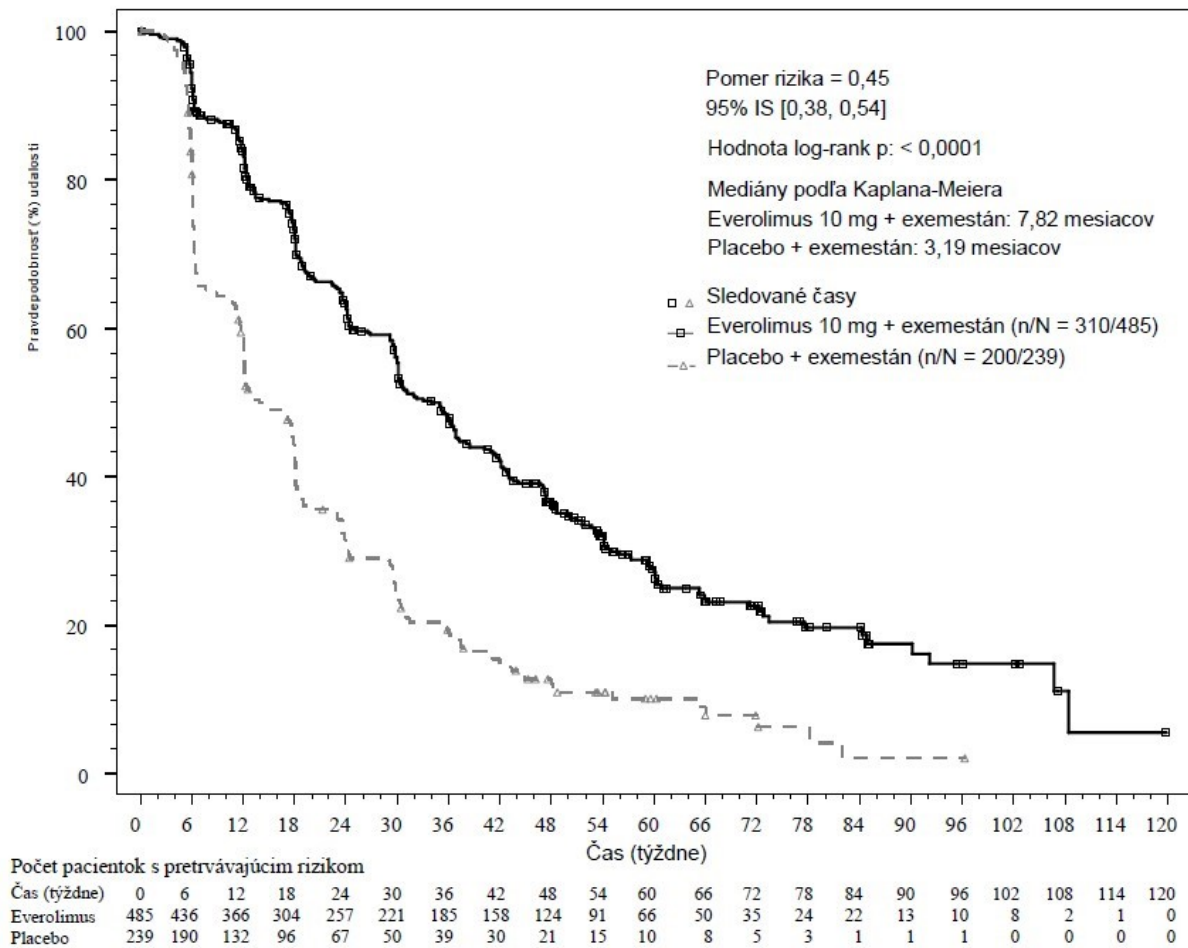
Celkovo 724 pacientok bolo randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s everolimom (10 mg denne) v kombinácii s exemestánom (25 mg denne) ( $n = 485$ ), alebo do skupiny s placebom v kombinácii s exemestánom (25 mg denne) ( $n = 239$ ). V čase záverečnej analýzy OS bol medián trvania liečby everolimom 24,0 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). Pacientky v skupine s placebom v kombinácii s exemestánom neprešli na liečbu everolimom v čase progresie ochorenia.

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

<b>Analýza</b>	<b>Everolimus<sup>a</sup> n = 485</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n = 239</b>	<b>Pomer rizík (hazard ratio)</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (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 na liečbu (%) (95 % IS)</b>				
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu <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>
Výskyt klinickej prospešnosti <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> V kombinácii s exemestánom <sup>b</sup> Výskyt objektívnej odpovede na liečbu = percentuálny podiel pacientok s kompletnou alebo parciálnou remisiou <sup>c</sup> Výskyt klinickej prospešnosti = percentuálny podiel pacientok s kompletnou alebo parciálnou remisiou alebo so stabilizáciou ochorenia trvajúcou ≥ 24 týždňov <sup>d</sup> Neaplikovateľné <sup>e</sup> 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)**



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.

Medzi dvoma liečenými skupinami sa nepozorovali rozdiely v čase do  $\geq 5\%$  zhoršenia skóre celkového zdravotného stavu a skóre funkčných domén dotazníka QLQ-C30.

BOLERO-6 (štúdia CRAD001Y2201), trojramenné, 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 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 everolimu samotnému. Hlavným sekundárnym ukazovateľom bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti kapecitabínu.

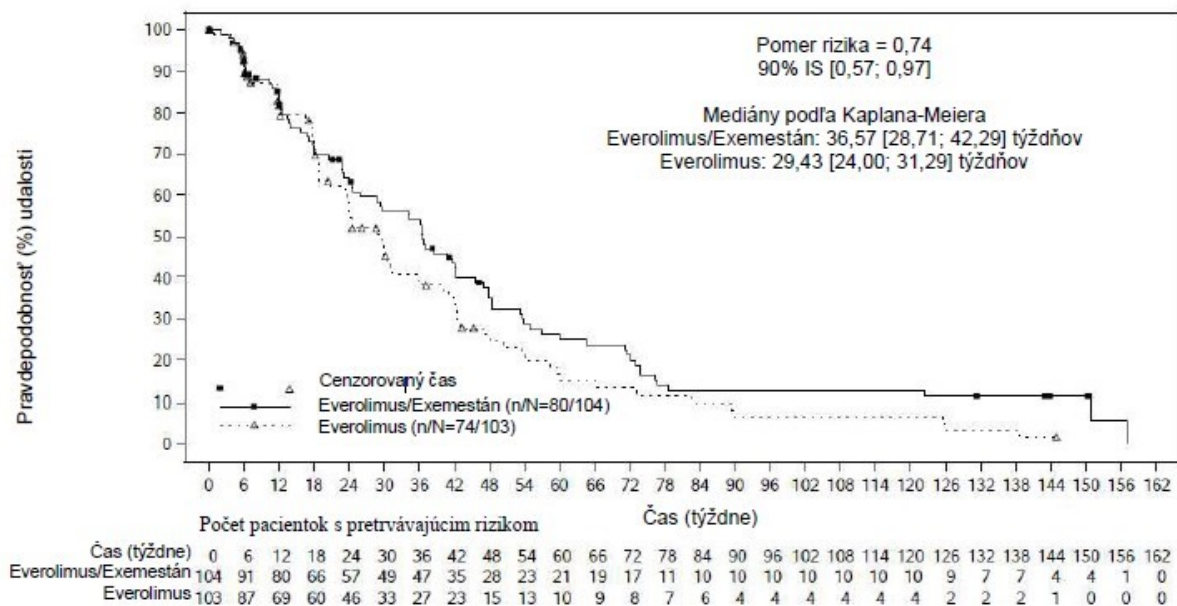
Ďalšie sekundárne ukazovatele zahŕňali OS, podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa ECOG, čas do zhoršenia QoL a spokojnosť s liečbou (TSQM). Formálne štatistické porovnanie nebolo naplánované.



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 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.

## Graf 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 ukazovateli PFS odhadovaný HR 1,26 (90% IS: 0,96; 1,66) v prospech skupiny s kapecitabínom oproti skupine everolimus + exemestán.

Výsledky pre sekundárny ukazovateľ OS neboli konzistentné s primárnym 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 (pomer rizík) 0,35; 95 % IS (interval spoľahlivosti): 0,27; 0,45; p < 0,0001) (pozri tabuľku 5 a graf 2).

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 cieľovým ukazovateľom štúdie bolo PFS hodnotené pomocou RECIST (kritériá vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch, *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 cieľové ukazovatele zahŕňali bezpečnosť, výskyt objektívnej odpovede na liečbu, trvanie odpovede na liečbu a celkové prežívanie (OS).

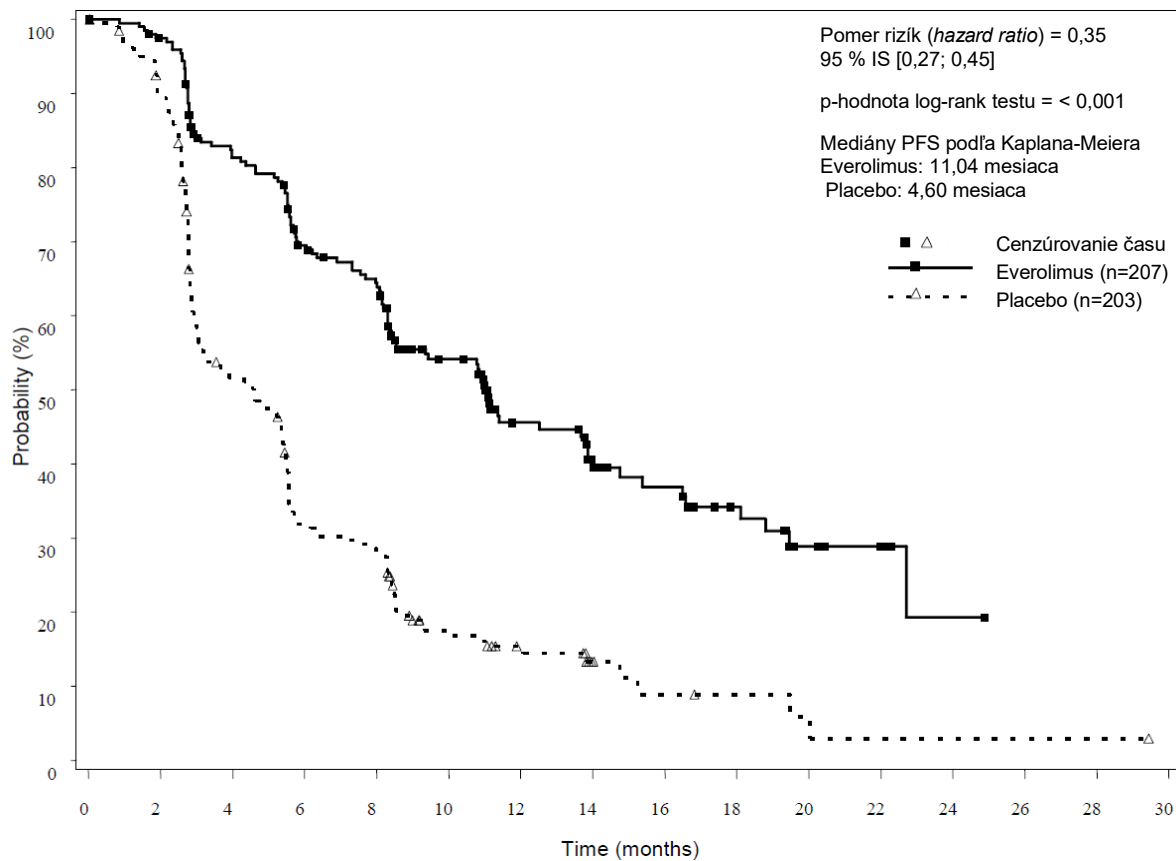
Celkovo 410 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie buď everolimu 10 mg/deň (n = 207), alebo placebo (n = 203). Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku 58 rokov, 55 % mužov, 78,5 % belochov). Päťdesiatosem percent pacientov v oboch skupinách podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu. Medián trvania zaslepanej 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)	p-hodnota
<b>Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (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

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



Pravdepodobnosť (%) (Probability (%)); Čas (mesiace) (Time (months))	Počet pacientov s pretrvávajúcim rizikom															
	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
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).

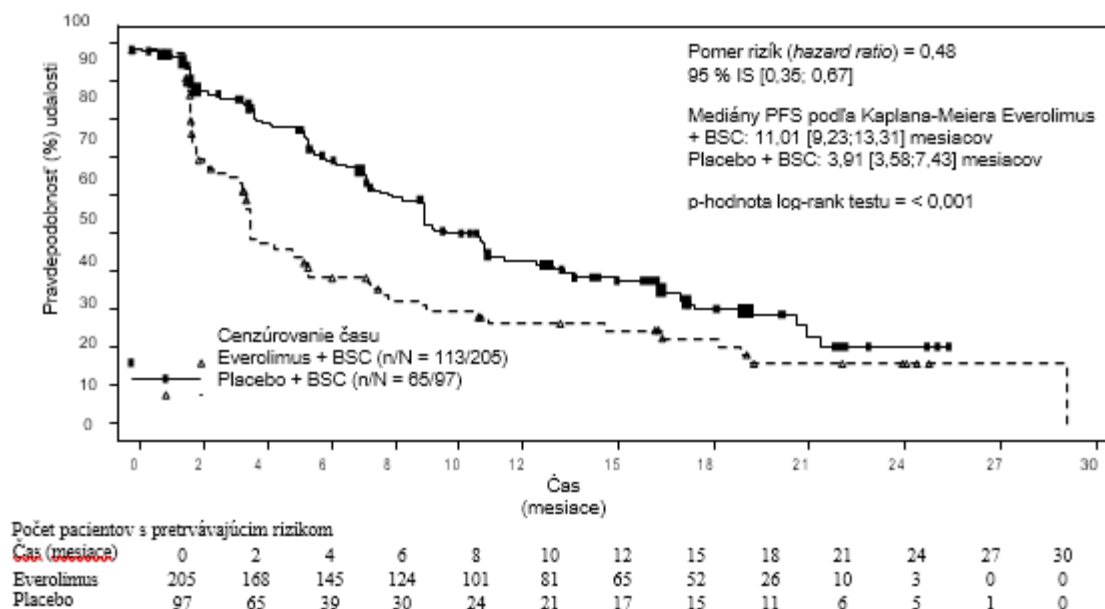
Celkovo 302 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie buď everolimu (10 mg denne) (n = 205), alebo placeba (n = 97). Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli dobre vyvážené (medián veku 63 rokov [rozmedzie 22 až 86], 76 % belochov, predchádzajúce použitie analógov 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. Pacienti v skupine s placebom neprešli na liečbu everolimom v čase progresie ochorenia.

Výsledky účinnosti z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa sa získali zo záverečnej analýzy PFS (pozri tabuľku 6 a graf 4).

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

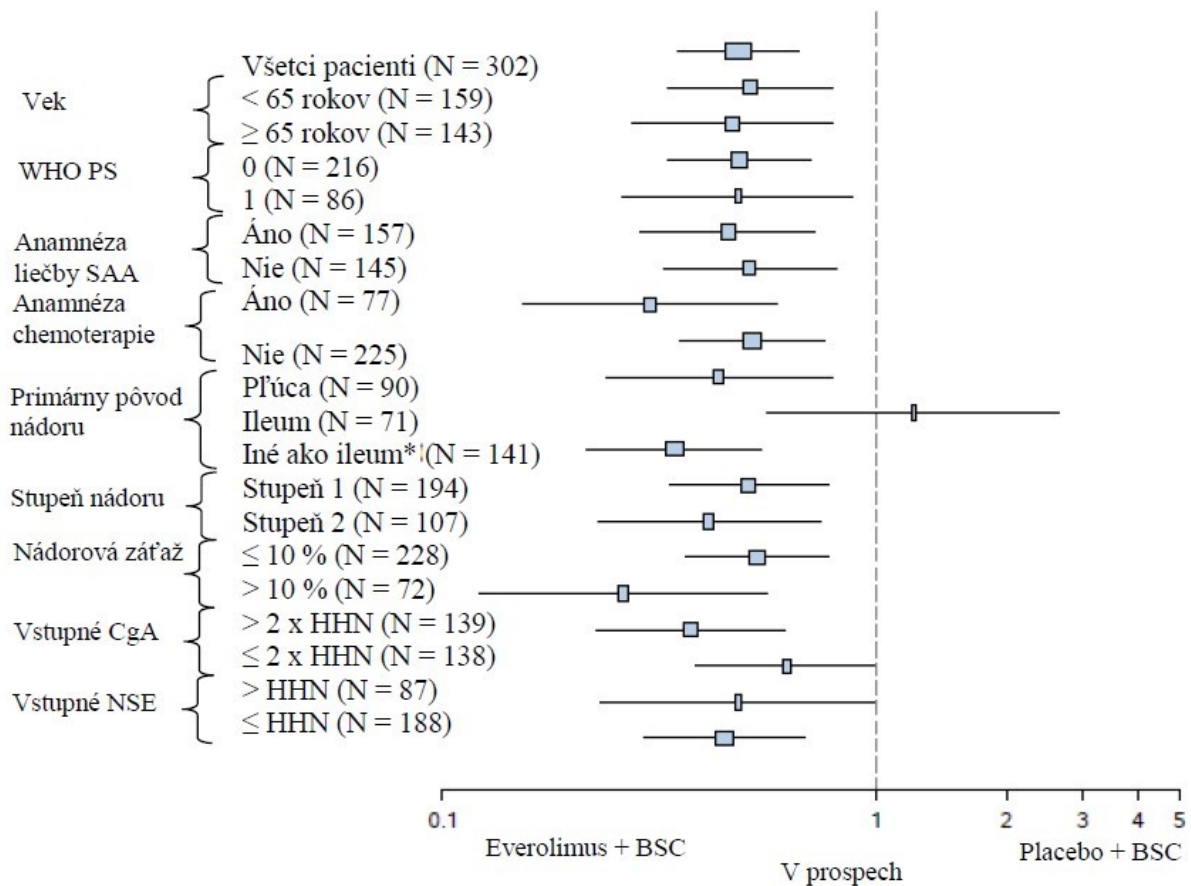
Populácia	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p <sup>a</sup>
<b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)</b>				
Nezávislé rádiologické hodnotenie	<u>11,01</u> (9,2; 13,3)	<u>3,91</u> (3,6; 7,4)	<u>0,48</u> (0,35; 0,67)	<u>&lt; 0,001</u>
Rádiologické hodnotenie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

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



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 4).

**Graf 5 RADIANT-4 – Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa vopred špecifikovaných podskupín pacientov (nezávislé radiologické 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 ramenami 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 štúdiá fázy III porovnávajúca everolimus 10 mg/denne s placebom, obidva sa podávali v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou, sa uskutočnila u pacientov s metastatickým karcinómom obličky, 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- $\alpha$ . 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 cieľový ukazovateľ.

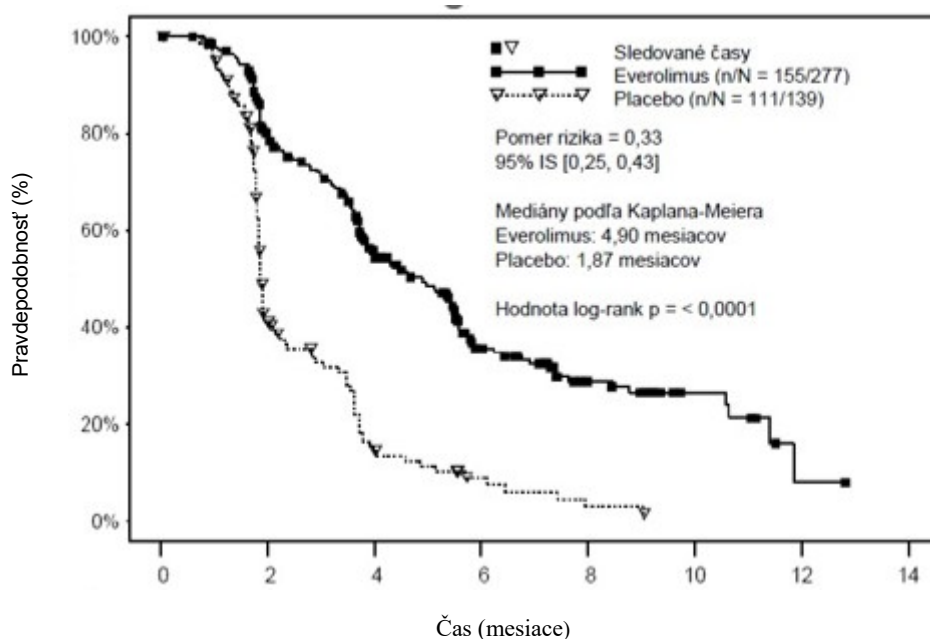
Celkovo 416 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie everolimu (n = 277), alebo placebo (n = 139). Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku celej populácie [61 rokov; rozmedzie 27 – 85], 78 % mužov, 88 % belochov, počet predchádzajúcich terapií VEGFR-TKI [1 – 74 %, 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
		<b>Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)</b>			
<b>Primárna analýza</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>Podporné analýzy/analýzy citlivosti</b>					
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 <sup>a</sup>
<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
<sup>a</sup> Stratifikovaný log-rank test					

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



Počet pacientov s pretrvávajúcím 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

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

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 zo skupiny liečenej 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 placeba, 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 orálny roztok dexametazónu 0,5 mg/5 ml neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny (4-krát denne počas prvých 8 týždňov liečby), ktorý sa pacientkam podával na začiatku liečby everolimom (10 mg/deň) a exemestánom (25 mg/deň) na zníženie incidencie a závažnosti stomatitídy. Incidencia stomatitídy stupňa  $\geq 2$  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 tuberóznej sklerózy (TSC), s výnimkou mierne zvýšeného výskytu orálnej kandidózy, ktorá sa zaznamenala u 2,2 % ( $n=2/92$ ) pacientok.

### Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s everolimom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s neuroendokrinnými nádormi 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 solidnými 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 postabsorpčnej 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 % až 73 %. U pacientov s onkologickým ochorením, ktorým sa podáva everolimus v dávke 10 mg/deň, približne 20 % koncentrácie everolimu v celkovej krvi pripadá na plazmu. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 74 % u zdravých jedincov aj u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s pokročilými solidnými nádormi bola hodnota zdanlivého  $V_d$  (distribučného objemu) 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 kruhom vzniknuté hydrolýzou a fosfatidylcholinový konjugát everolimu. Tieto metabolity boli identifikované aj u živočných 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 solidnými 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 % izotopom značenej látky 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 solidnými 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 dvoch 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 štúdiu v 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 solídnyimi 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 u myší, potkanov, miniprasiatok, opíc a králikov. Hlavné cieľové orgány boli samčie a samičie reprodukčné orgány (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 ostrovčekových buniek pankreasu u opíc) a oči (zákal prednej oblasti 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, infekciu gastrointestinálneho traktu spôsobenú kokcidiami u miniprasiatok, kožné lézie u myší a opíc). Tieto nálezy sa zvyčajne zaznamenali pri systémových expozíciách, 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 štúdiu 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 štúdiách reprodukčnej toxicity 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 expozícia. Prejavilo sa to ako mortalita a znížená telesná hmotnosť plodu. Výskyt zmien a malformácií skeletu (napr. rúžštep 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 toxicity 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  
krospovidón typ A  
stearát horečnatý  
laktóza bezvodá

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

24 mesiacov

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

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Al/PA/Al/PVC blister obsahujúci 6 tabliet.

Everolimus Pharmagen 2,5 mg tablety  
Balenia obsahujúce 30 alebo 90 tabliet.

Everolimus Pharmagen 5 mg tablety  
Balenia obsahujúce 10, 30 alebo 90 tabliet.

Everolimus Pharmagen 10 mg tablety  
Balenia obsahujúce 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**

PHARMAGEN CZ s.r.o., Reinerova 1712/9, 163 00 Praha 6 - Řepy, Czech Republic

## **8 REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Everolimus Pharmagen 2,5 mg tablety: 44/0032/23-S

Everolimus Pharmagen 5 mg tablety: 44/0033/23-S

Everolimus Pharmagen 10 mg tablety: 44/0034/23-S

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

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023