

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Everolimus Mylan 2,5 mg tablete  
Everolimus Mylan 5 mg tablete  
Everolimus Mylan 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Everolimus Mylan 2,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 74,0 mg laktoze.

#### Everolimus Mylan 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 147,9 mg laktoze.

#### Everolimus Mylan 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 295,8 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

2,5 mg tableta: bijele do bjelkaste, ovalne bikonveksne tablete (približno 10 x 5 mm), s utisnutom oznakom „E9VS” na jednoj te oznakom „2.5” na drugoj strani.

5 mg tableta: bijele do bjelkaste, ovalne bikonveksne tablete (približno 13 x 6 mm), s utisnutom oznakom „E9VS 5” na jednoj strani.

10 mg tableta: bijele do bjelkaste, ovalne bikonveksne tablete (približno 16 x 8 mm), s utisnutom oznakom „E9VS 10” na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore

Everolimus Mylan je indiciran u kombinaciji s eksemestanom za liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnog na hormonske receptore, a negativnog na HER2/neu, u žena u postmenopauzi bez simptomatske visceralne bolesti nakon recidiva ili progresije bolesti do kojih je došlo nakon uzimanja nesteroidnog inhibitora aromataze.

#### Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači

Everolimus Mylan je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro ili umjereno diferenciranih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u gušterači, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću.

#### Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

Everolimus Mylan je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih (gradus 1 ili gradus 2) nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Karcinom bubrežnih stanica

Everolimus Mylan je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon liječenja lijekovima koji ciljano djeluju protiv čimbenika rasta vaskularnog endotela (VEGF-ciljana terapija).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Everolimus Mylan mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

#### Doziranje

Everolimus Mylan je dostupan u obliku tableta od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg za različite režime doziranja. Preporučena doza je 10 mg everolimusa jednom dnevno. Liječenje treba nastaviti sve dok postoji klinička dobit ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već uzeti uobičajeno propisanu sljedeću dozu.

#### *Prilagodba doze zbog nuspojava*

Zbrinjavanje suspektih teških i/ili nepodnošljivih nuspojava moglo bi zahtijevati smanjenje doze i/ili privremeni prekid liječenja lijekom Everolimus Mylan. Za nuspojave stupnja 1 prilagođavanje doze obično nije potrebno. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučuje se doza od 5 mg dnevno pri čemu doza ne smije biti manja od 5 mg dnevno.

Tablica 1 sadrži sažetak preporuka za prilagođavanje doze kod specifičnih nuspojava (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1 Preporuke za prilagođavanje doze lijeka Everolimus Mylan

<b>Nuspojava</b>	<b>Težina<sup>1</sup></b>	<b>Prilagođavanje doze lijeka Everolimus Mylan</b>
Neinfektivni pneumonitis	Stupanj 2	Razmotriti prekid liječenja dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja $\leq 1$ . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno. Prekinuti liječenje ako nema oporavka unutar 4 tjedna.
	Stupanj 3	Prekinuti liječenje dok simptomi ne dođu do stupnja $\leq 1$ . Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid liječenja.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Stomatitis	Stupanj 2	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 1$ . Ponovno započeti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati stomatitis stupnja 2, prekinuti primjenu do oporavka do stupnja $\leq 1$ . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 3	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 1$ . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.

Nuspojava	Težina <sup>1</sup>	Prilagođavanje doze lijeka Everolimus Mylan
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Druge nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje)	Stupanj 2	Ako je toksičnost podnošljiva, nije potrebno prilagođavanje doze. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primjenu do oporavka do stupnja $\leq 1$ . Ponovno započeti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost stupnja 2, prekinuti liječenje do oporavka do stupnja $\leq 1$ . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 3	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 1$ . Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid liječenja.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	Stupanj 2	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Stupanj 3	Privremeni prekid primjene. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Trombocitopenija	Stupanj 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Ponovno započeti liječenje u istoj dozi.
	Stupanj 3 i 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
Neutropenija	Stupanj 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Stupanj 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Ponovno započeti liječenje u istoj dozi.
	Stupanj 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
Febrilna neutropenija	Stupanj 3	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) i povlačenja vrućice. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
<sup>1</sup> Stupnjevi se temelje na Zajedničkoj terminologiji za nuspojave (CTCAE) v3.0 Nacionalnog instituta za rak (NCI)		

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina)*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A) – preporučena doza je 7,5 mg dnevno.
- Umjeren oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B) – preporučena doza je 5 mg dnevno.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C) – Everolimus Mylan se preporučuje samo ako željena korist od liječenja premašuje potencijalni rizik. U tom slučaju, doza ne smije biti veća od 2,5 mg dnevno.

Dozu se mora prilagoditi ako se bolesnikov jetreni status (prema Child-Pugh klasifikaciji) promijeni tijekom liječenja (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Everolimus Mylan u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Everolimus Mylan je potrebno uzimati peroralno, jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, dosljedno ili uz obrok ili bez obroka (vidjeti dio 5.2). Everolimus Mylan tablete moraju se progutati cijele sa čašom vode. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate rapamicina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je učinak specifičan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku bolest pluća) učestalo se prijavljuje u bolesnika koji uzimaju Everolimus Mylan (vidjeti dio 4.8). Neki su slučajevi bili teški i rijetko doveli do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa mora se uzeti u obzir u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, pleuralni izljev, kašalj ili dispneja, te u kojih su odgovarajućim pretragama isključeni infekcija, novotvorine i drugi nemedicinski uzroci. Pri diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa potrebno je isključiti oportunističke infekcije kao što je pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) (vidjeti niže „Infekcije”). Bolesnike se mora savjetovati da odmah prijave nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih simptoma.

Bolesnici u kojih se razviju radiološke promjene koje govore u prilog neinfektivnog pneumonitisa, a koji imaju malo simptoma, ili uopće nemaju simptoma, mogu nastaviti liječenje lijekom Everolimus Mylan bez prilagodbe doze. Ako su simptomi umjereni (stupanj 2) ili teški (stupanj 3) možda će biti indicirana primjena kortikosteroida dok se klinički simptomi ne povuku.

U bolesnika koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida za liječenje neinfektivnog pneumonitisa može se razmotriti profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).

#### Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može povećati sklonost bolesnika bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim uzročnicima (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije, kao što je aspergiloza, kandidijaza ili PJP/PCP i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitisa B virusa, opisane su u bolesnika koji su uzimali everolimus. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovele su do sepse, zatajenja disanja ili jetre) i ponekad smrtonosne.

Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika za nastanak infekcije tijekom primjene lijeka Everolimus Mylan. Već postojeće infekcije potrebno je pravilno liječiti i potpuno izliječiti prije početka liječenja lijekom Everolimus Mylan. Za vrijeme uzimanja lijeka Everolimus Mylan potrebno je biti na oprezu zbog mogućnosti pojave simptoma i znakova infekcije; u slučaju potvrde dijagnoze infekcije, odmah je potrebno započeti odgovarajuće liječenje i razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene lijeka Everolimus Mylan.

Ako je postavljena dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, liječenje lijekom Everolimus Mylan potrebno je odmah i trajno prekinuti i u bolesnika provesti odgovarajuće antifungalno liječenje.

U bolesnika koji su primali everolimus prijavljeni su slučajevi pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP se može povezati s istodobnom primjenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Kada je potrebna istodobna primjena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva, potrebno je razmotriti profilaksu za PJP/PCP.

#### Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na anafilaksiju, dispneju, crvenilo, bol u prsima ili angioedem (tj. oticanje dišnih puteva ili jezika, s poremećajem disanja ili bez poremećaja disanja) zabilježene su pri primjeni everolimusa (vidjeti dio 4.3).

#### Istodobna primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, s ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5).

#### Stomatitis

Stomatitis, koji uključuje ulceracije u usnoj šupljini i oralni mukozitis, najčešće je zabilježena nuspojava u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.8). Stomatitis se većinom javlja unutar prvih 8 tjedana liječenja. Ispitivanje s jednom skupinom u postmenopausalnih bolesnica s rakom dojke liječenih everolimusom plus eksemestanom ukazalo je na to da bi bezalkoholna oralna otopina kortikosteroida, primijenjena kao otopina za ispiranje usta tijekom prvih 8 tjedana liječenja, mogla smanjiti incidenciju i težinu stomatitisa (vidjeti dio 5.1). Zbrinjavanje stomatitisa stoga može uključivati profilaktičku i/ili terapijsku primjenu topikalnih pripravaka, kao što je uporaba bezalkoholne oralne otopine kortikosteroida kao otopine za ispiranje usta. Međutim, proizvodi koji sadrže alkohol, vodikov peroksid, jod i derivate majčine dušice moraju se izbjegavati, jer mogu dovesti do pogoršanja stanja. Preporučuje se praćenje zbog moguće pojave gljivične infekcije te njezino liječenje, osobito u bolesnika koji se liječe steroidnim lijekovima. Antimikotici se ne smiju koristiti, osim ako je dijagnosticirana gljivična infekcija (vidjeti dio 4.5).

#### Slučajevi zatajenja bubrega

Slučajevi zatajenja bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), neki sa smrtnim ishodom, bili su prijavljeni u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti funkciju bubrega osobito u bolesnika koji imaju dodatne rizične čimbenike koji bi mogli dodatno oštetiti funkciju bubrega.

#### Laboratorijski testovi i praćenje

##### *Funkcija bubrega*

Prijavljen je porast kreatinina u serumu, obično umjeren, te proteinurija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz ureje u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogen), proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, prije početka liječenja lijekom Everolimusom Mylan i periodično nakon toga.

##### *Glukoza u krvi*

Prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Praćenje glukoze u serumu natašte preporučuje se prije početka terapije lijekom Everolimus Mylan i periodično nakon toga. Preporučuje se češće praćenje kada se Everolimus Mylan istodobno primjenjuje s drugim lijekovima koji mogu inducirati hiperglikemiju. Kada je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glukoze u krvi prije nego bolesnik počne uzimati Everolimus Mylan.

##### *Lipidi u krvi*

Prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Također se preporučuje praćenje kolesterola i triglicerida u krvi prije početka terapije lijekom Everolimus Mylan i periodično nakon toga, kao i liječenje odgovarajućom terapijom.

##### *Hematološki parametri*

Prijavljeno je sniženje vrijednosti hemoglobina, broja limfocita, neutrofila i trombocita (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike prije početka liječenja lijekom Everolimus Mylan i periodično nakon toga.

### Funkcionalni karcinoidni tumori

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima, Everolimus primijenjen zajedno s depo preparatom oktreotida bio je uspoređen s primjenom placeba i depo preparata oktreotida. U ispitivanju nije postignuta mjera primarnog ishoda za djelotvornost (preživljenje bez progresije bolesti [eng. progression-free-survival - PFS]), a interim analiza ukupnog preživljenja brojčano je govorila u prilog skupine koja je primala placebo i depo preparat oktreotida. Stoga, sigurnost primjene i djelotvornost everolimusa u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima nije utvrđena.

### Prognostički čimbenici kod neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

U bolesnika s nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima probavnog sustava ili pluća i dobrim početnim prognostičkim čimbenicima, npr. ileumom kao primarnim sijelom tumora i normalnim vrijednostima kromogranina A ili bez zahvaćenosti kostiju, potrebno je individualno procijeniti koristi i rizike prije početka liječenja lijekom Everolimus Mylan. Ograničeni dokaz PFS koristi je prijavljen u podskupini bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (vidjeti dio 5.1)

### Interakcije

Mora se izbjegavati istodobna primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje mnogih lijekova P-glikoproteinom (PgP). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena **umjerenog** inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP, potrebno je pomno pratiti kliničko stanje bolesnika. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze lijeka Everolimus Mylan prema predviđenom AUC-u (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje s **potentnim** inhibitorima CYP3A4 dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istodobno liječenje lijekom Everolimus Mylan i **potentnim** inhibitorima se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri uzimanju lijeka Everolimus Mylan u kombinaciji s oralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom zbog mogućih interakcija među lijekovima. Ako se Everolimus Mylan uzima s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin ili derivati ergot alkaloida), bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave opisane u informacijama o lijeku peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

### Oštećenje funkcije jetre

Izloženost everolimusu bila je povećana u bolesnika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijeka Everolimus Mylan preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), samo ako je moguća korist veća od rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trenutačno nema dostupnih podataka o kliničkoj sigurnosti ili djelotvornosti na temelju kojih bi se mogle donijeti preporuke o prilagođavanju doze za zbrinjavanje nuspojave u bolesnika s oštećenjem jetre.

### Cijepljenja

Tijekom liječenja lijekom Everolimus Mylan mora se izbjegavati primjena živih cjepiva (vidjeti dio 4.5).

### Komplikacije pri cijeljenju rane

Odgodeno cijeljenje rane je učinak povezan sa skupinom derivata rapamicina, uključujući everolimus. Potrebno je oprez pri primjeni lijeka Everolimus Mylan neposredno prije i poslije kirurškog zahvata.

### Komplikacije terapije zračenjem

Ozbiljne i teške radijacijske reakcije (poput radijacijskog ezofagitisa, radijacijskog pneumonitisa i radijacijske ozljede kože), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljene su kada se everolimus uzimao tijekom, ili kratko nakon terapije zračenjem. Oprez je stoga potreban zbog potenciranja radioterapijske toksičnosti u bolesnika koji uzimaju everolimus u kratkom vremenskom razmaku od terapije zračenjem.

Osim toga, prijavljen je i sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije (engl. radiation recall syndrome, RRS) u bolesnika koji uzimaju everolimus, a prethodno su primili terapiju zračenjem. U slučaju RRS-a, potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja everolimusom.

#### Pomoćne tvari

##### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Everolimus je supstrat za CYP3A4, te također supstrat i umjereni inhibitor PgP. Prema tome, apsorpcija i posljedična eliminacija everolimusa mogu biti pod utjecajem lijekova koji utječu na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i miješani inhibitor CYP2D6.

Poznate i teoretske interakcije s izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP-a navedene su niže u Tablici 2.

##### CYP3A4 i PgP inhibitori povisuju koncentraciju everolimusa

Tvari koje inhibiraju CYP3A4 ili PgP mogu povisiti koncentraciju everolimusa u krvi smanjenjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

##### CYP3A4 i PgP induktori snižavaju koncentraciju everolimusa

Tvari koje induciraju CYP3A4 ili PgP mogu sniziti koncentraciju everolimusa u krvi povećanjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

Tablica 2 Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

Djelatna tvar po interakciji	Interakcija – promjena u AUC/C <sub>max</sub> everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>Potentni inhibitori CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑ 15,3 puta (raspon 11,2 – 22,5) C <sub>max</sub> ↑ 4,1 puta (raspon 2,6 – 7,0)	Ne preporučuje se istodobno liječenje lijekom Everolimus Mylan i potentnim inhibitorima.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
<b>Telitromicin, klaritromicin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		

<b>Umjereni inhibitori CYP3A4/PgP</b>		
<b>Eritromicin</b>	AUC ↑ 4,4 puta (raspon 2,0 – 12,6) C <sub>max</sub> ↑ 2,0 puta (raspon 0,9 – 3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istodobno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagodbe doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Mylan na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 puta C <sub>max</sub> ↑ 2,2 puta	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑ 3,5 puta (raspon 2,2 – 6,3) C <sub>max</sub> ↑ 2,3 puta (raspon 1,3 – 3,8)	
<b>Oralni ciklosporin</b>	AUC ↑ 2,7 puta (raspon 1,5 – 4,7) C <sub>max</sub> ↑ 1,8 puta (raspon 1,3 – 2,6)	
<b>Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)</b>	AUC ↑ 2,5 puta C <sub>max</sub> ↑ 2,5 puta	
<b>Flukonazol</b>	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaron</b>	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
<b>Sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP</b>	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak značajno varira).	Kombinaciju je potrebno izbjegavati.
<b>Potentni i umjereni induktori CYP3A4</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓ 63% (raspon 0 – 80%) C <sub>max</sub> ↓ 58% (raspon 10 – 70%)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu potentnih induktora CYP3A4. Ako je u bolesnika potrebna istodobna primjena potentnog CYP3A4 induktora, mora se razmotriti povećanje doze lijeka Everolimus Mylan s 10 mg dnevno do najviše 20 mg
<b>Deksametazon</b>	Nije ispitano. Očekuje se smanjena izloženost.	
<b>Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin</b>	Nije ispitano. Očekuje se smanjena izloženost.	



<b>Efavirenz ili nevirapin</b>	Nije ispitano. Očekuje se smanjena izloženost.	dnevno s povišenjima od po 5 mg ili manje primijenjenima na 4. i 8. dan nakon početka primjene induktora. Predviđa se da će ta doza lijeka Everolimus Mylan prilagoditi AUC na raspon uočen bez induktora. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Ako se prekine liječenje induktorom, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije povratka doze lijeka Everolimus Mylan na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
<b>Gospina trava</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nije ispitano. Očekuje se jako smanjena izloženost.	Pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se koristiti tijekom liječenja everolimusom

#### Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi everolimus može promijeniti

Na temelju **in vitro** rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevne peroralne doze od 10 mg vjerojatno ne utječu na inhibiciju PgP-a, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i PgP-a u crijevima. Ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika pokazalo je da je istodobna primjena oralne doze midazolama, osjetljivog CYP3A4 supstrata, s everolimusom rezultirala 25%-tnim povećanjem  $C_{max}$  midazolama i 30%-tnim povećanjem  $AUC_{(0inf)}$  midazolama. Učinak je vjerojatno posljedica inhibicije CYP3A4 u crijevima izazvane everolimusom. Dakle, everolimus može utjecati na bioraspodivnost istodobno peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4. Međutim ne očekuje se klinički značajna promjena izloženosti sistemski primijenjenih CYP3A4 supstrata (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena everolimusa i depo preparata oktreotida povećala je  $C_{min}$  oktreotida s geometrijskim srednjim omjerom (everolimus/placebo) od 1,47. Ne može se utvrditi klinički značajan učinak na djelotvornost everolimusa u bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima.

Istodobna primjena everolimusa i eksemestana povećala je  $C_{min}$  i  $C_{2h}$  eksemestana za 45% odnosno 64%. Međutim, među dvjema skupinama bolesnica nije bilo razlika u usporedivim razinama estradiola u stanju dinamičke ravnoteže (4 tjedna). U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore koje su primale spomenutu kombinaciju nije uočen povećani broj štetnih događaja povezanih s eksemestanom. Nije vjerojatno da bi porast razina eksemestana imao učinka na djelotvornost ili sigurnost primjene.

#### Istodobna primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

#### Cijepljenja

Everolimus Mylan može utjecati na imunološki odgovor na cijepljenje, pa stoga cijepljenje može biti manje djelotvorno tijekom liječenja lijekom Everolimus Mylan. Tijekom liječenja lijekom Everolimus Mylan mora se izbjegavati primjena živih cjepiva (vidjeti dio 4.4). Primjeri živih cjepiva su: intranazalno cjepivo protiv gripe, ospice, zaušnjaci, rubeola, oralni polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), žuta groznica, vodene kozice i TY21a tifoidna cjepiva.

#### Liječenje zračenjem

U bolesnika koji primaju everolimus prijavljeno je potenciranje radioterapijske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja everolimusa i do 8 tjedana nakon završetka liječenja (npr. hormonski kontraceptivi koji ne sadrže estrogene namijenjeni za oralnu, injekcijsku ili implantacijsku primjenu, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna seksualna apstinencija, metode barijere, intrauterini uložak i/ili sterilizacija žene/muškarca). Bolesnicima muškoga spola ne treba zabraniti da pokušaju postati očevi.

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni everolimusa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3).

Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se primjena everolimusa u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se everolimus u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u štakora se everolimus i/ili njegovi metaboliti lako izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga žene koje uzimaju everolimus ne smiju dojitij tijekom liječenja te još 2 tjedna nakon posljednje doze.

##### Plodnost

Nije poznato izaziva li everolimus u liječenih muških i ženskih bolesnika neplodnost, no u bolesnica je uočena amenoreja (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti) i s njome povezana neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) i hormona koji stimulira folikule (FSH). Na temelju nekliničkih podataka, plodnost u muškaraca i žena može biti smanjena zbog liječenja everolimusom (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Everolimus Mylan malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako tijekom liječenja lijekom Everolimus Mylan osjete umor.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima od 2879 bolesnika liječenih everolimusom u jedanaest kliničkih ispitivanja, od kojih su pet bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, a šest su bila otvorena ispitivanja faze I i faze II, vezana uz odobrene indikacije.

Najčešće nuspojave (incidencija  $\geq 1/10$ ) iz objedinjenih sigurnosnih podataka su (prema padajućem redosljedju): stomatitis, osip, umor, proljev, infekcije, mučnina, smanjeni apetit, anemija, disgeuzija, pneumonitis, periferni edem, hiperglikemija, astenija, svrbež, gubitak tjelesne težine, hiperkolesterolemija, epistaksa, kašalj i glavobolja.

Najučestalije nuspojave stupnja 3 do 4 (incidencija  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) su bile stomatitis, anemija, hiperglikemija, infekcije, umor, proljev, pneumonitis, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, hemoragija, hipofosfatemija, osip, hipertenzija, pneumonija, povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST) i šećerna bolest. Stupnjevi nuspojava određeni su prema CTCAE Verziji 3.0 i 4.03.

### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 3 prikazana je kategorija učestalosti nuspojava prijavljenih u objedinjenoj analizi razmatranoj za sigurnosno praćenje. Navedene su nuspojave s najvećom učestalošću u ključnom ispitivanju. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često	Infekcije <sup>a, *</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često	Anemija
Često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija, limfedem
Manje često	Pancitopenija
Rijetko	Čista aplazija crvenih krvnih stanica
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često	Preosjetljivost
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često	Smanjeni apetit, hiperglikemija, hiperkolesterolemija
Često	Hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, hipokalijemija, dehidracija, hipokalcijemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	Nesanica
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Disgeuzija, glavobolja
Manje često	Ageuzija
<b>Poremećaji oka</b>	
Često	Edem očnog kapka
Manje često	Konjunktivitis
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često	Kongestivno zatajenje srca
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	Hemoragija <sup>b</sup> , hipertenzija
Manje često	Navale crvenila, duboka venska tromboza
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Vrlo često	Pneumonitis <sup>c</sup> , epistaksa, kašalj
Često	Dispneja
Manje često	Hemoptiza, plućna embolija
Rijetko	Sindrom akutnog respiratornog distresa
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	Stomatitis <sup>d</sup> , proljev, mučnina
Često	Povraćanje, suha usta, bolovi u abdomenu, upala sluznice, bol u ustima, dispepsija, disfagija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	Povišena aspartat aminotransferaza, povišena alanin aminotransferaza

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često	Osip, svrbež
Često	Suha koža, poremećaj noktiju, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklaza, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, ljuštenje kože, kožne lezije
Rijetko	Angioedem*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često	Artralgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često	Proteinurija*, povišenje kreatinina u krvi, zatajenje bubrega*
Manje često	Učestalo dnevno mokrenje, akutno zatajenje bubrega*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Često	Neppravilno menstrualno krvarenje <sup>e</sup>
Manje često	Amenoreja <sup>e*</sup>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	Umor, astenija, periferni edem
Često	Pireksija
Manje često	Ne-srčana bol u prsima, otežano cijeljenje rane
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često	Gubitak tjelesne težine
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacija</b>	
Nepoznato <sup>f</sup>	Sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije, potenciranje radijacijske reakcije
<p>* Vidjeti i pododjeljak „Opis odabranih nuspojava”</p> <p>a Uključuje sve reakcije unutar klasifikacije organskog sustava „infekcije i infestacije”, uključujući (često) pneumoniju, infekciju mokraćnog sustava; (manje često) bronhitis, herpes zoster, sepsu, apsces i izolirane slučajeve oportunističkih infekcija [npr. aspergiloza, kandidijaza, pneumonija koju uzrokuje Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) i hepatitis B (vidjeti također dio 4.4.)] i (rijetko) virusni miokarditis</p> <p>b Uključuje različite događaje krvarenja iz različitih mjesta koji nisu pojedinačno navedeni</p> <p>c Uključuje (vrlo često) pneumonitis, (često) intersticijsku plućnu bolest, infiltraciju pluća i (rijetko) plućno alveolarno krvarenje, plućnu toksičnost i alveolitis</p> <p>d Uključuje (vrlo često) stomatitis, (često) aftozni stomatitis, ulceraciju usne šupljine i jezika i (manje često) glosodiniju i glositis</p> <p>e Učestalost temeljena na broju žena od 10 do 55 godina u objedinjenim podacima</p> <p>f Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka na tržište</p>	

#### Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima i spontanijama prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s ozbiljnim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući smrtni ishod. Reaktivacija infekcije je očekivani događaj tijekom razdoblja imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima i spontanijama prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s događajima zatajenja bubrega (uključujući smrtni ishod) i proteinurije. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanijama prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima amenoreje (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti).

U kliničkim ispitivanjima i spontanijama prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima PJP/PCP, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je angioedem uz istodobnu primjenu ili bez istodobne primjene s ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4).

#### Stariji bolesnici

U objedinjenim sigurnosnim podacima, 37% bolesnika liječenih everolimusom imalo je  $\geq 65$  godina. Broj bolesnika s nuspojavama zbog kojih je došlo do prekida primjene lijeka bio je viši u bolesnika  $\geq 65$  godina (20% u odnosu na 13%). Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bile su pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest), stomatitis, umor i dispneja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Prijavljeno iskustvo s predoziranje u ljudi je vrlo ograničeno. Jednokratne doze do 70 mg su davane uz prihvatljivu akutnu podnošljivost u odrasloj populaciji. U svim slučajevima predoziranja potrebno je provoditi opće potporne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK  
oznaka: L01EG02

#### Mehanizam djelovanja

Everolimus je selektivni mTOR (engl. mammalian target of rapamycin) inhibitor. mTOR je serin-treonin kinaza od ključne važnosti, čija je aktivnost povećana u raznih karcinoma u ljudi. Everolimus se veže na unutarstanični protein FKBP-12, pri čemu stvara kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Inhibicija mTORC1 signalnog puta interferira s translacijom i sintezom proteina tako da smanjuje aktivnost S6 ribosomske protein kinaze (S6K1) i proteina koji veže eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1; engl. 4E-binding protein) koje reguliraju proteine uključene u stanični ciklus, angiogenezu i glikolizu. Smatra se da S6K1 fosforilira aktivacijsku funkcionalnu domenu 1 estrogenskog receptora, koja je odgovorna za aktivaciju receptora neovisnu o ligandu. Everolimus snižava razine vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) koji potencira procese tumorske angiogeneze. Everolimus je potentni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasta i glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama te je *in vitro* i *in vivo* dokazano da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore*

BOLERO-2 (CRAD001Y2301 ispitivanje), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III everolimusa i eksemestana u odnosu na placebo i eksemestan, provedeno je u postmenopausalnih žena s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu, u kojih je došlo do recidiva ili progresije bolesti nakon prethodnog liječenja letrozolom ili anastrozolom. Dodatna randomizacija provedena je s obzirom na dokumentiranu osjetljivost na prethodno hormonsko liječenje i prisutnosti visceralnih metastaza. Osjetljivost na prethodno hormonsko liječenje bila je definirana ili kao (1) dokumentirana klinička dobit (potpuni odgovor, djelomičan odgovor, stabilna bolest  $\geq 24$  tjedna) od najmanje jedne linije hormonskog liječenja u uznapredovaloj bolesti, ili kao (2) najmanje 24 mjeseca adjuvantnog hormonskog liječenja prije recidiva bolesti.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema RECIST kriterijima (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), na temelju ocjene ispitivača (lokalna radiologija). Suportivne analize preživljenja bez progresije bolesti temeljile su se na neovisnoj centralnoj radiološkoj procjeni.

Sekundarni ishod ispitivanja uključivao je ukupno preživljenje, objektivnu stopu odgovora, stopu kliničke dobiti, sigurnost primjene, promjenu u kvaliteti života i vrijeme do pogoršanja općeg stanja prema ECOG-u.

Ukupno 724 bolesnice bile su randomizirane u omjeru 2:1 ili u skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=485) ili u skupinu koja je primala kombinaciju placeba i eksemestana (25 mg dnevno) (n=239). U trenutku konačne analize ukupnog preživljenja, medijan trajanja liječenja everolimusom bio je 24,0 tjedana (raspon 1,0-199,1 tjedana). Medijan trajanja liječenja eksemestanom bio je dulji u skupini koja je primala everolimus i eksemestan i iznosio je 29,5 tjedana (1,0-199,1) u usporedbi s 14,1 tjedan (1,0-156,0) u skupini koja je primala placebo i eksemestan.

Rezultati djelotvornosti za primarni ishod ispitivanja dobiveni su konačnom analizom preživljenja bez progresije bolesti (vidjeti Tablicu 4 i **Sliku 1**). Bolesnice u skupini koja je primala placebo i eksemestan nisu prošle na everolimus u trenutku progresije bolesti.

**Tablica 4 BOLERO-2 rezultati djelotvornosti**

<b>Analiza</b>	<b>Everolimus<sup>a</sup> n=485</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n=239</b>	<b>Omjer hazarda</b>	<b>p vrijednost</b>
<b>Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)</b>				
Radiološka procjena od strane ispitivača	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Neovisna radiološka procjena	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
<b>Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)</b>				
Medijan ukupnog preživljenja	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Najbolji ukupan odgovor (%) (95% CI)</b>				
Objektivna stopa odgovora <sup>b</sup>	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/p <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Stopa kliničke koristi <sup>c</sup>	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/p <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Plus eksemestan

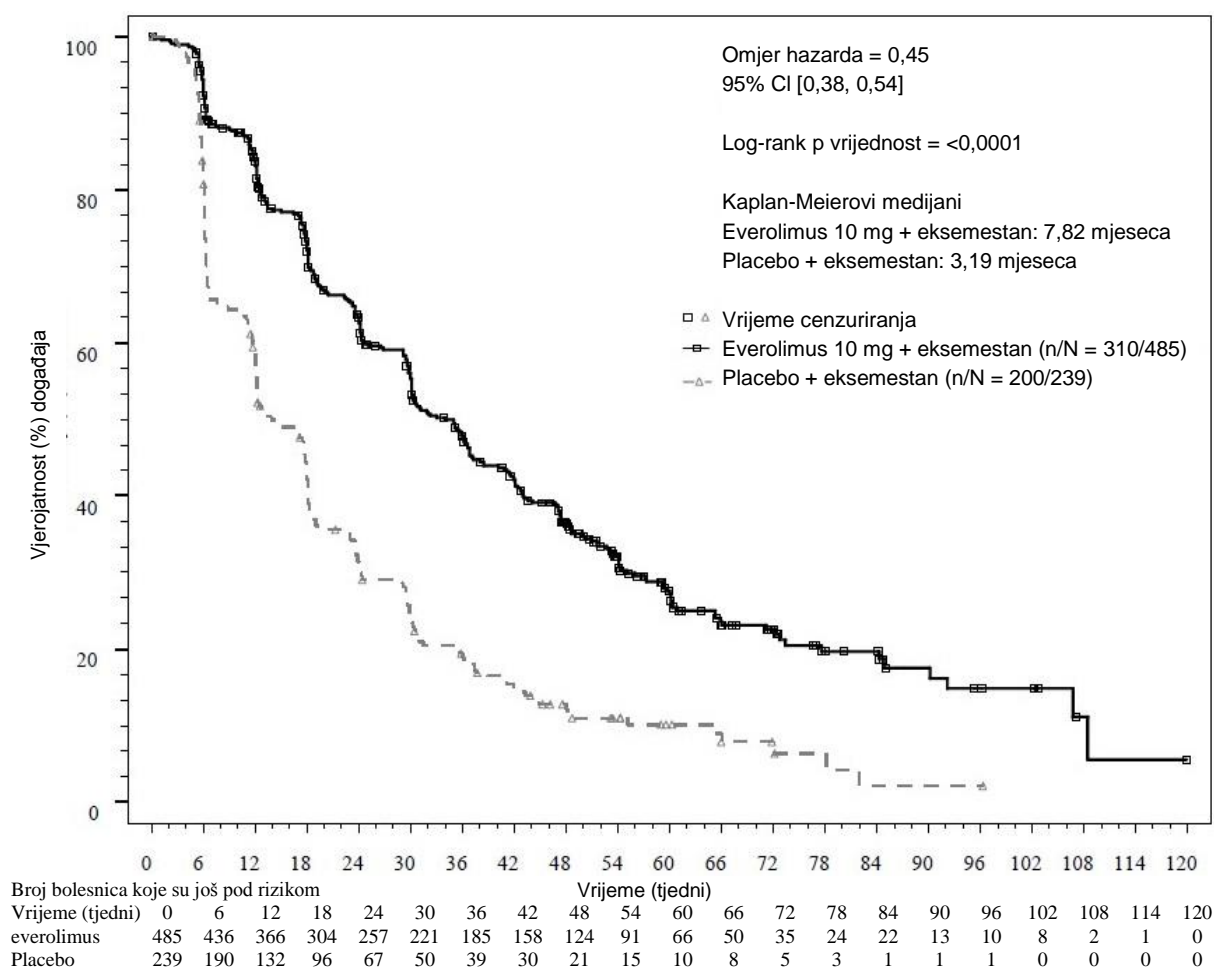
<sup>b</sup> Objektivna stopa odgovora = udio bolesnica s potpunim ili djelomičnim odgovorom

<sup>c</sup> Stopa kliničke dobiti = udio bolesnica s potpunim ili djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolešću  $\geq 24$  tjedna

<sup>d</sup> Nije primjenjivo

<sup>e</sup> p vrijednost preuzeta je iz egzaktnoga Cochran-Mantel-Haenszelovog testa primjenom stratificirane verzije Cochran-Armitageovog permutacijskog testa.

**Slika 1 BOLERO-2 Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)**



Procjenu učinka liječenja na preživljenje bez progresije bolesti podupiru i rezultati analize preživljenja bez progresije bolesti u planiranim podskupinama prema ocjeni ispitivača. U svim analiziranim podskupinama (dob, osjetljivost na ranije hormonsko liječenje, broj zahvaćenih organa, status samo koštanih lezija na početku liječenja i prisutnost visceralnih metastaza te u svim velikim demografskim i prognostičkim podskupinama) uočen je pozitivan učinak liječenja kombinacijom everolimusa i eksemestana s procijenjenim omjerom hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) u usporedbi s kombinacijom placeba i eksemestana u rasponu od 0,25 do 0,60.

Nije bilo razlike između dvije skupine s obzirom na vrijeme do  $\geq 5\%$  pogoršanja rezultata ukupne i funkcionalne sposobnosti bolesnica prema ljestvici QLQ-C30.

BOLERO-6 (CRAD001Y2201 ispitivanje), s tri skupine, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II everolimusa u kombinaciji s eksemestanom u odnosu na sam everolimus te u odnosu na kapecitabin u liječenju postmenopausalnih žena s lokalno uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu, nakon recidiva ili progresije bolesti do kojih je došlo nakon prethodnog uzimanja letrozola ili anastrozola.

Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti HR preživljenja bez progresije bolesti (PFS-a) za everolimus i eksemestan u odnosu na sam everolimus. Ključni sekundarni cilj bio je procijeniti HR PFS-a za everolimus i eksemestan u odnosu na kapecitabin.

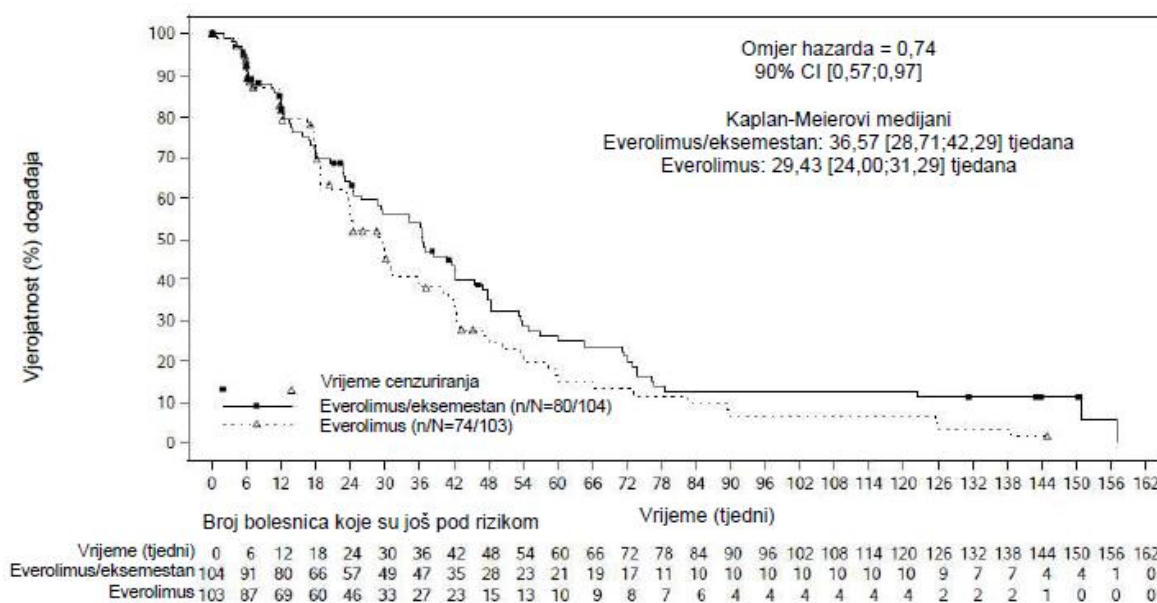
Drugi sekundarni ciljevi uključivali su procjenu ukupnog preživljenja, stopu objektivnog odgovora, stopu kliničke dobiti, sigurnosti primjene, vremena do pogoršanja općeg stanja prema ECOG-u,

vremena do pogoršanja kvalitete života i zadovoljstva liječenjem. Nisu planirane formalne statističke usporedbe.

Ukupno je 309 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1:1 ili u skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=104), ili u skupinu koja je primala samo everolimus (10 mg dnevno) (n=103) ili u skupinu koja je primala kapecitabin (doza od 1250 mg/m<sup>2</sup> dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega je uslijedio tjedan odmora, trodnevni ciklus) (n=102). U trenutku datuma zaključavanja podataka, medijan trajanja liječenja everolimusom i eksemestanom bio je 27,5 tjedana (raspon 2,0-165,7), 20 tjedana u skupini koja je primala everolimus (1,3-145,0) i 26,7 tjedana u skupini koja je primala kapecitabin (1,4-177,1).

Rezultat konačne analize preživljenja bez progresije bolesti s 154 zabilježenih PFS događaja temeljeno na procjeni lokalnog ispitivača pokazao je procjenu omjera hazarda od 0,74 (90% CI: 0,57, 0,97) u prilog skupine koja je primala everolimus i eksemestan, u odnosu na skupinu koja je primala everolimus. Medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 8,4 mjeseci (90% CI: 6,6, 9,7), odnosno 6,8 mjeseci (90% CI: 5,5, 7,2).

**Slika 2 BOLERO-6 Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)**



Za ključnu mjeru sekundarnog ishoda preživljenja bez progresije bolesti procijenjeni omjer hazarda bio je 1,26 (90% CI: 0,96, 1,66) u prilog skupine koja je primala kapecitabin u odnosu na skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana na temelju ukupno 148 zabilježenih PFS događaja.

Rezultati mjere sekundarnog ishoda ukupnog preživljenja nisu bili u skladu s mjerom primarnog ishoda preživljenja bez progresije bolesti, s tim da su opaženi rezultati bili u prilog skupini koja je primala samo everolimus. Procijenjeni HR usporedbe ukupnog preživljenja skupine koja je primala samo everolimus u odnosu na skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana bio je 1,27 (90% CI: 0,95, 1,70). Procijenjeni HR usporedbe ukupnog preživljenja skupine koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana u odnosu na skupinu koja je primala kapecitabin bio je 1,33 (90% CI: 0,99, 1,79).

*Uznapredovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači (pNET)*

RADIANT-3 (ispitivanje CRAD001C2324), multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III, u kojem je uspoređivana kombinacija everolimusa i najboljeg potpornog liječenja s kombinacijom placeba i najboljeg potpornog liječenja u bolesnika s uznapredovalim pNET-om,



pokazalo je statistički značajnu kliničku korist za everolimus u odnosu na placebo, s 2,4 puta duljim medijanom preživljenja bez progresije bolesti (11,04 mjeseca naspram 4,6 mjeseci), (omjer hazarda 0,35; 95% CI: 0,27; 0,45;  $p < 0,0001$ ) (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 3).

Ispitivanje RADIANT-3 uključivalo je bolesnike s dobro i umjereno diferenciranim uznapredovalim pNET-om čija je bolest napredovala tijekom prethodnih 12 mjeseci. Liječenje analogima somatostatina bilo je dopušteno kao dio najboljeg potpornog liječenja.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti ocijenjeno prema RECIST kriterijima. Nakon zabilježene radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti terapiju koju su primali bolesnici. Oni koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo mogli su nakon toga primati everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Sekundarni ishod ispitivanja uključivao je sigurnost primjene, objektivnu stopu odgovora, trajanje odgovora i ukupno preživljenje.

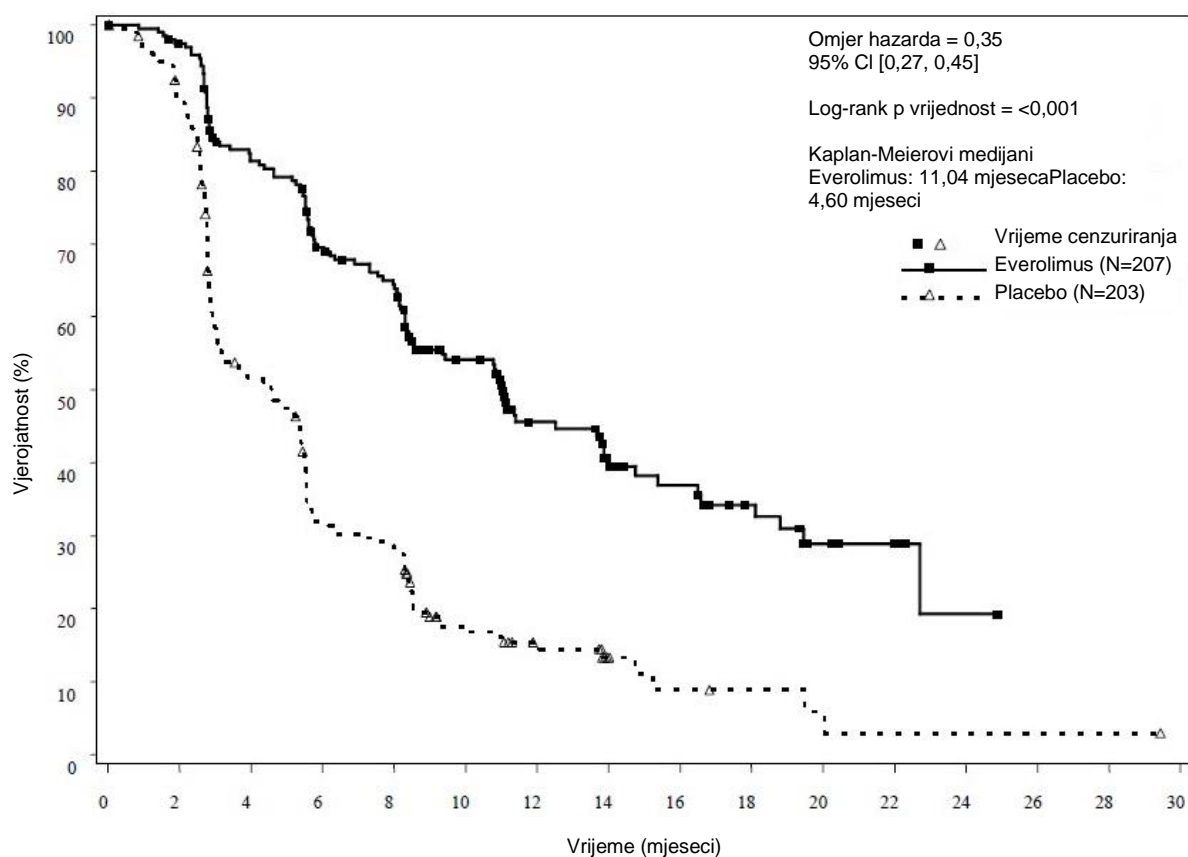
Ukupno je bilo randomizirano 410 bolesnika u odnosu 1:1 u skupinu koja je primala everolimus 10 mg/dan ( $n=207$ ) ili u skupinu koja je primala placebo ( $n=203$ ). Skupine su bile dobro uravnotežene prema demografskim karakteristikama (medijan dobi od 58 godina, 55% muški, 78,5% bijelci). Pedesetosam posto bolesnika u obje skupine prethodno je primalo sistemsko liječenje. Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 37,8 tjedana (raspon 1,1 – 129,9 tjedana) za bolesnike koji su primali everolimus i 16,1 tjedan (raspon 0,4 – 147,0 tjedana) za one koji su primali placebo.

Nakon progresije bolesti ili nakon otkrivanja terapije koju su primali bolesnici, 172 od 203 bolesnika (84,7%) inicijalno randomiziranih na placebo prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja. Medijan trajanja otvorenog dijela liječenja bio je 47,7 tjedana za sve bolesnike; 67,1 tjedan u 53 bolesnika randomiziranih na everolimus koji su prešli na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja i 44,1 tjedan u 172 bolesnika randomiziranih na placebo koji su prešli na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

**Tablica 5 RADIANT-3 – Rezultati djelotvornosti**

Populacija	Everolimus n=207	Placebo n=203	Omjer hazarda (95 % CI)	p vrijednost
<b>Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)</b>				
Radiološka procjena od strane ispitivača	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Neovisna radiološka procjena	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
<b>Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)</b>				
Medijan ukupnog preživljenja	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Slika 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)**



Broj bolesnika koje su još pod rizikom	Vrijeme (mjeseci)															
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

*Uznappedovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima*  
 RADIANT-4 (ispitivanje CRAD001T2302), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III, u kojem je uspoređivana kombinacija everolimusa i najboljeg potpornog liječenja (NPL) s kombinacijom placeba i NPL-a, provedeno je u bolesnika s uznapredovalim, dobro diferenciranim (gradus 1 ili gradus 2) nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima bez karcinoidnog sindroma u anamnezi ili aktivnih simptoma povezanih s karcinoidnim sindromom.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije (PFS) ocijenjeno prema RECIST (od engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterijima, na temelju neovisne radiološke ocjene. Suportivna analiza PFS-a temeljila se na procjeni lokalnog ispitivača. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljenje, ukupnu stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, sigurnost, promjenu u kvaliteti života (FACT-G) i vrijeme do pogoršanja funkcionalnog stanja prema SZO-u (FS SZO).

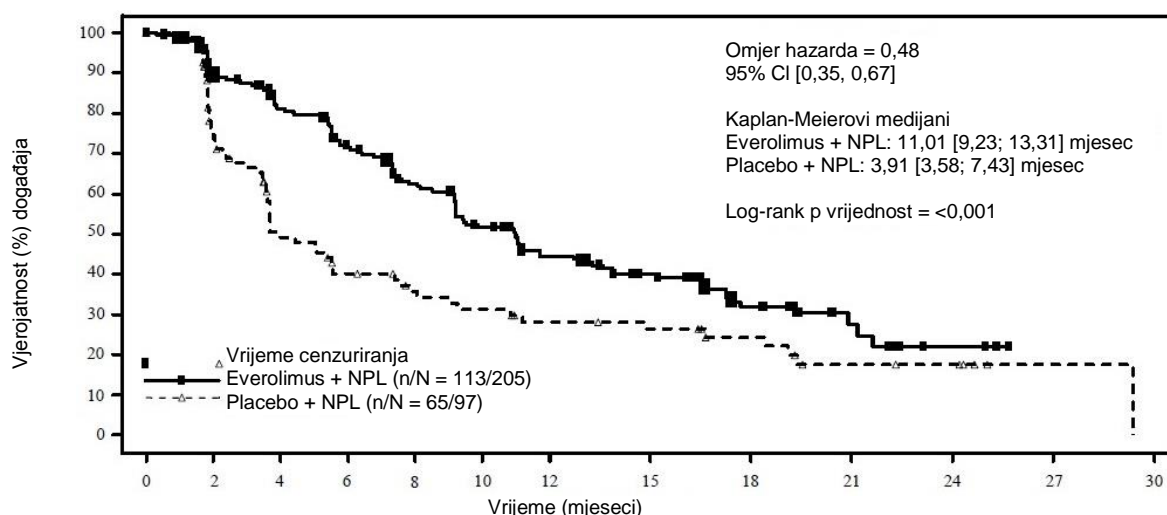
Ukupno je 302 bolesnika bilo randomizirano u odnosu 2:1 u skupinu koja je primala everolimus (10 mg na dan) (n=205) ili placebo (n=97). Demografski podaci i karakteristike bolesti bili su općenito uravnoteženi (medijan dobi od 63 godine [raspon 22 do 86], 76% bijelci, prijašnja upotreba analoga somatostatina [SSA]). Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 40,4 tjedna za bolesnike koji su primali everolimus i 19,6 tjedana za one koji su primali placebo. Nakon primarne analize PFS-a, 6 bolesnika iz placebo skupine prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja. Bolesnici u placebo skupini nisu prešli na everolimus u vrijeme progresije.

Rezultati djelotvornosti za PFS (neovisnom radiološkom procjenom) kao mjeru primarnog ishoda dobiveni su iz završne analize PFS-a (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 4). Rezultati djelotvornosti za PFS (radiološka procjena od strane ispitivača) dobiveni su iz završne analize OS-a (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6 RADIANT 4 – Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti**

Populacija	Everolimus n=205	Placebo n=97	Omjer hazarda (95 % CI)	p vrijednost <sup>a</sup>
<b>Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)</b>				
Neovisna radiološka procjena	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
Radiološka procjena od strane ispitivača	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001
<sup>a</sup> Jednostrana p vrijednost iz stratificiranog log-rank testa				

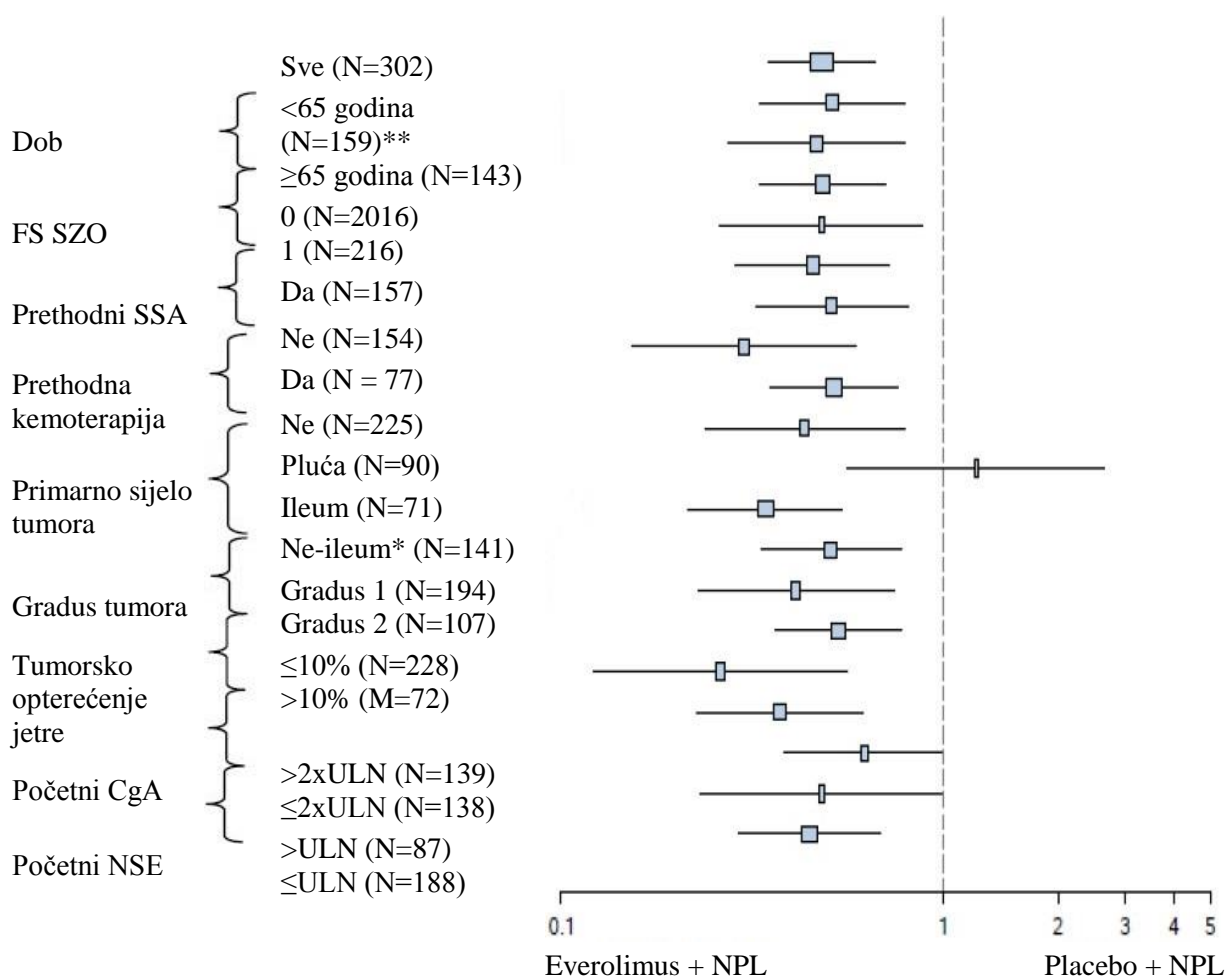
**Slika 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (neovisna radiološka procjena)**



Broj bolesnika koje su još pod rizikom													
Vrijeme (mjeseci)	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

U suportivnim analizama uočen je pozitivan učinak liječenja u svim podskupinama uz iznimku podskupine bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (ileum: omjer hazarda=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; ne-ileum: omjer hazarda=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; pluća: omjer hazarda=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79]) (vidjeti **Sliku 5**).

**Slika 5 RADIANT-4 – Rezultati za preživljenje bez progresije prema unaprijed određenim podskupinama bolesnika (neovisna radiološka procjena)**



U prilog

\*Ne-ileum: želudac, debelo crijevo, rektum, crvuljak, slijepo crijevo, dvanaesnik, jejunum, karcinom nepoznatog primarnog sijela i sijela u drugim dijelovima probavnog sustava

GGN: Gornja granica normale

CgA: Kromogranin A

NSE: Neuron specifična enolaza

Omjer hazarda (95% CI) iz stratificiranog Coxovog modela.

Završna analiza ukupnog preživljenja (OS) nije pokazala statistički značajnu razliku između onih bolesnika koji su primali Everolimus Mylan ili placebo tijekom slijepog dijela ispitivanja (HR=0,90 [95% CI: 0,66 do 1,22]).

Nije opažena razlika u vremenu do definitivnog pogoršanja funkcionalnog stanja prema SZO-u (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61]) i vremena do definitivnog pogoršanja kvalitete života (ukupni rezultat na FACT-G-u HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]) između dviju skupina.

#### Uznapredovali karcinom bubrežnih stanica

RECORD-1 (ispitivanje CRAD001C2240), je bilo internacionalno, multicentrično, randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je uspoređivan everolimus u dozi od 10 mg/dan i placebo, oba uz najbolje potporno liječenje, i koje je provedeno u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon liječenja VEGFR-TK inhibitorom (inhibitorom tirozin kinaze receptora čimbenika rasta vaskularnog endotela; sunitinib, sorafenib, ili i sunitinib i sorafenib). Prethodno liječenje bevacizumabom i interferonom-α također je bilo dopušteno. Bolesnici su bili stratificirani prema prognostičkoj ljestvici Centra za liječenje karcinoma Memorial Sloan-Kettering (MSKCC skupina s povoljnim, srednjim i niskim rizikom) i

prethodnom citostatskom liječenju (na skupinu s prethodnom primjenom jednog ili dva VEGFR-TK inhibitora).

Primarni ishod ispitivanja je bilo preživljenje bez progresije bolesti, prema RECIST kriterijima, procijenjeno kroz slijepu neovisnu centralnu procjenu. Sekundarni ishod ispitivanja uključivao je sigurnost primjene, objektivnu stopu tumorskog odgovora, ukupno preživljenje, simptome povezane s bolešću i kvalitetu života. Nakon dokumentirane radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti terapiju koju su primali bolesnici: oni koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo mogli su nakon toga primiti everolimus 10 mg/dan u otvorenom dijelu ispitivanja. Nezavisno povjerenstvo koje prikuplja podatke je preporučilo prekid ovog ispitivanja u vrijeme kada je napravljena druga interim analiza, jer je primarni ishod bio postignut.

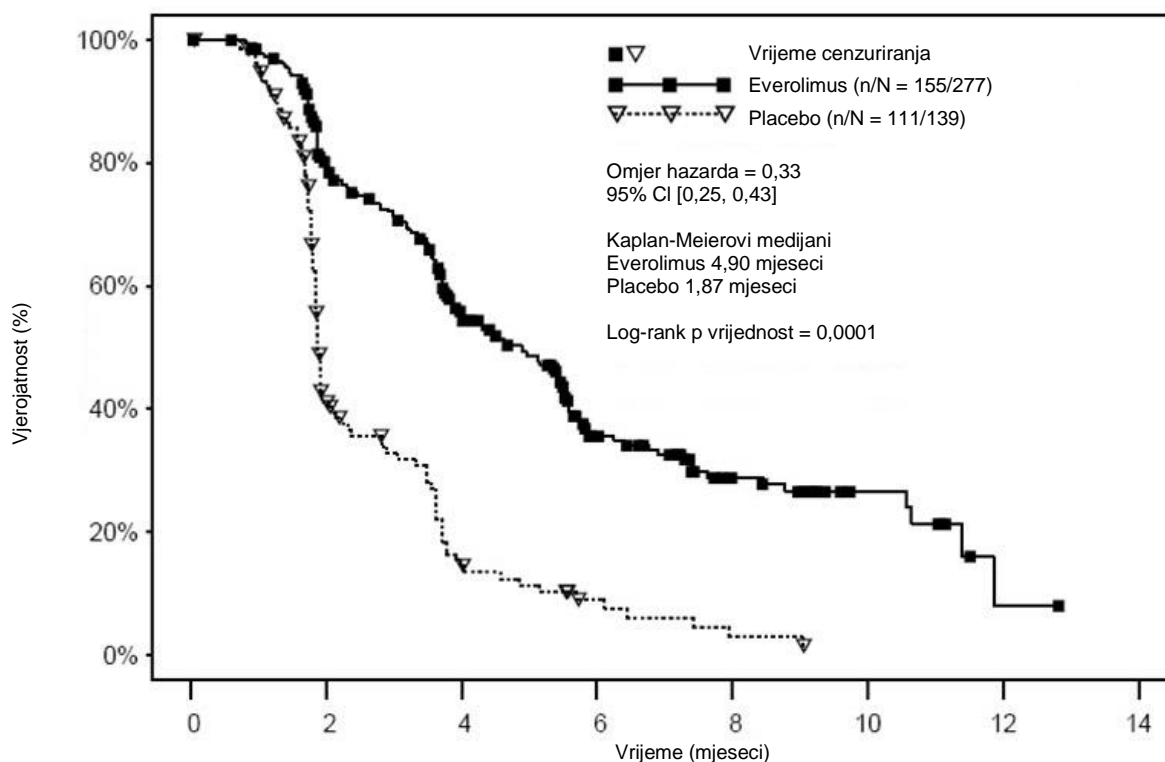
Ukupno je bilo randomizirano 416 bolesnika u odnosu 2:1 u skupinu koja je primala everolimus (n=277) ili u skupinu koja je primala placebo (n=139). Skupine su bile dobro uravnotežene prema demografskim karakteristikama (zajednički medijan dobi [61 godina; raspon 27 – 85], 78% muškaraca, 88% bijelaca, broj prethodnih liječenja VEGFR-TK inhibitorom [1 – 74%, 2 – 26%]). Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 141 dan (raspon 19 – 451 dan) za bolesnike koji su primali everolimus i 60 dana (raspon 21 – 295 dana) za one koji su primali placebo.

Everolimus je bio bolji od placeba s obzirom na primarni ishod preživljenja bez progresije bolesti, uz statistički značajno sniženje rizika za progresiju ili smrt od 67% (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 4).

**Tablica 7 RECORD1 – Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti**

Populacija	n	everolimus n=277	Placebo n=139	Omjer hazarda (95% interval pouzdanosti[CI])	p vrijednost
		<b>Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)</b>			
<b>Primarna analiza</b>					
Svi (slijepa neovisna centralna procjena)	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>Suportivna analiza/analiza osjetljivosti</b>					
Svi (lokalna procjena od strane ispitivača)	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>MSKCC prognostička ljestvica (slijepa neovisna centralna procjena)</i>					
Povoljan rizik	120	5,8 (4,0 – 7,4)	1,9 (1,9 – 2,8)	0,31 (0,19 – 0,50)	<0,0001
Srednji rizik	235	4,5 (3,8 – 5,5)	1,8 (1,8 – 1,9)	0,32 (0,22 – 0,44)	<0,0001
Nizak rizik	61	3,6 (1,9 – 4,6)	1,8 (1,8 – 3,6)	0,44 (0,22 – 0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratificirano log-rank testom					

**Slika 6 RECORD-1 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (neovisna centralna procjena)**



Broj bolesnika koje su još pod rizikom								
Vrijeme (mjeseci)	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

Šestomjesečne stope preživljenja bez progresije bolesti bile su 36% za terapiju everolimusom u usporedbi s 9% za placebo.

Potvrđeni objektivni tumorski odgovori zabilježeni su u 5 bolesnika (2%) koji su primili everolimus, dok u bolesnika koji su primili placebo nije zabilježen niti jedan. Zbog toga se prednost u preživljenju bez progresije bolesti prvenstveno odnosi na populaciju u kojoj je bolest postala stabilna (što predstavlja 67% bolesnika u skupini liječenoj everolimusom).

Nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na liječenje u ukupnom preživljenju (omjer hazarda 0,87; interval pouzdanosti: 0,65 – 1,17; p=0,177). Prelazak na otvoreno liječenje everolimusom nakon progresije bolesti za bolesnike koji su prethodno primali placebo onemogućilo je otkrivanje bilo kakve razlike vezane uz liječenje u ukupnom preživljenju.

#### Ostala ispitivanja

Stomatitis je najčešće prijavljena nuspojava u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U ispitivanju s jednom skupinom ispitanika, provedenom nakon stavljanja lijeka u promet u postmenopausalnih žena s uznapredovalim rakom dojke (N=92), topikalno liječenje bezalkoholnom oralnom otopinom deksametazona 0,5 mg/5 ml primijenjeno je kao otopina za ispiranje usta (4 puta dnevno tijekom prvih 8 tjedana liječenja) bolesnicama u vrijeme započinjanja liječenja everolimusom (10 mg/dan) uz eksemestan (25 mg/dan), radi smanjenja incidencije i težine stomatitisa. Incidencija stomatitisa stupnja  $\geq 2$  u 8. tjednu bila je 2,4% (n=2/85 ocjenjivih bolesnika), što je bilo manje nego kod povijesnih podataka. Incidencija stomatitisa stupnja 1 bila je 18,8% (n=16/85), a nije bio prijavljen nijedan slučaj stomatitisa stupnja 3 ili 4. Ukupni sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je u skladu s profilom everolimusa za onkološke bolesnike i bolesnike s kompleksom tuberozne skleroze (KTS), uz iznimku blago povećane učestalosti oralne kandidijaze koja je bila zabilježena u 2,2% (n=2/92) bolesnika.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži everolimus u svim podskupinama pedijatrijske populacije za neuroendokrine tumore s primarnim sijelom u gušterači, torakalne neuroendokrine tumore i za karcinom bubrežnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) everolimusa dosežu se u medijanu vremena od jednog sata nakon primjene dnevne doze od 5 i 10 mg everolimusa, uzete natašte ili uz lagani bezmasni obrok. U rasponu doza od 5 do 10 mg,  $C_{max}$  je razmjeran primijenjenoj dozi. Everolimus je supstrat i umjereni inhibitor PgP-a.

#### *Učinak hrane*

U zdravih ispitanika obroci s visokim sadržajem masti smanjili su sistemsku izloženost everolimusu u dozi od 10 mg (mjerenu putem AUC-a) za 22%, a vršnu koncentraciju ( $C_{max}$ ) u plazmi za 54%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 32%, a  $C_{max}$  za 42%. No nakon apsorpcije lijeka hrana nije imala nikakvoga vidljivoga učinka na profil koncentracije lijeka u plazmi.

### Distribucija

Omjer koncentracija everolimusa u krvi i plazmi, koji je u rasponu doza od 5 do 5000 ng/ml ovisan o dozi, iznosi 17% do 73%. U bolesnika oboljelih od raka liječenih everolimusom u dozi od 10 mg/dan, približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi bilo je ograničeno na plazmu. I u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, postotak vezanja everolimusa za proteine plazme iznosi 74%. U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima  $V_d$  je u prividnom središnjem odjeljku iznosio 191 l, a u prividnom perifernom odjeljku 517 l.

### Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP-a. Nakon peroralne primjene lijeka, glavnu cirkulirajuću komponentu u krvi ljudi predstavlja everolimus. U ljudskoj je krvi nađeno 6 glavnih metabolita everolimusa, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste stereokonfiguracije, te fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti nađeni su i u životinjskih vrsta korištenih u ispitivanjima toksičnosti, a pokazali su se približno 100 puta manje aktivnima od samoga everolimusa. Stoga se smatra da je veći dio ukupne farmakološke aktivnosti lijeka pripisiv everolimusu.

### Eliminacija

Nakon primjene dnevne doze od 10 mg, u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima srednja vrijednost oralnog klirensa (CL/F) everolimusa iznosila je 24,5 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije everolimusa iznosi približno 30 sati.

U bolesnika oboljelih od raka nisu provedena posebna ispitivanja eliminacije, no postoje podaci iz ispitivanja provedenih na transplantiranim bolesnicima. Nakon primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog everolimusa i ciklosporina, 80% radioaktivnosti izmjereno je u stolici, a 5% je bilo izlučeno u mokraći. Ni u mokraći ni u stolici nije nađena ishodišna tvar.

### Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Nakon primjene everolimusa u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima  $AUC_{0-\tau}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je razmjeran dozi u rasponu dnevnih doza od 5 do 10 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar dva tjedna. U rasponu doza od 5 do 10 mg,  $C_{max}$  je razmjeran dozi.  $t_{max}$  se postiže 1 do 2 sata nakon primjene. Između  $AUC_{0-\tau}$  i najniže koncentracije lijeka u plazmi, zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže neposredno prije primjene, ustanovljena je značajna korelacija.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Sigurnost primjene, podnošljivost i farmakokinetika everolimusa ocjenjivane su u dva ispitivanja jednokratne peroralne doze tableta everolimusa provedena u 8 odnosno 34 ispitanika s oštećenom funkcijom jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosječni AUC everolimusa u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) bio je dvostruko veći od AUC-a uočenoga u 8 ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju provedenom u 34 ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u usporedbi s normalnim ispitanicima, došlo je do povećanja od 1,6, 3,3 odnosno 3,6 puta u izloženosti (tj.  $AUC_{0-\infty}$ ) u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B), odnosno teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre.

Simulacije farmakokinetike višestrukih doza podupiru preporuke o doziranju u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre na temelju njihovog Child-Pugh statusa.

Na temelju rezultata ovih dvaju ispitivanja, za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U analizi populacijske farmakokinetike u 170 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima nije zabilježen značajan utjecaj klirensa kreatinina (25 – 178 ml/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje bubrega nakon presađivanja (raspon klirensa kreatinina 11 – 107 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku everolimusa u bolesnika s presatkom.

#### *Stariji bolesnici*

Procjena populacijske farmakokinetike u bolesnika oboljelih od raka nije pokazala značajan utjecaj dobi (27 – 85 godina) na oralni klirens everolimusa.

#### *Etnička pripadnost*

Oralni klirens (CL/F) je sličan u Japanaca i bijelaca oboljelih od raka, uz sličnu funkciju jetre. CL/F je u prosjeku 20% viši u crnaca s presatkom, na temelju analize populacijske farmakokinetike.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički profil sigurnosti everolimusa bio je ispitivan u miševa, štakora, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Najčešći ciljni organi su bili muški i ženski reproduktivni sustavi (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimusu i atrofija uterusa) u nekoliko vrsta; pluća (povećani broj alveolarnih makrofaga) u štakora i miševa; gušterača (degranulacija i vakuolizacija egzokrinih stanica u majmuna odnosno u patuljastih svinja te degeneracija stanica otočića u majmuna) te oči samo u štakora (zamućenje prednje linije leće). Manje promjene bubrega zabilježene su u štakora (egzacerbacija lipofuscina vezanog uz dob u epitelu tubula, povećanje hidronefroze) i miševa (egzacerbacija postojećih lezija). Nije bilo znakova bubrežne toksičnosti u majmuna ili patuljastih svinja.

Čini se da everolimus spontano dovodi do egzacerbacije postojećih bolesti (kronični miokarditis u štakora, infekcije plazme i srca coxsackie-virusom u majmuna, infestacija kokcidijom probavnog sustava u patuljastih svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ovi nalazi su općenito zabilježeni pri razinama systemske izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad nje, uz izuzetak nalaza u štakora koji se pojavio ispod razine terapijske izloženosti zbog visoke distribucije u tkivima.

U ispitivanjima učinaka lijeka na plodnost mužjaka štakora, morfologija testisa bila je promijenjena pri primjeni doza od 0,5 mg/kg i višim, a do smanjenja motiliteta spermija, broja glavica spermija i razine testosterona u plazmi došlo je pri primjeni doze od 5 mg/kg što je uzrokovalo smanjenje plodnosti mužjaka. Nađeni su dokazi da su opisane promjene reverzibilne.

U ispitivanjima reprodukcije provedenim na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost ženki.

Međutim, peroralne doze everolimusa u ženki štakora pri dozi od  $\geq 0,1$  mg/kg (otprilike 4%  $AUC_{0-24h}$  u



bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) rezultirale su povećanjem u gubitku ploda prije implantacije.

Everolimus je prošao placentarnu barijeru i bio je toksičan za plod. U štakora izloženih sistemskim dozama nižim od terapijskih, everolimus se pokazao embrio/fetotoksičnim. Ovo se očitovalo smrtnošću i smanjenjem težine ploda. Pri primjeni doza od 0,3 i 0,9 mg/kg porasla je incidencija skeletnih varijacija i malformacija (npr. rascjepa prsne kosti). U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom učestalosti kasnih resorpcija zametka.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvatila sve značajne ishode genotoksičnosti nisu pokazala klastogenu, odnosno mutagenu aktivnost lijeka. Primjena everolimusa u trajanju do 2 godine, nije pokazala onkogeni potencijal u miševa odnosno štakora čak ni u najvišim dozama koje odgovaraju dozi 3,9 odnosno 0,2 puta višoj od procijenjene kliničke izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

butilhidroksitoluen (E321)  
hipromeloza (E464)  
laktoza  
laktoza hidrat  
krosppovidon (E1202)  
magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutije sadrže 30 ili 90 tableta pakiranih u oPA/Al/PVC/Al blistere.  
Kutije sadrže 30 tableta pakiranih u oPA/Al/PVC/Al perforirane blistere s jediničnom dozom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Everolimus Mylan 2,5 mg tablete: HR-H-497913010  
Everolimus Mylan 5 mg tablete: HR-H-352247791  
Everolimus Mylan 10 mg tablete: HR-H-172686253

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. srpnja 2018.  
Datum obnove odobrenja: 24. veljače 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24. veljače 2023.