

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Everolimus Accord 2,5 mg tablety

Everolimus Accord 5 mg tablety

Everolimus Accord 10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Everolimus Accord 2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 74,3 mg laktózy.

Everolimus Accord 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg everolimu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 148,5 mg laktózy.

Everolimus Accord 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg everolimu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 297,0 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 vyrazeným označením E9VS na jednej strane a 2,5 na strane druhej.

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

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Pokročilý karcinóm prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov

Everolimus Accord je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov a negatívnou 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 Accord je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastazujúcich, dobre alebo stredne diferencovaných neuroendokrinných nádorov pankreatického pôvodu u dospelých s progredujúcou chorobou.

#### Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

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

### 4.2 Dávkovania a spôsob podávania

Liečbu liekom Everolimus Accord má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

#### Dávkovanie

Na rôzne režimy dávok je Everolimus Accord 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 dávku navyše, 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 liekom Everolimus Accord. V prípade nežiaducich reakcií stupňa 1 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 lieku Everolimus Accord**

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>1</sup>	Úprava dávky lieku Everolimus Accord
Neinfekčná pneumonitída	Stupeň 2	Zvážte prerušenie liečby až do zlepšenia príznakov na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne. Ukončíte liečbu, ak nedôjde do 4 týždňov k zotaveniu.
	Stupeň 3	Prerušte liečbu až do zlepšenia príznakov na stupeň $\leq 1$ . Zvážte opätovný začiatok liečby dávkou 5 mg denne. Ak dôjde k výskytu toxických reakcií stupňa 3, zvážte ukončenie liečby.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu.
Stomatitída	Stupeň 2	Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou. Pri rekurencii stomatitídy stupňa 2 prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg
	Stupeň 3	Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia $< 1$ . Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu.
Iné nehematologické toxicity (okrem metabolických príhod)	Stupeň 2	Ak je toxicita dobre znášaná, nie je potrebná úprava dávky. Ak je toxicita zle tolerovaná, dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou. Pri rekurencii toxicity stupňa 2 prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg
	Stupeň 3	Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Zvážte opätovný začiatok liečby dávkou 5 mg denne. Ak dôjde k výskytu toxických reakcií stupňa 3, zvážte ukončenie liečby.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu.
Metabolické príhody (napr. hyperglykémia, dyslipidémia)	Stupeň 2	Nie je potrebná úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasne prerušte dávkovanie. Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu.
Trombocytopenia	Stupeň 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou.
	Stupeň 3 a 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
Neutropénia	Stupeň 2 ( $< 1 \times 10^9/l$ )	Nie je potrebná úprava dávky.
	Stupeň 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou.
	Stupeň 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
Febrilná neutropénia	Stupeň 3	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) a bez horúčky. Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu.
<sup>1</sup> Stupne závažnosti sú stanovené podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny, verzia 3 (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0)		

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti (≥ 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 Childovej-Pughovej klasifikácie) – odporúčaná dávka je 7,5 mg denne.
- Stredne ťažká 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 Accord sa odporúča len vtedy, ak želaný prínos preváži riziko. V takom prípade sa nesmie prekročiť dávka 2,5 mg denne.

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

Everolimus Accord sa má podávať perorálne raz denne v rovnakom čase každý deň, vždy buď s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety lieku Everolimus Accord sa majú prehĺtať celé a zapíť pohárom vody. Tablety sa nemajú rozhrýzť 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 opakovane hlásená u pacientov užívajúcich Everolimus Accord (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 príznaky a prejavy, 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* (carinii) (PJP/PCP) (pozri „Infekcie“ nižšie). Pacientov je potrebné upozorniť, aby ihneď hlásili akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa respiračné symptómy.

Pacienti, u ktorých nastanú rádiologické zmeny poukazujúce na neinfekčnú pneumonitídu a majú len málo symptómov alebo nemajú žiadne symptómy, môžu naďalej dostávať liečbu liekom Everolimus Accord bez úpravy dávkovania. Ak sú symptómy stredne závažné (stupeň 2) alebo závažné (stupeň 3), môže byť indikované podávanie kortikosteroidov až do odznenia 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, mykotické, vírusové alebo protozoálne infekcie vrátane infekcií oportúnnymi patogénmi (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich Everolimus Accord boli opísané lokalizované a systémové infekcie vrátane pneumónie, iné bakteriálne infekcie, invazívne mykotické infekcie, napr. aspergilóza, kandidóza alebo pneumónia spôsobená PJP/PCP a vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu hepatitídy B. Niektoré z týchto infekčných ochorení boli závažné (napr. viedli k sepse, zlyhaniu dýchania alebo pečene) a príležitostne sa skončili fatálne.

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

Ak sa diagnostikuje invazívna systémová mykotická infekcia, liečba liekom Everolimus Accord 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 brať ohľad aj na profylaxiu PJP/PCP.

#### Reakcie z precitlivenosti

Pri everolime sa pozorovali reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa symptómami, ktoré zahŕňali, ale neboli obmedzené len na anafylaxiu, dyspnoe, návaly horúčavy, bolesť na hrudi alebo angioedém (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.3).

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

Pacienti užívajúci súbežne liečbu ACE inhibítormi (napr. ramipril) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

#### Stomatitída

Stomatitída, vrátane ulcerácií ústnej dutiny a orálnej mukozitídy, je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených liekom Everolimus Accord (pozri časť 4.8). Stomatitída sa väčšinou vyskytuje počas prvých 8 týždňov liečby. Štúdia s jedným ramenom u postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených liekom Everolimus Accord 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, jód a deriváty tymiánu, pretože môžu stav zhoršiť. Odporúča sa monitorovanie a liečba mykotickej infekcie, hlavne u pacientov liečených liekmi obsahujúcimi steroidy. Antimykotické látky sa nemajú používať, pokiaľ sa nediagnostikovala mykotická infekcia (pozri časť 4.5).

#### Prípady zlyhania obličiek

U pacientov liečených liekom Everolimus Accord 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 (BUN), bielkovín v moči alebo sérového kreatinínu, sa odporúča pred začatím liečby liekom Everolimus Accord 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 liekom Everolimus Accord a následne v pravidelných intervaloch. Ak sa Everolimus Accord podáva spolu s inými liekmi, ktoré môžu indukovať hyperglykémiu, odporúča sa častejší monitoring. Ak je to možné, optimálna úprava glykémie sa má u pacienta dosiahnuť pred začiatkom liečby liekom Everolimus Accord.

### *Lipidy v krvi*

Bola hlásená dyslipidémia (vrátane hyperlipidémie a hypertriglyceridémie). Monitorovanie cholesterolu a triacylglycerolov v krvi sa odporúča pred začatím liečby liekom Everolimus Accord a pravidelne neskôr 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 liekom Everolimus Accord a následne v pravidelných intervaloch.

## Funkčné karcinoidné nádory

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa Everolimus Accord a depotný oktreotid porovnali s placebom v kombinácii s depotným oktreotidom. V štúdiu sa nedosiahol primárny ukazovateľ účinnosti (prežívanie bez progresie [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 lieku Everolimus Accord u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa preto nepreukázali.

## Prognostické faktory u neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

U pacientov s nefunkčnými gastrointestinálnymi alebo pľúcnyimi nádormi a dobrými východiskovými 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 liekom Everolimus Accord. 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 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 môže zväziť úprava dávky lieku Everolimus Accord (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba **silnými inhibítormi** CYP3A4/PgP má za následok výrazne zvýšené plazmatické koncentrácie everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporučiť dávkovanie v tejto situácii. Preto sa súbežná liečba liekom Everolimus Accord a **silnými** inhibítormi neodporúča.

Vzhľadom na možnosť liekových interakcií je potrebná opatrnosť pri užívaní lieku Everolimus Accord v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom. Ak sa Everolimus Accord užíva s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. pimozidom, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, chinidíniumom alebo derivátmi

námeľových alkaloidov), pacienta je potrebné sledovať pre nežiaduce účinky opísané v informácii o lieku perorálne podávaného substrátu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

#### Porucha funkcie pečene

Expozícia everolimu sa zvýšila u pacientov s miernou (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), stredne ťažkou (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a ťažkou (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Použitie lieku Everolimus Accord sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), 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 by bolo možné odporučiť úpravu dávky pri manažmente nežiaducich reakcií u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### Vakcinácie

Použitiu živých vakcín počas liečby liekom Everolimus Accord je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

#### Komplikácie hojenia rán

Zhoršené hojenie rán je skupinový účinok triedy derivátov rapamycínu, vrátane everolimu. Preto je potrebná opatrnosť pri použití lieku Everolimus Accord 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.

#### Varovanie týkajúce sa pomocných látok

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 substrátom a stredne silný inhibítorom PgP. Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia everolimu ovplyvnená liekmi, ktoré pôsobia na CYP3A4 a/alebo PgP. Everolimus je v podmienkach *in vitro* kompetitívnym inhibítorom CYP3A4 a zmiešaným inhibítorom CYP2D6.

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

#### Inhibítory CYP3A4 a PgP 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 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 liekom Everolimus Accord a silnými inhibítormi sa neodporúča.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b> <b>Telitromycín, klaritromycín</b> <b>Nefazodón</b> <b>Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa výrazné zvýšenie koncentrácie everolimu.	
<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. Nie sú však klinické údaje pri tejto úprave dávky. Vzhľadom na variabilitu medzi jedincami 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 na elimináciu(washout period) v dĺžke aspoň 2 až 3 dní (priemerný eliminačný polčas pre väčšinu bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka lieku Everolimus Accord 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 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> <b>Diltiazem</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
<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 aktivitu CYP3A4/PgP</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinnok sa značne líši).	Kombinácii je potrebné sa vyhnúť.

<b>Silné a stredne silné induktory CYP3A4</b>		
<b>Rifampicín</b>	AUC ↓ 63 % (rozmedzie 0–80 %) $C_{max}$ ↓ 58 % (rozmedzie 10–70 %)	Vyhýbajte sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4. Ak sa u pacientov vyžaduje súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A4, má sa zvážiť zvýšenie dávky lieku Everolimus Accord 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 lieku Everolimus Accord sa predpokladá, že AUC sa upraví do rozmedzia pozorovaného bez induktorov. Nie sú však klinické údaje pri tejto úprave dávky. Ak sa liečba induktorom ukončí, je potrebné zvážiť dobu na elimináciu v dĺžke aspoň 3 až 5 dní (dostatočný čas na značnú enzýmovú deindukciu) predtým, ako sa dávka lieku Everolimus Accord vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.
<b>Dexametazón</b>	Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
<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 výrazné zníženie expozície.	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 koncentraciami, ktoré sa dosiahnu po perorálnych denných dávkach 10 mg. Inhibíciu CYP3A4 a PgP v čreve však nemožno vylúčiť. Štúdia interakcií u zdravých osôb ukázala, že súbežné perorálne podanie dávky midazolamu, citlivého testovacieho substrátu CYP3A, a everolimu malo za následok zvýšenie  $C_{max}$  midazolamu o 25 % a zvýšenie  $AUC_{(0-inf)}$  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  $C_{min}$  oktreotidu s geometrickým priemerným pomerom (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 v rovnovážnom stave (4 týždne) sa zodpovedajúce koncentrácie estradiolu medzi oboma skupinami liečby nelíšili. U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, ktoré dostávali kombináciu, sa nepozorovalo zvýšenie nežiaducich reakcií 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 ACE inhibítormi (napr. ramipril) môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

### Vakcinácie

Počas liečby liekom Everolimus Accord môže byť ovplyvnená imunitná odpoveď na vakcináciu, preto vakcinácia môže byť menej účinná. Použitie živých vakcín počas liečby liekom Everolimus Accord 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), vakcíny proti žltej zimnici, ovčím kiahňam a týfu 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 v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu (napr. perorálne, injekčné alebo implantačné neestrogénové hormonálne formy zabránenia počatiu, progesterónovú antikoncepciu, hysterektómiu, 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.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití everolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane embryotoxicity a fetotoxicity (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 poslednej dávky.

### Fertilita

Nie je známe, či everolimus môže zapríčiniť u pacientov mužského a ženského pohlavia neplodnosť, u pacientov 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 mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

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

Everolimus Accord 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 počas liečby liekom Everolimus Accord pocítia únavu.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia  $\geq 1/10$ ) zistené na základe súhrnných údajov o bezpečnosti boli (v klesajúcom poradí): stomatitída, exantém, únava, hnačka, infekcie, nauzea, znížená chuť do jedla, anémia, dysgeúzia, pneumonitída, periférny edém, hyperglykémia, asténia, pruritus, pokles telesnej 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, exantém, hypertenzia, pneumónia, zvýšená alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená aspartátaminotransferázy (AST) a diabetes mellitus. Stupne zodpovedajú CTCAE, verzii 3.0 a 4.03.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza 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 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 štúdiách**

<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	Hypertriacylglycerolémia, hypofosfatémia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, hypokaliémia, dehydratácia, hypokalciémia
<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, hlbková venózna 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 slizníc, bolesť v ústach, dyspepsia, dysfágia
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté	Exantém, 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*, zvýšenie kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek*
Menej časté	Zvýšená frekvencia močenia počas dňa, 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>	
Neznámer	Návrat reakcie z ožarovania, potencovanie reakcie z ožarovania
<p>* pozri aj odsek „Popis vybraných nežiaducich reakcií“</p> <p><sup>a</sup> Zahŕňa všetky reakcie v triede orgánových systémov „Infekcie a nákazy“ vrátane (časté) pneumónie, infekcie močových ciest; (menej časté) bronchitídy, herpes zoster, sepse, abscesa, ojedinelých prípadov oportúnnych infekcií [napr. aspergilóza, kandidóza, pneumónia spôsobená PJP/PCP a hepatitída B (pozri aj časť 4.4)] a (zriedkavé) vírusovej myokarditídy</p> <p><sup>b</sup> Zahŕňa rôzne prípady krvácania na rôznych miestach, ktoré nie sú uvedené jednotlivo</p> <p><sup>c</sup> Zahŕňa (veľmi časté) pneumonitídu, (časté) intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcnu infiltráciu a (zriedkavé) pľúcnu alveolárnu hemorágiu, pľúcnu toxicitu a alveolitídu</p> <p><sup>d</sup> Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, (časté) aftóznou stomatitídu, ulceráciu úst a jazyka a (menej časté) glosodýniu, glositídu</p> <p><sup>e</sup> Frekvencia výskytu je určená na základe počtu žien vo veku 10 až 55 rokov zahrnutých v analýze súhrnných údajov</p> <p><sup>f</sup> Nežiaduce reakcie zistené po uvedení na trh</p> <p><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.</p>	

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

V klinických štúdiách a spontánných hláseniach po uvedení na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi zlyhania obličiek (vrátane fatálnych) 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 údajoch o bezpečnosti bolo 37 % pacientov liečených liekom Everolimus Accord 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 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 (cieľ rapamycínu u cicavcov). mTOR je kľúčová serín/treonínová kináza, 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 komplexu-1 mTOR (mTORC1). Inhibícia signálnej dráhy mTORC1 narúša transláciu a syntézu bielkovín znížením aktivity ribozómovej proteínkinázy S6 (S6K1) a proteínu viažuceho 4E eukaryotického elongačného faktora (4EBP-1), ktoré regulujú bielkoviny podieľajúce sa na bunkovom cykle, angiogenéze a glykolýze. Predpokladá sa, že S6K1 fosforyluje aktivačnú 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 silný inhibítor rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek, fibroblastov a buniek hladkého svalstva súvisiacich s krvnými cievami 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 negatívnou 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 [complete response, CR], čiastočná odpoveď [partial response, 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 ochorenia.

Primárnym ukazovateľom v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) vyhodnotené prostredníctvom RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, kritériá vyhodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch), pri ktorom sa vychádzalo z hodnotenia skúšajúcim lekárom (lokálna rádiológia). Podporné analýzy PFS sa zakladali na posúdení nezávislou centrálnou rádiológiou.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS), podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, zmenu kvality života (quality of life, 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 bod sa získali z finálnej analýzy PFS (pozri Tabuľku 4 a

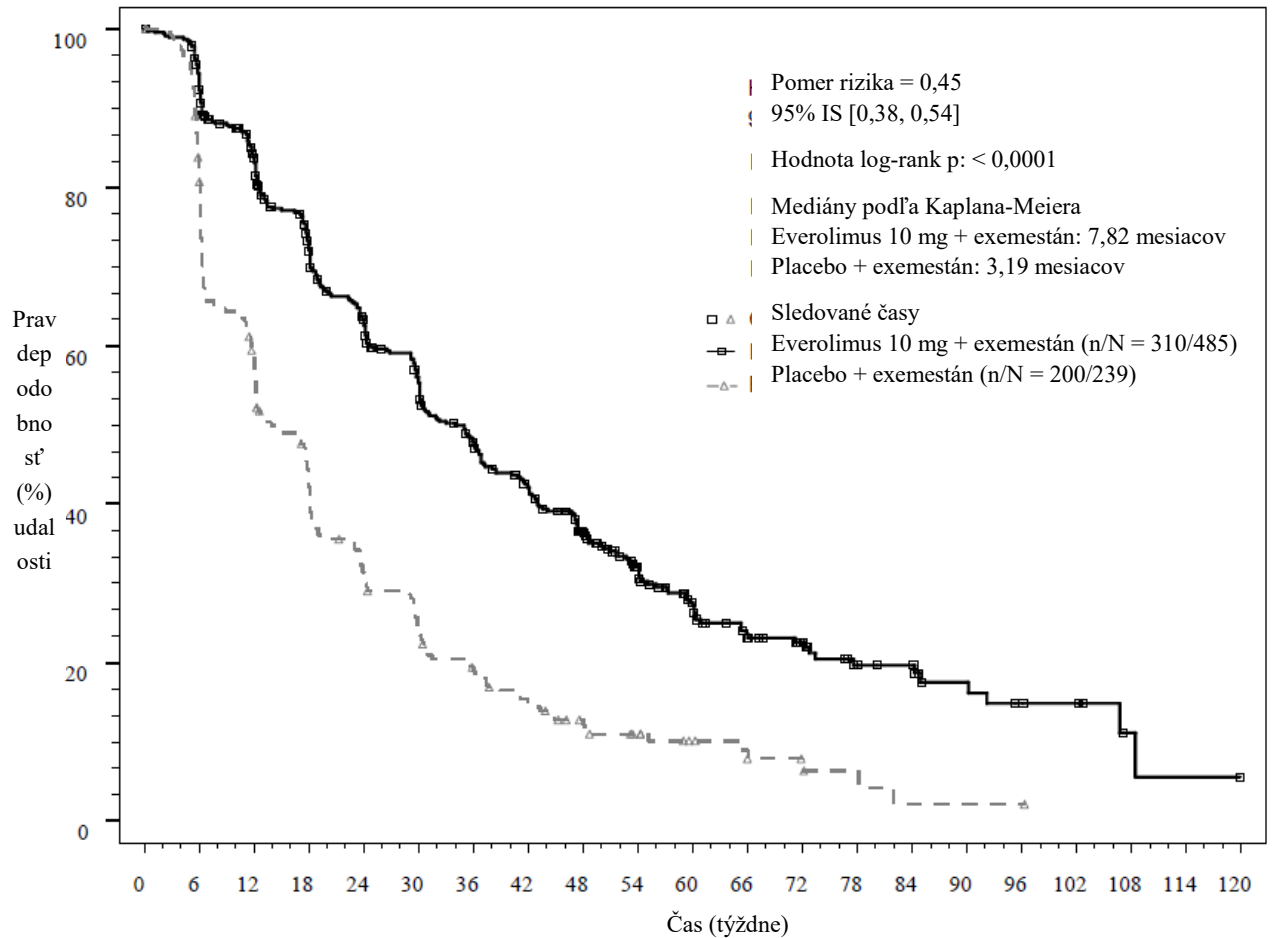
Graf 1). Pacientky v skupine placebo + exemestánu neprešli v čase progresie na everolimus.

**Tabuľka 4 BOLERO-2 výsledky účinnosti**

Analýza	Everolimus <sup>a</sup> n = 485	Placebo <sup>a</sup> n = 239	Pomer rizika ( <i>hazard ratio</i> )	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 = pomerný počet pacientok s kompletnou alebo čiastočnou odpoveďou <sup>c</sup> Podiel klinického prínosu = pomerný počet pacientok s kompletnou alebo čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovanou chorobou ≥ 24 týždňov <sup>d</sup> Neaplikovateľné <sup>e</sup> Hodnota p získaná z exaktného testu podľa Cochran-Mantela-Haenszela pomocou stratifikovanej verzie permutačného testu podľa Cochran-Armitagea.				



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



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

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), 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 pozitívou estrogénových receptorov a negatívnou HER2/neu pri recidíve alebo progresii po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom.

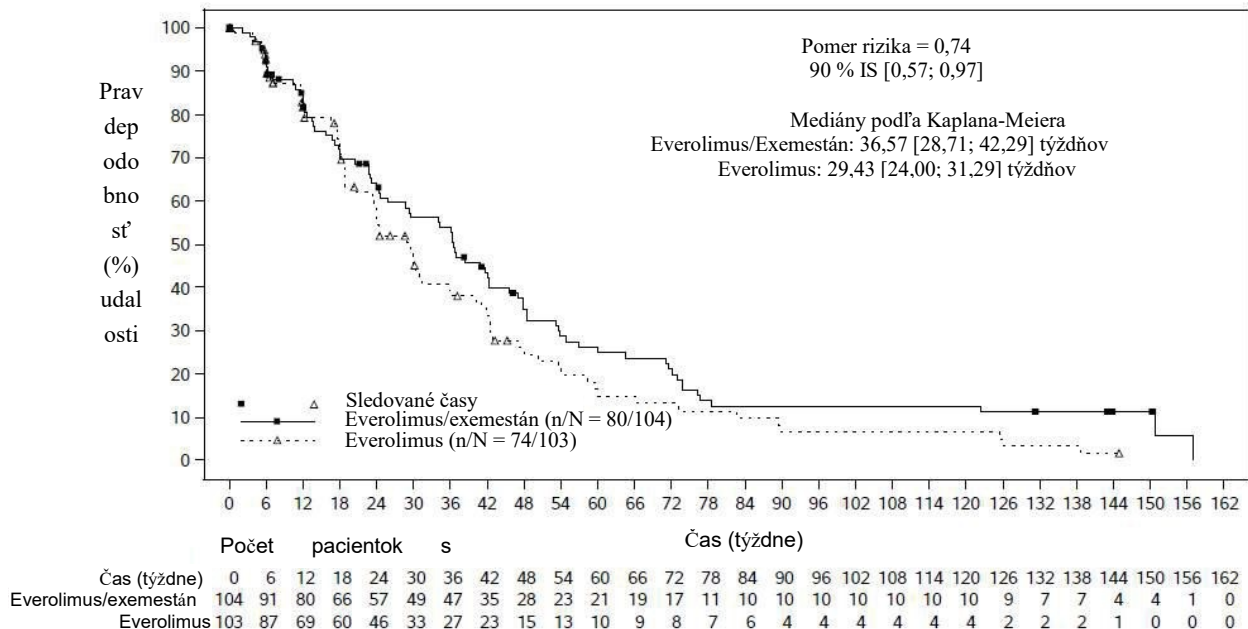
Primárnym ukazovateľom v klinickom skúšaní bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti everolimu samotnému. Hlavným sekundárnym ukazovateľom bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti kapecitabínu

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 ramene s everolimom + exemestán, 20 týždňov (1,3–145,0) v ramene so samotným everolimom a 26,7 týždňov (1,4–177,1) v ramene 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 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). 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 ramena s kapecitabínom oproti ramenu everolimus + exemestán.

Výsledky pre sekundárny ukazovateľ OS neboli konzistentné s primárnym ukazovateľom PFS, bol zaznamenaný trend v prospech ramena so samotným everolimom. Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi ramenom so samotným everolimom a ramenom s kombináciou everolimus + exemestán bol 1,27 (90 % IS: 0,95; 1,70). Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi ramenom s kombináciou everolimus + exemestán a ramenom 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 lieku Everolimus Accord 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 lieku Everolimus Accord, ktorý 2,4-násobne predĺžil medián prežívania bez

progresie (PFS) (11,04 mesiacov oproti 4,6 mesiacom) (HR, pomer rizika 0,35; 95 % IS, interval spoľahlivosti: 0,27, 0,45;  $p < 0,0001$ ) (pozri Tabuľka a Graf 3).

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

Primárnym cieľovým 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 u pacientov vykonať odslepenie liečby. Pacienti randomizovaní do skupiny placebo mohli následne dostávať otvorenú liečbu everolimom.

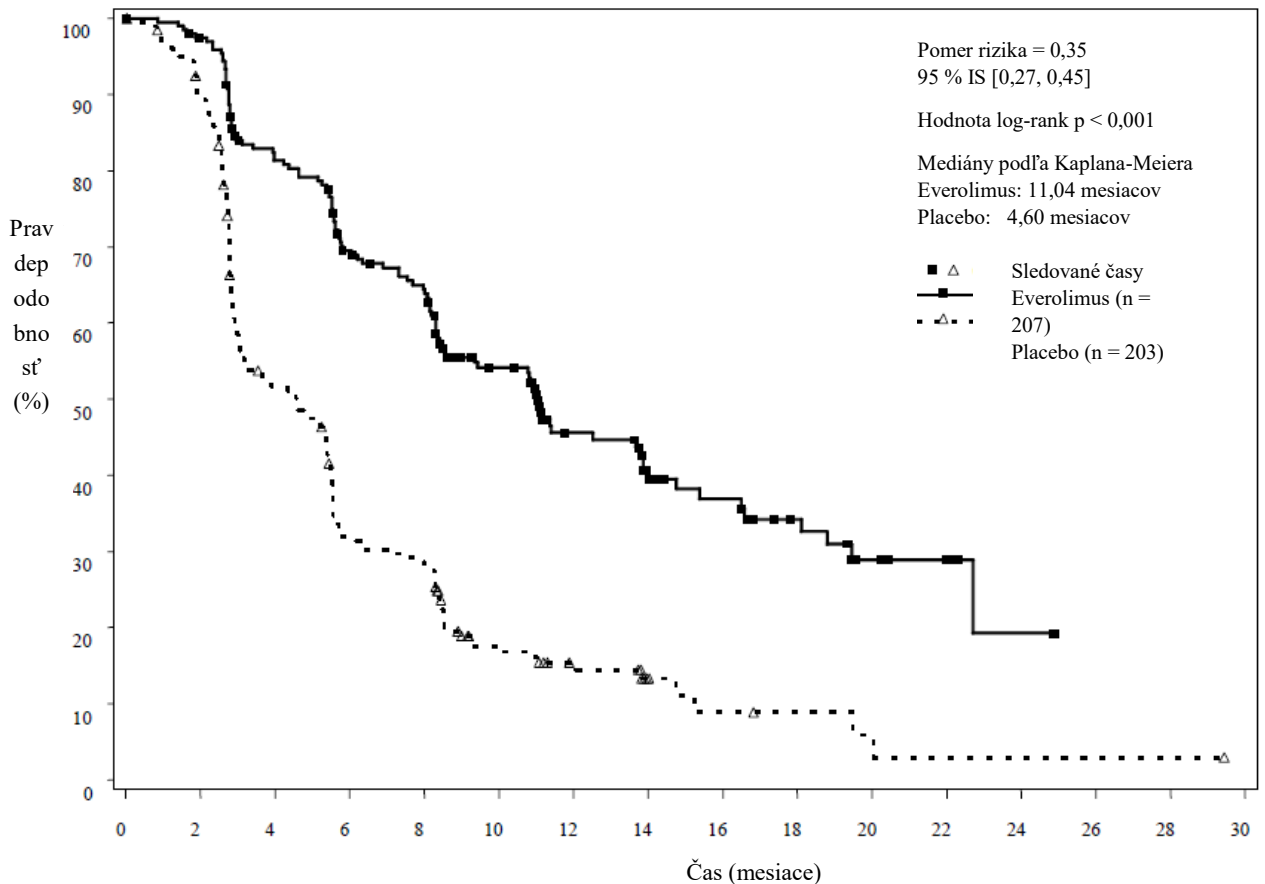
K sekundárnym cieľovým ukazovateľom patrila bezpečnosť, podiel objektívnych odpovedí, trvanie odpovede a celkové prežívanie (OS).

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 štúdiu 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 nezaslepené podávanie everolimu. Medián trvania nezaslepenej 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

**Graf 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 prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené podľa RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základe nezávislého rádiologického hodnotenia. Podporná analýza PFS bola založená na lokálnom hodnotení skúšajúceho lekára. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), celkovú mieru odpovede, mieru kontroly ochorenia (disease control rate, DCR), bezpečnosť, zmenu v kvalite života (FACT-G) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa 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 ochorení boli v zásade vyvážené (medián veku pacientov 63 rokov [rozsah 22 až 86], 76 % belochov, 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 z ramena s placebom do ramena s everolimom.

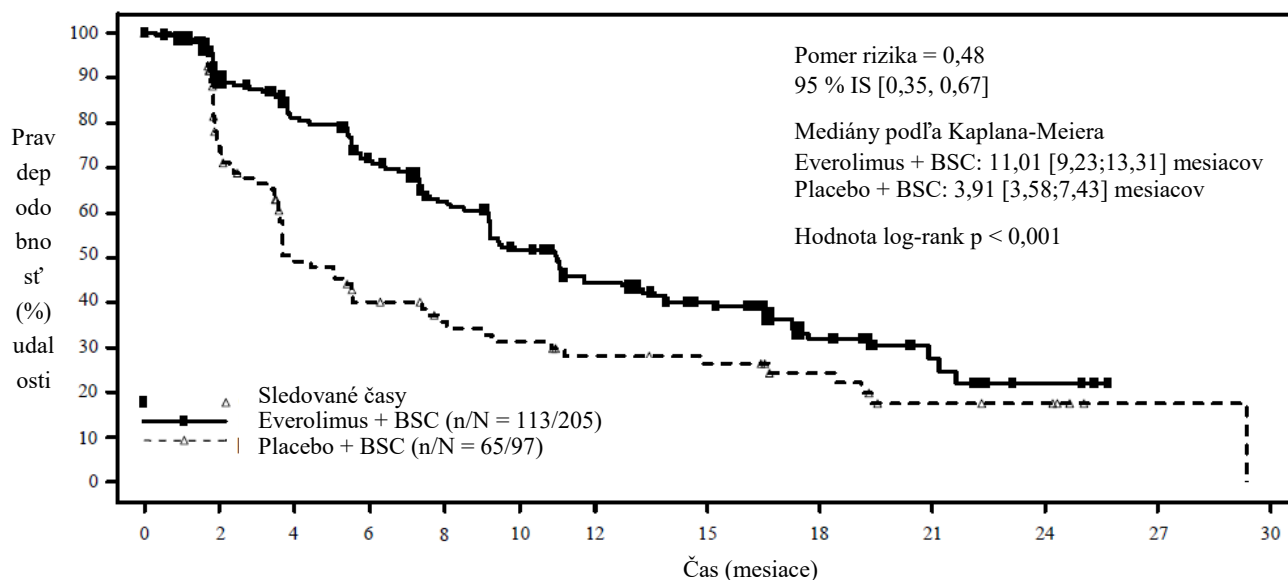
Výsledky účinnosti pre primárny koncový ukazovateľ PFS (nezávislé rádiologické hodnotenie) boli získané zo záverečnej analýzy PFS (pozri Tabuľka 6 a Graf 4). Výsledky účinnosti pre PFS

(rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom) boli získané zo záverečnej analýzy OS (pozri Tabuľku 6).

**Tabuľka 6 RADIANT-4 – výsledky prežívania bez 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)	< 0,0001
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	< 0,0001
<sup>a</sup> Jednostranná hodnota p podľa stratifikovaného log-rank testu				

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

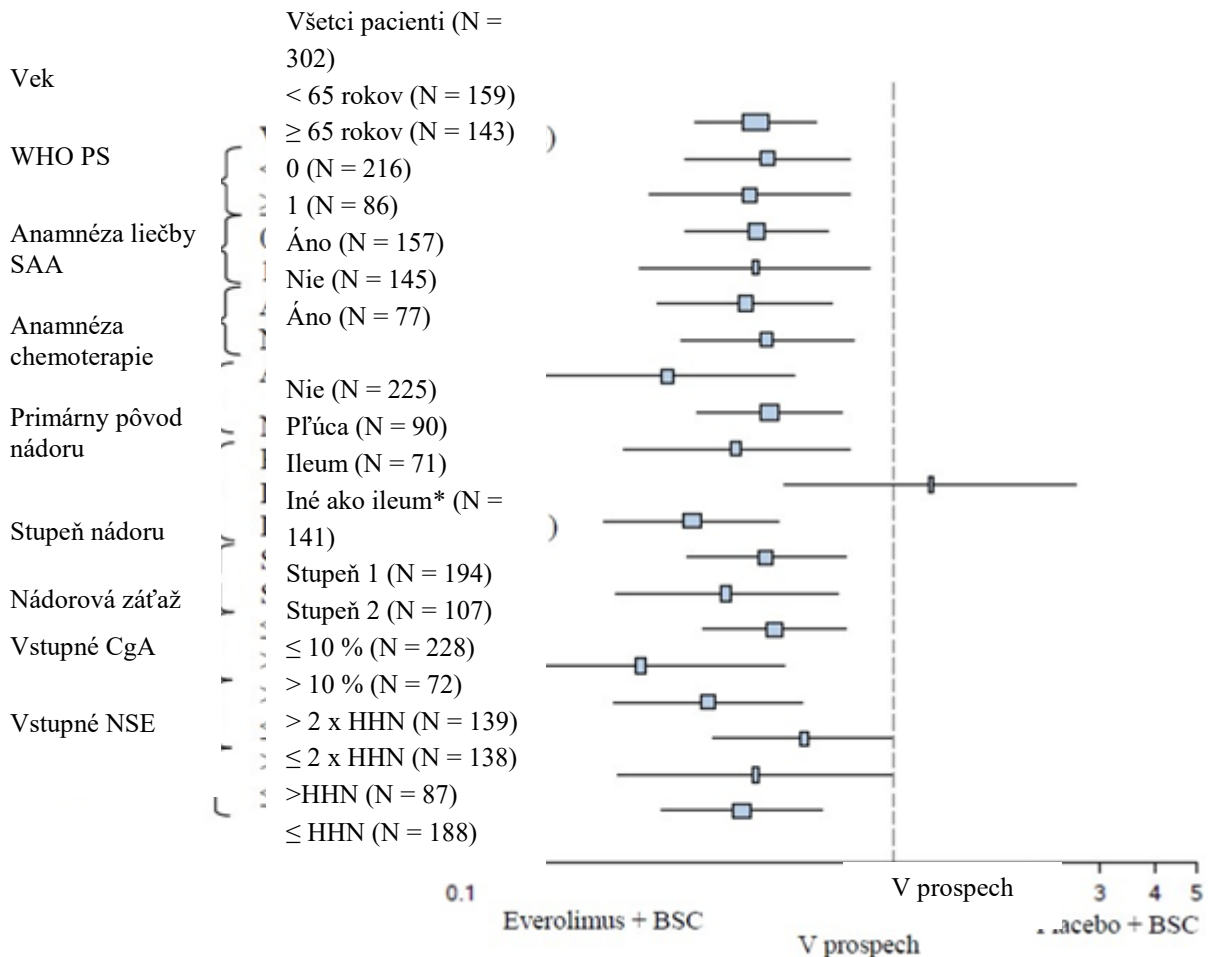


Počet pacientov s pretrvávajúcim rizikom

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 podporných analýz 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 Graf 5).

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



\*Iné ako ileum: žalúdok, hrubé črevo, konečník, privesok slepého čreva, slepé črevo, dvanásťnik, stredná časť tenkého čreva, karcinóm s neznámym miestom primárneho vzniku a iného gastrointestinálneho pôvodu  
HHN: horná hranica normálu (*upper limit of normal, ULN*)

CgA: Chromogranín A

NSE: neurónová špecifická enoláza

Pomer rizika (95% IS) podľa 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 klinická štúdia fázy III, porovnávajúca everolimus 10 mg/deň a placebo, oboje spojené s najlepšou podpornou starostlivosťou, sa vykonala u pacientov s metastazujúcim karcinómom obličky,

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).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie dokumentované pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a hodnotené zaslepeným, nezávislým centrálnym hodnotením. 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 u pacientov vykonať odslepenie liečby: 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.

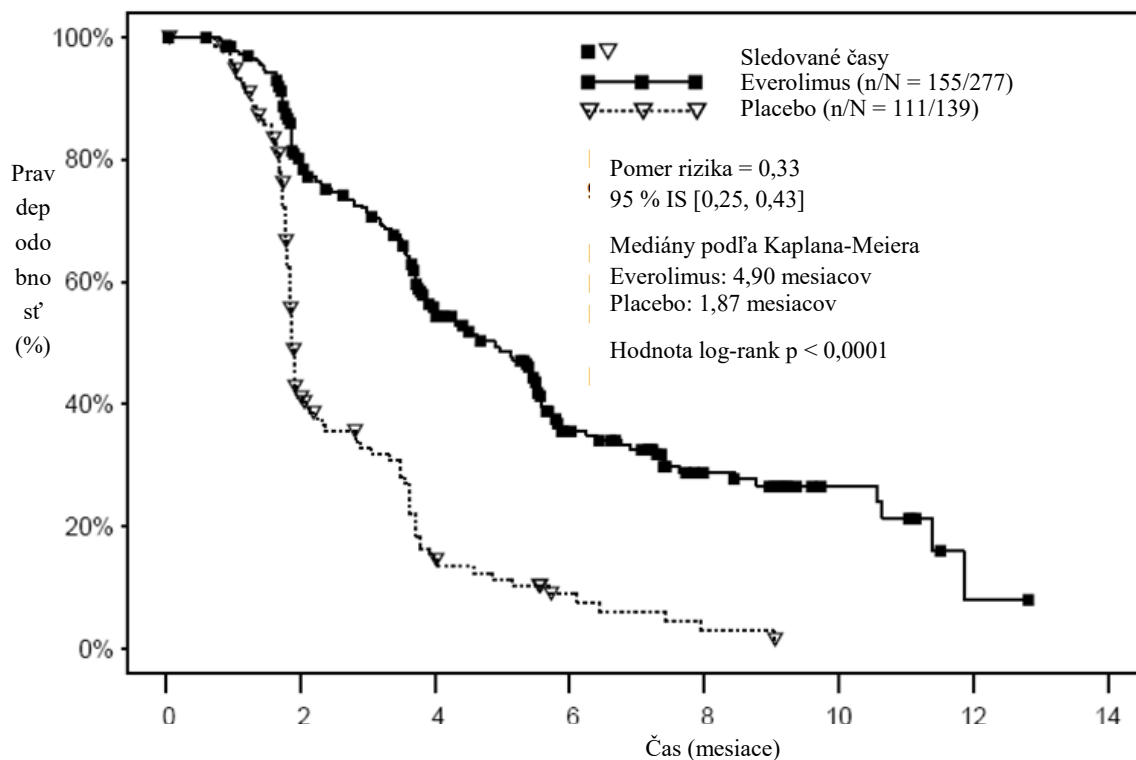
Celkovo bolo randomizovaných 416 pacientov v pomere 2:1 na podávanie everolimu ( $n = 277$ ) alebo placebo ( $n = 139$ ). Demografické údaje boli dobre vyvážené (zlúčený medián veku [61 rokov; rozmedzie 27–85], 78 % mužov, 88 % belochov, počet podaní predchádzajúcej liečby VEGFR-TKI [1–74 %, 2–26 %]). 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 Graf 6).

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

Populácia	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota P
		<b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)</b>			
<b>Primárna analýza</b>					
Všetci pacienti (zaslepené závislé 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>
<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					



**Graf 6 RECORD-1 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (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 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 (čo zodpovedá 67 % v liečebnej skupine s 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 everolimom 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 sa v štúdiu s jedným ramenom 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 pacientkám 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 štúdiu 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.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s everolimom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri neuroendokrinných nádoroch pankreatického pôvodu, hrudníkových neuroendokrinných nádoroch a karcinóme obličkových buniek (informácie použité 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 mediáne času 1 hodiny po dennom podávaní dávky 5 a 10 mg everolimu nalačno alebo s ľahkým jedlom bez obsahu tuku.  $C_{max}$  je úmerná dávke medzi 5 a 10 mg. Everolimus je substrát a stredne silný inhibítor PgP.

### Vplyv jedla

U zdravých osôb jedlá s vysokým obsahom tuku znižovali systémovú expozíciu everolimu 10 mg (stanovené ako 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 časový profil koncentrácie v postabsorpčnej fáze.

### Distribúcia

Pomer everolimu v krvi a plazme, ktorý závisí od koncentrácie v rozmedzí 5 až 5 000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Približne 20 % koncentrácie everolimu v celkovej 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 bol  $V_d$  (distribučného objemu) 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 hydrolytických produktov s otvoreným reťazcom 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 našlo 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 rovnovážna  $AUC_{0-\tau}$  úmerná dávke v rozmedzí dennej dávky 5 až 10 mg. Rovnovážny stav sa dosiahol v priebehu 2 týždňov.  $C_{max}$  je úmerná dávke v rozsahu 5 až 10 mg.  $T_{max}$  sa zaznamenáva 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 pacientov

### *Porucha funkcie pečene*

Bezpečnosť, znášateľnosť a farmakokinetika everolimu sa hodnotili v dvoch štúdiách s jednodávkovým perorálnym podaním tabliet everolimu u 8 a 34 jedincov s poruchou funkcie pečene vo vzťahu k jedincom s normálnou funkciou pečene.

V prvej štúdii bola u 8 subjektov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) priemerná hodnota AUC everolimu dvojnásobne vyššia ako u 8 subjektov s normálnou funkciou pečene.

V druhej štúdii u 34 subjektami s rozdielnym stupňom poruchy funkcie pečene mali v porovnaní so zdravými osobami subjekty s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) 1,6-násobne, 3,3-násobne a 3,6-násobne zvýšenú expozíciu (t.j.  $AUC_{0-inf}$ ).

Odporúčania na dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene podľa tried Childa-Pugha sú podložené aj simuláciou farmakokinetiky po opakovanom podaní.

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*

Analýzou farmakokinetiky v populácii 170 pacientov s pokročilými solídnymi nádormi sa nezistil významný vplyv klirensu kreatinínu (25–178 ml/min) na CL/F everolimu. Potransplantačná porucha funkcie obličiek (klirens kreatinínu v rozmedzí 11–107 ml/min) nemala vplyv na farmakokinetiku everolimu u pacientov po transplantácii.

### *Starší pacienti*

Vyhodnotením farmakokinetiky populácií u onkologických pacientov sa nezistil významný vplyv veku (27–85 rokov) na perorálny klirens everolimu.

### *Etnická príslušnosť*

Perorálny klirens (CL/F) je podobný u japonských a belošských onkologických pacientov s podobnou funkciou pečene. Na základe analýzy farmakokinetiky u populácií 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 prasiatok, 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 degenerácia buniek Langerhansových ostrovčekov u opíc) a oči (zákal prednej oblasti šošovky) len u potkanov. Mierne zmeny na obličkách sa pozorovali u potkanov (exacerbácia lipofuscínu súvisiaceho s vekom v epitele tubulov, zvýšený počet prípadov hydronefrózy) a u myší (exacerbácia latentných lézií). Nič nepoukazovalo na toxicitu pre obličky u opíc a miniatúrnych prasiatok.

Everolimus zjavne spontánne zhoršoval základné ochorenia (chronická myokarditída u potkanov, infekcia vírusom *Coxsackie* v plazme a srdci opíc, kokcidióva nákaza 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 štúdií samčej fertility na potkanoch bola morfológia semenníkov ovplyvnená pri 0,5 mg/kg a viac; pohyblivosť spermíí, počet hlavičiek spermíí a hladiny testosterónu v plazme boli znížené pri 5 mg/kg, čo spôsobilo zníženie samčej fertility. Preukázala sa reverzibilita.

V reprodukčných štúdiách u zvierat 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 embryo/fetotoxicitu pri systémovej expozícii nižšej, ako je terapeutická hladina. Prejavilo sa to ako mortalita a znížená hmotnosť plodov. Incidencia zmien a malformácií skeletu (napr. rúžštep hrudnej kosti) sa zvýšila pri 0,3 a 0,9 mg/kg. U králikov bola embryotoxicita zrejماً zo zvýšenia neskorých resorpcií.

Štúdie genotoxicity, ktoré zahrnuli významné koncové ukazovatele genotoxicity, nepreukázali klastogénnu alebo mutagénnu aktivitu. Podávanie everolimu trvajúce až 2 roky neodhalilo onkogénny potenciál u myši a potkanov až po najvyššie dávky, 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  
Krospovidón (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/Alu/PVC/Alu blister

Everolimus Accord 2,5 mg tablety  
Balenie obsahuje 30 alebo 90 tabliet.

Everolimus Accord 5 mg tablety  
Balenie obsahuje 10, 30 alebo 90 tabliet.

Everolimus Accord 10 mg tablety

Balenie obsahuje 10, 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o. Ul. Tasmowa 7, 02-677 Varšava, Mazowieckie, Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Everolimus Accord 2,5 mg tablety: 44/0179/23-S

Everolimus Accord 5 mg tablety: 44/0180/23-S

Everolimus Accord 10 mg tablety: 44/0181/23-S

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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023