

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Everolimus Teva 2,5 mg tablety

Everolimus Teva 5 mg tablety

Everolimus Teva 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

Jedna tableta obsahuje 5 mg everolimu.

Jedna tableta obsahuje 10 mg everolimu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 74 mg laktózy.

Jedna tableta obsahuje 149 mg laktózy.

Jedna tableta obsahuje 297 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Everolimus Teva 2,5 mg jsou bílé, podlouhlé, ploché tablety se zkosenými hranami, přibližně 10 mm dlouhé a 4 mm široké, s označením „EV“ na jedné straně a „2,5“ na straně druhé.

Everolimus Teva 5 mg jsou bílé, podlouhlé, ploché tablety se zkosenými hranami, přibližně 12 mm dlouhé a 5 mm široké, označené „EV“ na jedné straně a „5“ na straně druhé.

Everolimus Teva 10 mg jsou bílé, podlouhlé, ploché tablety se zkosenými hranami, přibližně 15 mm dlouhé a 6 mm široké, označené „EV“ na jedné straně a „10“ na straně druhé.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hormonálně pozitivní pokročilý karcinom prsu

Přípravek Everolimus Teva je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2/neu negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitory aromatáz.

#### Pankreatické neuroendokrinní tumory

Přípravek Everolimus Teva je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění.

#### Gastrointestinální nebo plicní neuroendokrinní tumory

Přípravek Everolimus Teva je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění (viz body 4.4 a 5.1).

#### Renální karcinom

Přípravek Everolimus Teva je indikován k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní.

#### Renální angiomyolipom spojený s komplexem tuberózní sklerózy (TSC)

Everolimus Teva je indikován k léčbě dospělých pacientů s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC, kteří jsou vystaveni riziku komplikací (na základě faktorů, jako je velikost nádoru nebo přítomnost aneuryzmatu nebo přítomnost mnohočetných nebo bilaterálních nádorů), ale kteří nevyžadují okamžitý chirurgický zákrok. Důkaz je založen na analýze změny součtu objemu angiomyolipomu.

#### Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA) spojený s TSC

Everolimus Teva je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se SEGA spojenou s TSC, kteří vyžadují terapeutickou intervenci, ale nelze u nich provést operaci.

Důkazy jsou založeny na analýze změny objemu SEGA. Další klinický přínos, jako je zlepšení symptomů souvisejících s onemocněním, nebyl prokázán.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Léčba přípravkem Everolimus Teva má být zahájena a kontrolována pouze lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorové terapie.

#### Dávkování

Pro různá dávkovací schémata je přípravek Everolimus Teva dostupný jako tablety o síle 2,5 mg, 5 mg a 10 mg.

Doporučená dávka je 10 mg everolimu jednou denně. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví známky nepříjemné toxicity.

V případě vynechání dávky nemá pacient užít vynechanou dávku dodatečně, ale má užít příští předepsanou dávku v obvyklou dobu.

#### Úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Zvládnutí závažných a/nebo netolerovatelných suspektních nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky a/nebo dočasné přerušení léčby everolimem. Při výskytu nežádoucích účinků stupně 1 není úprava dávky obvykle vyžadována. Pokud je nutné dávku snížit, doporučená dávka je 5 mg denně a nesmí být nižší než 5 mg denně.

Tabulka 1 shrnuje doporučení úprav dávkování pro specifické nežádoucí účinky (viz také bod 4.4).

**Tabulka 1: Doporučená úprava dávkování everolimu**

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>(1)</sup>	Úprava dávky everolimu
Neinfekční pneumonitida	Stupeň 2	Zvažte přerušení léčby, dokud se příznaky nezlepší na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně. Ukončete léčbu, pokud nedojde k zotavení během 4 týdnů.
	Stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud se příznaky nezlepší na stupeň $\leq 1$ . Zvažte znovuzahájení léčby dávkou 5 mg denně. Pokud se znovu objeví toxicita na stupni 3, zvažte ukončení léčby
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Stomatitida	Stupeň 2	Dočasně přerušete podávání až do zotavení na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou. Pokud se stomatitida objeví znovu na stupni 2, přerušete podávání do zotavení na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 3	Dočasně přerušete podávání do zotavení na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Jiné nehematologické toxicity (s výjimkou metabolických příhod)	Stupeň 2	Pokud je toxicita tolerovatelná, není vyžadovaná úprava dávky. Pokud je toxicita netolerovatelná, přerušit dočasně léčbu do zlepšení na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 2, přerušete léčbu až do zlepšení na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 3	Dočasně přerušete léčbu až do zotavení na stupeň $\leq 1$ . Zvažte znovuzahájení léčby dávkou 5 mg denně. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 3, zvažte ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Metabolické příhody (např. hyperglykemie, dyslipidemie)	Stupeň 2	Není vyžadována úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasně přerušete podávání. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Trombocytopenie	Stupeň 2 ( $<75$ , $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Dočasně přerušete podávání do zotavení na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou.
	Stupně 3 a 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Dočasně přerušete podávání do zotavení na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
Neutropenie	Stupeň 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Není vyžadována úprava dávky.
	Stupeň 3 ( $<1$ , $\geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Dočasně přerušete podávání do zotavení na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou.
	Stupeň 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Dočasně přerušete podávání do zotavení na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
Febrilní neutropenie	Stupeň 3	Dočasně přerušete dávky do zotavení na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) a vymizení horečky. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu

<sup>(1)</sup> Hodnocení na základě společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) v3.0 Národního onkologického institutu (National Cancer Institute, NCI)

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti (≥65 let)*

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

- Lehká porucha funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) - doporučená dávka je 7,5 mg denně.
- Středně těžká porucha funkce jater třída B dle Childa a Pugh) - doporučená dávka je 5 mg denně.
- Těžká porucha funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) - everolimus je doporučen pouze v případě, kdy očekávaný prospěch z léčby převáží míru rizika. V tomto případě nesmí být překročena dávka 2,5 mg denně.

Pokud se během léčby změní stav funkce jater pacienta (dle Childa a Pugh), je třeba upravit dávku (viz také body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Everolimus Teva u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Léčba přípravkem Everolimus Teva má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s TSC a terapeutickým monitorováním léků.

### Dávkování

#### *Renální angiomyolipom spojený s TSC*

Doporučená dávka je 10 mg everolimu jednou denně. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient si nemá vzít doplňující dávku, ale má si vzít obvyklou další předepsanou dávku.

#### *SEGA spojená s TSC*

K dosažení optimálního terapeutického účinku může být nutná opatrná titrace. Dávky, které budou tolerovány a účinné, se u jednotlivých pacientů liší. Souběžná antiepileptická léčba může ovlivnit metabolismus everolimu a může přispět k tomuto rozptylu (viz bod 4.5).

Dávkování je individualizováno na základě plochy povrchu těla (BSA) pomocí Duboisova vzorce, kde tělesná hmotnost (W) je v kilogramech a výška (H) je v centimetrech:

$$BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

Doporučená počáteční dávka everolimu k léčbě pacientů se SEGA je 4,5 mg/m<sup>2</sup>. U pacientů ve věku 1 až méně než 3 roky se na základě farmakokinetických simulací doporučuje vyšší počáteční dávka 7 mg/m<sup>2</sup> (viz bod 5.2). K dosažení požadované dávky lze kombinovat různé síly přípravku Everolimus Teva.

Minimální koncentrace everolimu v plné krvi mají být vyhodnoceny nejméně 1 týden po zahájení léčby. Dávkování má být titrováno tak, aby bylo dosaženo minimálních koncentrací 5 až 15 ng/ml. Dávka může být v závislosti na snášenlivosti zvýšena tak, aby se dosáhlo vyšší minimální koncentrace v cílovém rozmezí, aby se dosáhlo optimální účinnosti.

Individuální dávkování má být titrováno zvyšováním dávky o 2,5 mg, aby se dosáhlo cílové minimální koncentrace pro optimální klinickou odpověď. Při plánování titrace dávky je třeba vzít v úvahu účinnost, bezpečnost, souběžnou léčbu a aktuální minimální koncentraci. Individuální titrace dávky může být založena na jednoduchém poměru:

$$\text{Nová dávka everolimu} = \text{aktuální dávka} \times (\text{cílová koncentrace} / \text{aktuální koncentrace})$$

Například současná dávka pacienta na základě BSA je 2,5 mg s koncentrací v ustáleném stavu 4 ng/ml. Aby se dosáhlo cílové koncentrace nad spodním limitem C<sub>min</sub> 5 ng/ml, např. 8 ng/ml, nová dávka everolimu by byla 5 mg (zvýšení o 2,5 mg oproti současné denní dávce). V případech, kdy upravená dávka není násobkem 2,5 mg, má být zaokrouhlena na nejbližší dostupnou sílu tablety.

Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty se SEGA jsou konzistentní s doporučeními pro dospělou populaci se SEGA, s výjimkou pacientů ve věku od 1 roku do méně než 3 let a pacientů s poruchou funkce jater (viz odstavec „Porucha funkce jater“ níže a bod 5.2).

Objem SEGA má být vyhodnocen přibližně 3 měsíce po zahájení léčby everolimem, přičemž následná úprava dávky má vzít v úvahu změny objemu SEGA, odpovídající minimální koncentraci a snášenlivost.

Jakmile je dosaženo stabilní dávky, mají být minimální koncentrace monitorovány každých 3 až 6 měsíců u pacientů s měnícím se BSA nebo každých 6 až 12 měsíců u pacientů se stabilním BSA po dobu trvání léčby.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient si nemá vzít doplňující dávku, ale má si vzít obvyklou další předepsanou dávku.

#### Úprava dávky v důsledku nežádoucích účinků

Léčba závažných a/nebo netolerovatelných suspektních nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky a/nebo dočasné přerušení léčby everolimem. U nežádoucích účinků 1. stupně se úprava dávky obvykle nevyžaduje. Pokud je nutné snížit dávku, je doporučená dávka přibližně o 50 % nižší než dříve podávaná denní dávka. Při snížení dávky pod nejnižší dostupnou sílu je třeba zvážit dávkování každý druhý den.

Tabulka 2 shrnuje doporučení k úpravě dávky u specifických nežádoucích účinků (viz také bod 4.4).

**Tabulka 2: Doporučení k úpravě dávky everolimu**

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>1</sup>	Úprava dávky everolimu
------------------	------------------------	------------------------

Neinfekční pneumonitida	Stupeň 2	<p>Zvažte přerušení léčby, dokud se příznaky nezlepší na stupeň <math>\leq 1</math>.</p> <p>Znovu zahajte podávání everolimu v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka.</p> <p>Ukončete léčbu, pokud nedojde k zotavení do 4 týdnů.</p>
	Stupeň 3	<p>Everolimus přerušte, dokud příznaky neustoupí na stupeň <math>\leq 1</math>.</p> <p>Zvažte opětovné zahájení léčby everolimem v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka. Pokud se toxicita opakuje na 3. stupni, zvažte ukončení léčby.</p>
	Stupeň 4	Vysaďte everolimus.
Stomatitida	Stupeň 2	<p>Dočasné přerušení podávání až do zotavení na stupeň <math>\leq 1</math>.</p> <p>Znovu zahajte podávání everolimu ve stejné dávce. Pokud se stomatitida opakuje na 2. stupni, přerušte podávání, dokud se neobnoví stupeň <math>\leq 1</math>. Znovu zahajte podávání everolimu v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka.</p>
	Stupeň 3	<p>Dočasné přerušení podávání až do zotavení na stupeň <math>\leq 1</math>.</p> <p>Znovu zahajte podávání everolimu v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka.</p>
	Stupeň 4	Vysaďte everolimus.
Jiná nehematologická toxicita (kromě metabolických příhod)	Stupeň 2	<p>Pokud je toxicita tolerovatelná, není nutná úprava dávky. Pokud se toxicita stane netolerovatelnou, dočasné přerušení podávání až do zotavení na stupeň <math>\leq 1</math>. Znovu nasadte everolimus ve stejné dávce. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 2, přerušte podávání everolimu, dokud se neobnoví stupeň <math>\leq 1</math>. Znovu zahajte podávání everolimu v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka.</p>
	Stupeň 3	<p>Dočasné přerušení podávání až do zotavení na stupeň <math>\leq 1</math>. Zvažte opětovné zahájení léčby everolimem v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka. Pokud se toxicita opakuje na 3. stupni, zvažte ukončení léčby.</p>
	Stupeň 4	Vysaďte everolimus.
Metabolické příhody (např. hyperglykémie, dyslipidemie)	Stupeň 2	Není nutná žádná úprava dávky.
	Stupeň 3	<p>Dočasné přerušení podávání.</p> <p>Znovu zahajte podávání everolimu v dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dříve podávaná denní dávka.</p>
	Stupeň 4	Vysaďte everolimus.

Trombocytopenie	Stupeň 2 ( $<75 \geq 50 \times 10^9/l$ )	Dočasné prerušenie podávania až do zotavení na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Znovu zahajte podávanie everolimu v rovnakej dávke.
	Stupeň 3 a 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Dočasné prerušenie podávania až do zotavení na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Znovu zahajte podávanie everolimu v dávke približne o 50 % nižšie, než bola dříve podávaná denní dávka.
Neutropenie	Stupeň 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Není nutná žádná úprava dávky.
	Stupeň 3 ( $<1 \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Dočasné prerušenie podávania až do zotavení na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Znovu zahajte podávanie everolimu v rovnakej dávke.
	Stupeň 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Dočasné prerušenie podávania až do zotavení na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Znovu zahajte podávanie everolimu v dávke približne o 50 % nižšie, než bola dříve podávaná denní dávka.
Febrilní neutropenie	Stupeň 3	Dočasné prerušenie podávania až do zotavení na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) a bez horečky. Znovu zahajte podávanie everolimu v dávke približne o 50 % nižšie, než bola dříve podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Vysaďte everolimus.
<sup>1</sup> Hodnocení na základě společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) v3.0 Národního onkologického institutu (National Cancer Institute, NCI)		

#### Terapeutické monitorování léků

U pacientů léčených kvůli SEGA je nutné terapeutické monitorování koncentrací everolimu v krvi pomocí validovaného testu. Minimální koncentrace mají být hodnoceny alespoň 1 týden po úvodní dávce, po jakékoli změně dávky nebo lékové formy, po zahájení nebo změně současného podávání inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5) nebo po jakékoli změně stavu jater (viz body 4.4 a 4.5) dle Childa a Pughy) (viz „Porucha funkce jater“ níže a bod 5.2). Minimální koncentrace mají být hodnoceny 2 až 4 týdny po zahájení nebo změně současného podávání induktorů CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5), protože je třeba vzít v úvahu přirozenou dobu degradace indukovaných enzymů.

Terapeutické monitorování koncentrací everolimu v krvi pomocí validovaného testu je možností, kterou je třeba zvážit u pacientů léčených kvůli renálnímu angiomyolipomu spojenému s TSC (viz bod 5.1) po zahájení nebo změně současného podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5) nebo po jakékoli změně stavu jater (dle Childa a Pughy) (viz níže „Porucha funkce jater“ a bod 5.2).

Pokud je to možné, má být po celou dobu léčby používán stejný test a laboratoř pro terapeutické monitorování léčiv.

#### Zvláštní populace

### *Starší populace*

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

- Pacienti s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC:
  - Lehká porucha funkce jater (třída A dle Childa a Pugh): Doporučená dávka je 7,5 mg denně.
  - Středně těžká porucha funkce jater (třída B dle Childa a Pugh): Doporučená dávka je 5 mg denně.
  - Těžká porucha funkce jater (třída C dle Childa a Pugh): Everolimus se doporučuje pouze tehdy, pokud požadovaný přínos převáží riziko. V tomto případě nesmí být překročena dávka 2,5 mg denně (viz body 4.4 a 5.2).  
Pokud se během léčby změní jaterní stav pacienta (dle Childa a Pugh), je třeba upravit dávku.
- Pacienti se SEGA spojenou s TSC:
  - Pacienti do 18 let:  
Everolimus se nedoporučuje u pacientů do 18 let se SEGA a poruchou funkce jater.
  - Pacienti od 18 let:
    - Lehká porucha funkce jater (třída A dle Childa a Pugh): 75 % doporučené počáteční dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено na nejbližší sílu).
    - Středně těžká porucha funkce jater (třída B dle Childa a Pugh): 50 % doporučené počáteční dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено na nejbližší sílu).
    - Těžká porucha funkce jater (třída C dle Childa a Pugh): Everolimus se doporučuje pouze tehdy, pokud požadovaný přínos převáží riziko. V tomto případě nesmí být překročeno 25 % dávky vypočítané na základě BSA (zaokrouhлено na nejbližší sílu). Minimální koncentrace everolimu v plné krvi má být hodnocena nejméně 1 týden po jakékoli změně stavu jater (dle Childa a Pugh).

### *Pediatrická populace*

- Bezpečnost a účinnost everolimu u dětí ve věku 0 až 18 let s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC v nepřítomnosti SEGA nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.
- Bezpečnost, účinnost a farmakokinetický profil everolimu u dětí do 1 roku s TSC, které mají SEGA, nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 5.1 a 5.2).  
Výsledky klinické studie neprokázaly vliv everolimu na růst a pubertální vývoj.

### Způsob podání

Přípravek Everolimus Teva má být podáván perorálně jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu, důsledně buď vždy s jídlem, nebo vždy bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Tablety se nesmí kousat nebo drtit.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

U pacientů s TSC, kteří mají SEGA a nejsou schopni polykat tablety, lze tablety bezprostředně před vypitím zcela rozpustit ve sklenici s přibližně 30 ml vody jemným mícháním, dokud se tableta zcela nerozpadne (přibližně 8,5 minuty). Po spolknutí disperze je nutné veškeré zbytky znovu dispergovat ve stejném objemu vody a spolknout.



### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Neinfekční pneumonitida

Neinfekční pneumonitida je skupinový účinek derivátů rapamycinu, včetně everolimu.

#### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního plicního procesu) byla často hlášena u pacientů užívajících everolimus (viz bod 4.8).

#### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního plicního procesu) byla popsána velmi často u pacientů užívajících everolimus k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC) (viz bod 4.8).

Některé případy byly těžké a ve vzácných případech fatální. O diagnóze neinfekční pneumonitidy je třeba uvažovat u pacientů s přítomností nespecifických respiračních známek a příznaků, jako jsou hypoxie, pleurální výpotek, kašel nebo dušnost, a u kterých byly odpovídajícími způsoby vyšetřeny a vyloučeny infekce, nádorová onemocnění a jiné nemedicínské příčiny. Při diferenciální diagnóze neinfekční pneumonitidy (viz "Infekce" níže) je třeba vyloučit oportunní infekce, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP). Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě hlásili výskyt jakýchkoli nových respiračních příznaků nebo jejich zhoršení.

Pacienti, u kterých se vyvinou radiologické změny připomínající neinfekční pneumonitidu a mají málo příznaků nebo žádné příznaky, mohou pokračovat v léčbě everolimem bez úpravy dávkování.

#### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Jestliže jsou příznaky středně těžké (stupeň 2) nebo těžké (stupeň 3), může být indikováno použití kortikosteroidů až do ústupu klinických příznaků.

#### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Pokud jsou příznaky středně těžké, je třeba zvážit přerušení léčby, dokud se příznaky nezlepší. Může být indikováno použití kortikosteroidů. Everolimus může být znovu zahájen v denní dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dávka podávaná dříve.

V případech, kdy jsou příznaky neinfekční pneumonitidy závažné, má být léčba everolimem přerušena a může být indikováno použití kortikosteroidů, dokud klinické příznaky nevymizí. Podávání everolimu může být znovu zahájeno v denní dávce přibližně o 50 % nižší, než byla dávka podávaná dříve, v závislosti na individuálních klinických okolnostech.

U pacientů, kteří vyžadují užívání kortikosteroidů k léčbě neinfekční pneumonitidy, má být zvažována profylaxe PJP/PCP.

#### Infekce

Everolimus má imunosupresivní vlastnosti a pacienti mohou být náchylnější k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny (viz bod 4.8). U pacientů užívajících everolimus byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující

pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní mykotické infekce, např. aspergilózy, kandidózy nebo PJP/PCP a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B.

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Některé z těchto infekcí byly těžké (např. vedly k sepsi, respiračnímu nebo jaternímu selhání) a občas fatální.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Některé z těchto infekcí byly u dospělých a dětských pacientů závažné (např. vedoucí k sepsi [včetně septického šoku], respiračnímu nebo jaternímu selhání) a příležitostně fatální (viz bod 4.8).

Lékaři i pacienti si mají být vědomi zvýšeného rizika infekcí při léčbě everolimem. Již dříve existující infekce musí být adekvátně léčeny a zcela vyléčeny před zahájením léčby everolimem. Během léčby everolimem je nutná ostražitost k příznakům a známkám infekce; pokud byla diagnostikována infekce, musí se okamžitě zavést vhodná léčba a je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby everolimem.

Jestliže je diagnostikována systémová invazivní mykotická infekce, musí být léčba přípravkem Everolimus Teva okamžitě a trvale zastavena a musí být zahájena vhodná antimykotická terapie.

U pacientů, kteří užívali everolimus, byly hlášeny případy PJP/PCP, některé s fatálními následky. PJP/PCP mohou být spojeny s konkomitantním podáváním kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků. Při konkomitantním podávání kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků má být zvažována profylaxe PJP/PCP.

### **Hypersenzitivní reakce**

Hypersenzitivita, která se projevuje příznaky, jako je mimo jiné anafylaxe, dušnost, zrudnutí, bolest na hrudi nebo angioedém (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich), byla pozorována v souvislosti s užíváním everolimu (viz bod 4.3).

### **Současné užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)**

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) (viz bod 4.5).

### **Stomatitida**

Stomatitida, včetně ulcerací a mukozitidy v dutině ústní, je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených everolimem (viz bod 4.8). Stomatitida se většinou vyskytuje v prvních 8 týdnech léčby. Jednoramenná studie u postmenopauzálních patientek s nádorem prsu léčených everolimem a exemestanem ukázala, že orální roztok kortikosteroidu bez alkoholu, podávaný jako ústní voda během prvních 8 týdnů léčby, může snižovat výskyt a závažnost stomatitidy (viz bod 5.1). Léčba stomatitidy může proto (u dospělých) zahrnovat profylaktické a/nebo terapeutické použití topické léčby v podobě orálního roztoku kortikosteroidu bez alkoholu jako ústní vody. Nemají se však používat přípravky obsahující alkohol, peroxid vodíku, deriváty jódu a materiádousky, protože by mohlo dojít k exacerbací stavu. Doporučuje se sledování a léčba mykotických infekcí, zvláště u pacientů léčených přípravky na bázi steroidů. Antimykotika se nemají použít, pokud není mykotická infekce diagnostikována (viz bod 4.5).

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

#### **Krvácení**

U pacientů léčených everolimem na onkologii byly hlášeny závažné případy krvácení, některé fatální. V podmínkách TSC nebyly hlášeny žádné závažné případy renálního krvácení.

Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících everolimus, zvláště při současném užívání s léčivými látkami, o kterých je známo, že ovlivňují funkci trombocytů, nebo které mohou zvýšit riziko krvácení, a také u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze. Zdravotníci pracovníci a pacienti mají být po celou dobu léčby ostražití, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky krvácení, zvláště pokud se rizikové faktory pro krvácení kombinují.

### Případy selhání ledvin

U pacientů léčených everolimem byly pozorovány případy selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), některé s fatálními následky (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat funkci ledvin, a to zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory, které by mohly také poškodit funkci ledvin.

### Laboratorní vyšetření a monitorování

#### *Funkce ledvin*

Bylo hlášeno zvýšení sérového kreatininu, které bylo obvykle lehké, a proteinurie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby everolimem a následně pak během léčby se doporučuje sledovat funkci ledvin, včetně stanovení hladiny močovinového dusíku v krvi (BUN, blood urea nitrogen), proteinů v moči a sérového kreatininu.

#### *Glukóza v krvi*

Byla hlášena hyperglykemie (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby everolimem a poté pravidelně v jejím průběhu. Častější sledování je doporučeno při souběžném podávání everolimu s jinými léčivými přípravky, které mohou indukovat hyperglykemií. Pokud je to možné, má být před zahájením léčby everolimem u pacienta dosaženo optimální kontroly glykemie.

#### *Lipidy v krvi*

Byla hlášena dyslipidemie (zahrnující hypercholesterolemii a hypertriacylglycerolemii). Před zahájením léčby everolimem se doporučuje sledovat hladiny cholesterolu a triacylglycerolů v krvi a po zahájení léčby se doporučuje periodické sledování spolu se zavedením příslušné farmakologické terapie.

#### *Hematologické parametry*

Bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Everolimus Teva a následně i v jejím průběhu se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz.

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

#### Funkční karcinoidní nádory

V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii u pacientů s funkčními karcinoidy byla porovnávána léčba everolimem a depotním oktreotidem s placebem a depotním oktreotidem. Ve studii nebylo dosaženo primárního cílového parametru (přežití bez progresu [progression-free-survival, PFS]) a celkové přežití (overall survival, OS) hodnocené v interim analýze bylo numericky příznivější v rameni s placebem a oktreotidem. U pacientů s funkčními karcinoidy tedy nebyla bezpečnost a účinnost everolimu stanovena.

#### Prognostické faktory u gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů

U pacientů s nefunkčním gastrointestinálním nebo plicním neuroendokrinním tumorem a s dobrými prognostickými vstupními faktory (např. primární nádor v ileu a normální hodnota chromograninu A

či bez kostního postižení) je třeba před zahájením léčby everolimem individuálně posoudit přínosy a rizika léčby. Existují omezené důkazy o přínosech PFS u podskupiny pacientů s primárním původem nádoru v ileu (viz bod 5.1).

### Interakce

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout současnému podání **středně silných** inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta.

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Úpravu dávky přípravku Everolimus Teva lze zvážit podle odhadnuté AUC (viz bod 4.5).

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Může být nutné sledování everolimu prostřednictvím koncentrací a úpravy dávky everolimu (viz bod 4.5).

Souběžná léčba **silnými** inhibitory CYP3A4 vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v plazmě (viz bod 4.5). V současnosti nejsou dostatečné údaje, které by v tomto případě doporučily dávkování. Z tohoto důvodu není souběžná léčba everolimem a **silnými** inhibitory doporučena.

Při užívání everolimu v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem má být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti.

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Pokud je everolimus užíván s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin nebo deriváty námelových alkaloidů), má být pacient sledován s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků popsanych v souhrnu údajů o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5).

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Pokud se everolimus užívá s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin, deriváty námelových alkaloidů nebo karbamazepin), pacient má být sledován kvůli nežádoucím účinkům popsaným v informacích o přípravku perorálně podávaného substrát CYP3A4 (viz bod 4.5).

### Porucha funkce jater

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Expozice everolimu byla zvýšená u pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) se doporučuje užívat everolimus pouze tehdy, pokud potenciální prospěch z léčby převáží možná rizika (viz body 4.2 a 5.2).

V současnosti nejsou dostupné žádné klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti, které by podpořily doporučení úpravy dávkování pro zvládání nežádoucích účinků u pacientů s poruchou funkce jater.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Everolimus se nedoporučuje používat u pacientů:

- **≥18 let** a se současnou těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh), pokud potenciální přínos nepřeváží riziko (viz body 4.2 a 5.2).
- **<18 let se SEGA** a současnou poruchou funkce jater (třída A, B, C dle Childa a Pugh) (viz body 4.2 a 5.2).

### Očkování

Během léčby everolimem nemají být k očkování použity živé vakcíny (viz bod 4.5).

### ***Renální angiomyolipom/SEGA***

U pediatrických pacientů se SEGA, kteří nevyžadují okamžitou léčbu, se doporučuje před zahájením léčby dokončit v dětském věku sérii očkování živými viry v souladu s místními pokyny pro léčbu.

### Komplikace při hojení ran

Porucha hojení ran je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu, včetně everolimu. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je everolimus užíván v období okolo operace.

### Komplikace při radiační terapii

V případech, kdy byl everolimus užíván během radiační terapie nebo krátce po ní, byly hlášeny závažné a těžké radiační reakce (jako je radiační ezofagitida, radiační pneumonitida a radiační poškození kůže), včetně fatálních případů. U pacientů užívajících everolimus v blízkém časovém sledu s radiační terapií je kvůli zesílení radiační toxicity nutná opatrnost.

Následně byl u pacientů léčených everolimem, kteří dříve prošli radiační terapií, hlášený radiační recall syndrom (RRS). V případě výskytu RRS má být zváženo přerušení nebo ukončení léčby everolimem.

### Pomocné látky

#### *Laktóza*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Everolimus je substrátem pro CYP3A4 a také substrátem a středně silným inhibitorem PgP. Proto mohou být absorpce a následné vylučování everolimu ovlivněny látkami působícími na CYP3A4 a/nebo PgP. *In vitro* je everolimus kompetitivním inhibitorem CYP3A4 a smíšeným inhibitorem CYP2D6.

Znamé a teoretické interakce s vybranými inhibitory a induktory CYP3A4 a PgP jsou uvedené níže v tabulce 3.

### Inhibitory CYP3A4 a PgP zvyšující koncentrace everolimu

Látky, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo PgP, mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi snížením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

### Induktory CYP3A4 a PgP snižující koncentrace everolimu

Látky, které jsou induktory CYP3A4 nebo PgP, mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi zvýšením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

**Tabulka 3: Účinky jiných léčivých látek na everolimus**

Léčivá látka dle interakce	Interakce - Změna AUC/C <sub>max</sub> everolimu Geometrický průměr (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
<b>Silné inhibitory CYP3A4/PgP</b>		
Ketokonazol	AUC ↑15,3násobná (rozmezí 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1násobná (rozmezí 2,6-7,0)	Souběžná léčba everolimem a silnými inhibitory se nedoporučuje.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazné zvýšení koncentrace everolimu.	
Telithromycin, klarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
<b>Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP</b>		
Erythromycin	AUC ↑4,4násobná (rozmezí 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0násobná (rozmezí 0,9-3,5)	Pokud nelze vyloučit souběžnou léčbu se středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, je třeba dbát opatrnosti.  <b>Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Renální karcinom / Renální angiomyolipom</b>  Pokud je u pacientů potřebné současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 nebo PgP, má se zvážit snížení dávky na 5 mg denně nebo 2,5 mg denně. Nicméně nejsou dostupné klinické údaje spojené s touto úpravou dávky. Doporučené úpravy dávky nemusí být optimální pro všechny jedince z důvodu variability pacientů. Proto je doporučeno bedlivé sledování nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4). Při ukončení podávání středně silného inhibitoru zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní (průměrná doba eliminace pro většinu běžně užívaných středně silných inhibitorů) před návratem dávky everolimu na
Imatinib	AUC ↑3,7násobná C <sub>max</sub> ↑2,2násobná	
Verapamil	AUC ↑3,5násobná (rozmezí 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3násobná (rozmezí 1,3-3,8)	
Cyklosporin perorální podání	AUC ↑2,7násobná (rozmezí 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8násobná (rozmezí 1,3-2,6)	
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	AUC ↑ 2,5krát C <sub>max</sub> ↑ 2,5krát	
Flukonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	

		<p>dávku používanou před zahájením souběžné léčby.  <i>U pacientů s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC</i>  Viz také „Terapeutické monitorování léků“ v bodě 4.2.</p> <p><b>Renální angiomyolipom / SEGA</b>  <i>Pro pacienty se SEGA spojenou s TSC</i>  Pokud pacienti vyžadují současné podávání středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo PgP, snižte denní dávku přibližně o 50 %. Pro zvládnutí nežádoucích účinků může být nutné další snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Minimální koncentrace everolimu mají být hodnoceny alespoň 1 týden po přidání středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo PgP. Pokud se středně silný inhibitor vysadí, zvažte vymývací období v délce alespoň 2 až 3 dnů (průměrná doba eliminace u většiny běžně používaných středně silných inhibitorů), než se dávka everolimu vrátí na dávku používanou před zahájením současného podávání. Minimální koncentrace everolimu má být vyhodnocena nejméně o 1 týden později (viz body 4.2 a 4.4).</p>
Grapefruitová šťáva nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici (účinky se mohou výrazně lišit).	Kombinace má být vyloučena.
<b>Silné a středně silné induktory CYP3A4</b>		
Rifampicin	AUC ↓ 63% (rozmezí 0-80%) C <sub>max</sub> ↓ 58% (rozmezí 10-70%)	<p>Vyvarujte se souběžné léčbě silnými induktory CYP3A4.</p> <p><b>Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Renální karcinom / Renální angiomyolipom</b>  Pokud je u pacientů potřebné souběžné podávání silných induktorů CYP3A4, mělo by být zvaženo zvýšení dávky everolimu z 10 mg denně až na</p>
Dexamethason	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Antiepileptika (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Efavirenz, nevirapin	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	

		<p>20 mg denně postupným zvyšováním dávky po 5 mg nebo méně čtvrtý a osmý den od počátku podávání induktoru. Tato dávka everolimu je predikována k vyrovnání AUC na rozmezí pozorované bez induktorů. Nicméně klinická data spojená s touto úpravou dávkování neexistují. Pokud je léčba induktorem přerušena, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 3 až 5 dní (dostatečná doba pro výraznou enzymovou deindukci) před návratem dávky everolimu na dávku používanou před zahájením souběžné léčby.</p> <p><i>U pacientů s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC</i></p> <p>Viz také „Terapeutické monitorování léků“ v bodě 4.2.</p> <p><b><i>Renální angiomyolipom / SEGA</i></b></p> <p><i>Pro pacienty se SEGA spojenou s TSC</i></p> <p>Pacienti užívající současně silné induktory CYP3A4 mohou vyžadovat zvýšenou dávku everolimu k dosažení stejné expozice jako pacienti, kteří neužívají silné induktory. Dávkování má být titrováno tak, aby bylo dosaženo minimálních koncentrací 5 až 15 ng/ml. Pokud jsou koncentrace nižší než 5 ng/ml, může být denní dávka zvýšena o 2,5 mg každé 2 týdny, přičemž před zvýšením dávky je třeba zkontrolovat minimální hladinu a posoudit snášenlivost. Přidání dalšího souběžně podávaného silného induktoru CYP3A4 nemusí vyžadovat další úpravu dávky. Zhodnoťte minimální hladinu everolimu 2 týdny po zahájení podávání dalšího induktoru. Podle potřeby zvýšte dávku o 2,5 mg, aby se udržela cílová minimální koncentrace. Vysazení jednoho z mnoha silných induktorů</p>
--	--	---



		CYP3A4 nemusí vyžadovat další úpravu dávky. Zhodnoťte minimální hladinu everolimu 2 týdny po vysazení jednoho z mnoha silných induktorů CYP3A4. Pokud jsou všechny silné induktory vysazeny, zvažte vymývací období v délce alespoň 3 až 5 dnů (přiměřená doba pro významnou enzymovou deindukci), než se dávka everolimu vrátí na dávku používanou před zahájením současného podávání. Minimální koncentrace everolimu mají být vyhodnoceny o 2 až 4 týdny později, protože je třeba vzít v úvahu přirozenou dobu degradace indukovaných enzymů (viz body 4.2 a 4.4).
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazně sníženou expozici.	Během léčby everolimem nemají být užívány přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

#### Aktivní látky, jejichž koncentrace v plazmě může být everolimem pozměněna

Na základě *in vitro* výsledků je nepravděpodobné, že systémové koncentrace dosažené po perorálním podání denní dávky 10 mg způsobují inhibici PgP, CYP3A4 a CYP2D6. Nicméně nemůže být vyloučena inhibice CYP3A4 a PgP ve střevě. Studie interakcí u zdravých dobrovolníků prokázala, že při souběžném podávání perorální dávky midazolamu, citlivého modelového substrátu CYP3A, s everolimem došlo ke 25% zvýšení  $C_{max}$  midazolamu a 30% zvýšení  $AUC_{(0-in\infty)}$  midazolamu. Tento účinek je pravděpodobně způsoben inhibicí intestinálního CYP3A4 everolimem. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně perorálně podávaných substrátů CYP3A4. Nicméně nelze očekávat klinicky významný vliv na expozici systémově podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.4).

#### **Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin**

Souběžné podávání everolimu a depotního oktreotidu zvýšilo  $C_{min}$  oktreotidu s geometrickým poměrem (everolimus/placebo) 1,47. Klinicky významné ovlivnění účinku everolimu u pacientů s pokročilými neuroendokrinními tumory nemohlo být stanoveno.

Souběžné podávání everolimu a exemestanu zvýšilo  $C_{min}$  exemestanu o 45 % a  $C_{2h}$  exemestanu o 64 %. Nicméně korespondující hladiny estradiolu v ustáleném stavu (4 týdny) se v obou ramenech léčby vzájemně neodlišovaly. U pacientek s hormonálně pozitivním pokročilým karcinomem prsu užívajících kombinovanou léčbu nebylo zjištěno zvýšení výskytu nežádoucích účinků spojených s exemestanem. Zvýšení hladin exemestanu nemá pravděpodobně vliv na účinnost nebo bezpečnost léčby.

#### **Renální angiomyolipom / SEGA**

Ve studii EXIST-3 (studie CRAD001M2304) zvýšil everolimus před podáním dávky koncentrace antiepileptik karbamazepinu, klobazamu a metabolitu klobazamu N-desmethylklobazamu asi o 10 %. Zvýšení koncentrací těchto antiepileptik před podáním dávky nemusí být klinicky významné, ale lze zvážit úpravy dávky u antiepileptik s úzkým terapeutickým indexem, např. karbamazepin. Everolimus neměl žádný vliv na koncentrace antiepileptik, která jsou substráty CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamát a zonisamid), před podáním dávky.

### Současné užívání ACE inhibitorů

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

### Očkování

Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna, a proto může být očkování během léčby everolimem méně účinné. V průběhu léčby everolimem nemají být k očkování použity živé vakcíny (viz bod 4.4). Příkladem živých vakcín jsou: intranazální vakcína proti chřipce, vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, perorální vakcína proti dětské obrně, BCG (Bacil Calmette-Guérin) vakcína, vakcíny proti žluté zimnici, neštovicím a TY21 proti tyfu.

### Radioterapie

U pacientů, kteří užívali everolimus, bylo hlášeno zesílení toxicity při radiační léčbě (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci (např. perorální, injekční nebo hormonální implantační metodu kontroly početí bez estrogenu, progesteronovou antikoncepci, hysterektomii, podvaz vejcovodů, úplnou sexuální abstinenci, bariérové metody, nitroděložní tělísko a/nebo ženskou / mužskou sterilizaci). Pacientům (mužům) není nutné zakazovat početí.

### Těhotenství

Údaje o podávání everolimu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně embryotoxicity a fetotoxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

### Kojení

Není známo, zda se everolimus vylučuje do lidského mateřského mléka. Bylo však zjištěno, že everolimus a/nebo jeho metabolity snadno přestupují do mléka potkaních samic (viz bod 5.3). Proto ženy, které užívají everolimus, nemají během léčby a 2 týdny po poslední dávce kojit.

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

### Fertilita

Potenciál everolimu způsobit neplodnost u mužů a žen není známý, nicméně u pacientek byla pozorována amenorea (sekundární amenorea a jiné nepravidelnosti menstruačního cyklu) a přidružená nerovnováha luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). Na základě neklinických zjištění může být fertilita mužů a žen léčbou everolimem snížena (viz bod 5.3).

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

### Fertilita

Potenciál everolimu způsobit neplodnost u mužů a žen není znám, nicméně u pacientek byla pozorována sekundární amenorea a související nerovnováha luteinizačního hormonu (LH)/folikuly stimulujícího hormonu (FSH) (viz také v bodě 5.3 předklinická pozorování u mužů a ženské reprodukční systémy). Na základě neklinických nálezů může být při léčbě everolimem ohrožena mužská a ženská fertilita (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Everolimus má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, aby při řízení a obsluze strojů dbali zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby přípravkem Everolimus Teva objeví únava.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### *Karcinom prsu/Neuroendokrinní nádory/Karcinom ledvin*

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na poolovaných datech od 2879 pacientů léčených everolimem v jedenácti klinických studiích: pěti randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III a šesti otevřených studiích fáze I a fáze II souvisejících se schválenými indikacemi.

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt  $\geq 1/10$ ) z poolovaných bezpečnostních dat byly (v sestupném pořadí): stomatitida, vyrážka, únava, průjem, infekce, nauzea, snížená chuť k jídlu, anemie, dysgeuzie, pneumonitida, periferní edém, hyperglykemie, astenie, pruritus, snížená tělesná hmotnost, hypercholesterolemie, epistaxe, kašel a bolest hlavy.

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3-4 (výskyt  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) byly stomatitida, anemie, hyperglykemie, infekce, únava, průjem, pneumonitida, astenie, trombocytopenie, neutropenie, dušnost, proteinurie, lymfopenie, hemoragie, hypofosfatemie, vyrážka, hypertenze, pneumonie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a diabetes mellitus. Stupně odpovídají stupnici CTCAE verze 3.0 a 4.03.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 3 uvádí kategorie frekvencí nežádoucích účinků hlášených v poolovaných analýzách s ohledem na hodnocení bezpečnosti. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle databáze MedDRA systému orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce <sup>(a),*</sup>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Anemie
Časté	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
Méně časté	Pancytopenie
Vzácné	Čistá aplazie erytrocytů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie
Časté	Hypertriacylglycerolemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Dysgeuzie, bolest hlavy

Méně časté	Ageuzie
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Edém očních víček
Méně časté	Konjunktivitida
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Městnavé srdeční selhání
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hemoragie <sup>(b)</sup> , hypertenze, lymfedém <sup>g</sup>
Méně časté	Návaly, hluboká žilní trombóza
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Pneumonitida <sup>(c)</sup> , epistaxe, kašel
Časté	Dušnost
Méně časté	Hemoptýza, plicní embolie
Vzácné	Syndrom akutní dechové tísně
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Stomatitida <sup>(d)</sup> , průjem, nauzea
Časté	Zvracení, sucho v ústech, bolest břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka, svědění
Časté	Suchá kůže, onemocnění nehtů, lehká alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie, kožní exfoliace, kožní léze
Vzácné	Angioedém*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Artralgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Proteinurie*, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin*
Méně časté	Zvýšený denní výdej moči, akutní selhání ledvin*
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Nepravidelný menstruační cyklus <sup>(e)</sup>
Méně časté	Amenorea <sup>(e)</sup> *
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava, astenie, periferní otok
Časté	Pyrexie
Méně časté	Nekardiální bolest na hrudi, porucha hojení ran
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté	Úbytek tělesné hmotnosti
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Není známo	Radiační recall syndrom, zesílení radiační reakce <sup>f</sup>
<p>* Viz také bod "Popis vybraných nežádoucích účinků"</p> <p>(a) Zahrnuje všechny reakce třídy orgánových systémů "infekce a infestace" včetně (častých) pneumonie, infekce močových cest; (méně častých) bronchitida, herpes zoster, sepse, absces a ojedinělé případy oportunních infekcí [například aspergilóza, kandidóza, PJP/PCP a hepatitida B (viz také bod 4.4)] a (vzácně) virová myokarditida</p> <p>(b) Zahrnuje odlišné typy krvácení z různých míst, které nejsou uvedené individuálně</p> <p>(c) Včetně (velmi častých) pneumonitidy, (častých) intersticiálního plicního procesu, infiltrace plic a (vzácných) plicní alveolární hemoragie, plicní toxicity a alveolitidy</p> <p>(d) Včetně (velmi častých) stomatitidy, (častých) aftózní stomatitidy, ulcerací úst a jazyka a (méně</p>	

- častých) glosodynie, glositidy
- (e) Četnost založená na skupině žen ve věku od 10 do 55 let v poolovaných datech
- (f) Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh
- (g) Nežádoucí účinek byl stanoven na základě hlášení po uvedení přípravku na trh. Frekvence byla stanovena na základě souhrnného hodnocení bezpečnosti v onkologických studiích.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh bylo použití everolimu spojeno s vážnými případy reaktivace hepatitidy B, včetně fatálních následků. Reaktivace infekce je očekávaný účinek během období imunosuprese.

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl everolimus spojován s případy selhání ledvin (včetně případů s fatálními následky) a proteinurie. Doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl everolimus spojován s případy amenorey (sekundární amenorhea a jiné nepravidelnosti menstruačního cyklu).

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl everolimus spojován s případy PJP/PCP, některé měly fatální následky (viz bod 4.4).

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl hlášen angioedém při konkomitantním podávání ACE inhibitorů i při léčbě bez konkomitantního podávání ACE inhibitorů (viz bod 4.4).

### Starší pacienti

V poolované analýze s ohledem na hodnocení bezpečnosti bylo 37 % pacientů léčených everolimem ve věku 65 let a starších. Počet pacientů s nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby přípravkem byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších (20 % oproti 13 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby, byly pneumonitida (zahrnující intersticiální plicní proces), stomatitida, slabost a dušnost.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Tři randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované pivotní studie fáze III, včetně dvojité zaslepených a otevřených léčebných období, a nerandomizovaná, otevřená, jednoramenná studie fáze II přispívají k bezpečnostnímu profilu everolimu (n=612, včetně 409 pacientů <18 let, medián expozice 36,8 měsíců [rozmezí 0,5 až 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III srovnávající doplňkovou léčbu nízké a vysoké expozice everolimu (nízká minimální hladina rozmezí 3–7 ng/ml [n=117] a vysoký minimální rozsah 9–15 ng/ml [n=130]) oproti placebo (n=119), u pacientů s TSC a refrakterními parciálními epileptickými záchvaty, kteří dostávali 1 až 3 antiepileptika. Medián trvání dvojité zaslepeného období byl 18 týdnů. Kumulativní medián trvání expozice everolimu (361 pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku everolimu) byl 30,4 měsíce (rozmezí 0,5 až 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III everolimu (n=79) versus placebo (n=39) u pacientů buď s TSC plus angiomyolipomem ledvin (n=113) nebo sporadická lymfangioleiomyomatóza (LAM)

plus renální angiomyolipom (n=5). Medián trvání léčby zaslepené studie byl 48,1 týdnů (rozmezí 2 až 115) u pacientů užívajících everolimus a 45,0 týdnů (rozmezí 9 až 115) u pacientů užívajících placebo. Kumulativní medián trvání expozice everolimu (112 pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku everolimu) byl 46,9 měsíců (rozmezí 0,5 až 63,9).

- EXIST-1 (CRAD001M2301): Toto byla randomizovaná, dvojité zaslepená, kontrolovaná studie fáze III everolimu (n=78) versus placebo (n=39) u pacientů s TSC, kteří mají SEGA, bez ohledu na věk. Medián trvání léčby zaslepené studie byl 52,2 týdnů (rozmezí 24 až 89) u pacientů užívajících everolimus a 46,6 týdnů (rozmezí 14 až 88) u pacientů užívajících placebo. Kumulativní medián trvání expozice everolimu (111 pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku everolimu) byl 47,1 měsíce (rozmezí 1,9 až 58,3).
- CRAD001C2485: Toto byla prospektivní, otevřená, jednoramenná studie fáze II everolimu u pacientů se SEGA (n=28). Medián trvání expozice byl 67,8 měsíce (rozmezí 4,7 až 83,2).

Nežádoucí účinky považované za související s užíváním everolimu (nežádoucí účinky) na základě přezkoumání a lékařského posouzení všech nežádoucích účinků hlášených ve výše uvedených studiích jsou popsány níže.

Nejčastější nežádoucí účinky (incidence  $\geq 1/10$ ) ze shromážděných údajů o bezpečnosti jsou (v sestupném pořadí): stomatitida, pyrexie, nazofaryngitida, průjem, infekce horních cest dýchacích, zvracení, kašel, vyrážka, bolest hlavy, amenorea, akné, pneumonie, infekce močových cest, sinusitida, nepravidelná menstruace, faryngitida, snížená chuť k jídlu, únava, hypercholesterolemie a hypertenze. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3-4 (výskyt  $\geq 1\%$ ) byly pneumonie, stomatitida, amenorea, neutropenie, pyrexie, nepravidelná menstruace, hypofosfatemie, průjem a flegmóna. Stupně se řídí podle CTCAE verze 3.0 a 4.03.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 5 ukazuje výskyt nežádoucích účinků na základě shromážděných údajů od pacientů užívajících everolimus ve třech studiích TSC (včetně dvojité zaslepené a otevřené prodloužené fáze, pokud je to možné). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Kategorie frekvencí jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 5** Nežádoucí účinky hlášené ve studiích TSC

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, pneumoni <sup>a</sup> , infekce močových cest, sinusitida, faryngitida
Časté	Zánět středního ucha, flegmóna, streptokoková faryngitida, virová gastroenteritida, gingivitida
Méně časté	Herpes zoster, sepse, virová bronchitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	Anémie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	

Časté	Hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie
Časté	Hypertriacylglyceremie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Insomnie, agresivita, podrážděnost
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Méně časté	Dysgeuzie
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Lymfedém
<b>Poruchy dýchání, hrudníku a mediastina</b>	
Velmi časté	Kašel
Časté	Epistaxe, pneumonitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Stomatitida <sup>b</sup> , průjem, zvracení
Časté	Zácpa, nauzea, bolest břicha, plynatost, bolest úst, gastritida
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	
Velmi časté	Vyrážka <sup>c</sup> , akné
Časté	Suchá kůže, akneiformní dermatitida, pruritus, alopecie
Méně časté	Angioedém
<b>Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Proteinurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi časté	Amenorea <sup>d</sup> , nepravidelná menstruace <sup>d</sup>

Časté	Menoragie, ovariální cysta, vaginální krvácení
Méně časté	Zpoždění menstruace <sup>d</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie, únava
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení luteinizačního hormonu v krvi, snížení tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hormonu stimulujícího krevní folikuly
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Není známo <sup>e</sup>	Radiační recall syndrom, zesílení radiační reakce
<sup>a</sup> Zahrnuje PJP/PCP <sup>b</sup> Zahrnuje (velmi časté) stomatitidu, ulceraci v ústech, afty; (časté) ulcerace jazyka, ulcerace rtů a (méně časté) bolest dásní, glositidu <sup>c</sup> Zahrnuje (velmi časté) vyrážku; (časté) erytematózní vyrážku, erytém a (méně časté) generalizovanou vyrážku, makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku <sup>d</sup> Frekvence založená na počtu žen ve věku od 10 do 55 let během léčby v souhrnných údajích <sup>e</sup> Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh.	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických studiích byl everolimus spojován se závažnými případy reaktivace hepatitidy B, včetně fatálních následků. Reaktivace infekce je očekávanou reakcí během období imunosuprese.

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl everolimus spojován s případy selhání ledvin (včetně fatálních následků), proteinurie a zvýšením sérového kreatininu. Doporučuje se monitorování funkce ledvin (viz bod 4.4).

V klinických studiích byl everolimus spojován s hemoragickými příhodami. Ve vzácných případech byly na onkologii pozorovány fatální následky (viz bod 4.4). V podmínkách TSC nebyly hlášeny žádné závažné případy renálního krvácení.

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl everolimus spojován s případy PJP/PCP, některé s fatálními následky (viz bod 4.4).

Další významné nežádoucí účinky pozorované v onkologických klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byly srdeční selhání, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, zhoršené hojení ran a hyperglykémie.

V klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh byl hlášen angioedém při současném užívání ACE inhibitorů i bez nich (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

V pilotní studii fáze II bylo 22 z 28 zkoumaných pacientů se SEGA mladších 18 let a v pilotní studii fáze III bylo 101 ze 117 zkoumaných pacientů se SEGA mladších 18 let. V pilotní studii fáze III u



pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty bylo 299 z 366 studovaných pacientů mladších 18 let. Celkový typ, frekvence a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u dětí a dospívajících byly obecně shodné s těmi, které byly pozorovány u dospělých, s výjimkou infekcí, které byly hlášeny s vyšší frekvencí a závažností u dětí do 6 let. Celkem 49 ze 137 pacientů (36 %) ve věku < 6 let mělo infekce stupně 3/4 ve srovnání s 53 z 272 pacientů (19 %) ve věku 6 až <18 let a 27 z 203 pacientů (13 %) ve věku ≥18 let. U 409 pacientů ve věku < 18 let, kteří dostávali everolimus, byly hlášeny dva fatální případy způsobené infekcí.

#### Starší populace

V onkologickém souhrnu bezpečnosti bylo 37 % pacientů léčených everolimem ve věku ≥ 65 let. Počet onkologických pacientů s nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení everolimu byl vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let (20 % oproti 13 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby byly pneumonitida (včetně intersticiálního plicního procesu), únava, dušnost a stomatitida.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Hlášené zkušenosti s předávkováním u člověka jsou velmi omezené. Jednotlivé dávky až do 70 mg byly podávány s přijatelnou akutní snášenlivostí. U všech případů předávkování musí být zahájena všeobecná podpůrná opatření.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Hlášené zkušenosti s předávkováním u člověka jsou velmi omezené. Jednotlivé dávky až 70 mg byly u dospělé populace podávány s přijatelnou akutní snášenlivostí.

V případech podezření na předávkování je nezbytné vyhodnotit hladiny everolimu v krvi. Ve všech případech předávkování musí být zahájena obecná podpůrná opatření. Everolimus není v žádném relevantním stupni považován za dialyzovatelný (méně než 10 % bylo odstraněno do 6 hodin po hemodialýze).

#### Pediatrická populace

Omezený počet pediatrických pacientů byl vystaven dávkám vyšším než 10 mg/m<sup>2</sup>/den. V těchto případech nebyly hlášeny žádné známky akutní toxicity.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EG02

### *Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin*

#### Mechanismus účinku

Everolimus je selektivním inhibítozem mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). mTOR je klíčová serin / threonin kináza, jejíž aktivita je u mnoha lidských nádorů zvýšená. Everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a tvoří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice signální kaskády mTORC1 interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (S6K1) a vazebného proteinu 4E (4EBP-1) eukaryotického elongačního faktoru, které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. S6K1 se považuje za aktivační funkční doménu 1 estrogenového receptoru zodpovědnou za aktivaci receptoru, která je nezávislá na ligandu. Everolimus redukuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který potencuje nádorové angiogenní procesy. Everolimus je účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že everolimus snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Hormonálně pozitivní pokročilý karcinom prsu*

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze III BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301) porovnávající everolimus a exemestan oproti placebu a exemestanu u postmenopauzálních žen s HER2/neu negativním pokročilým karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů s recidivou nebo progresí po předchozí léčbě letrozolem nebo anastrozolem. Randomizace byla stratifikována podle dokumentované senzitivity k předchozí hormonální léčbě a podle výskytu viscerálních metastáz. Senzitivita k předchozí hormonální léčbě byla definována (1) dokumentovaným klinickým prospěchem (úplná odpověď [CR], částečná odpověď [PR], stabilizace onemocnění  $\geq 24$  týdnů) po podání nejméně jedné předchozí hormonální léčby pokročilého onemocnění nebo (2) minimálně 24 měsíců adjuvantní hormonální terapie před recidivou onemocnění.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresse onemocnění (PFS) dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základě vyhodnocení zkoušejícím (lokální radiologické hodnocení). Podpůrné analýzy přežití bez progresse byly založené na nezávislém centrálním radiologickém hodnocení.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), míru objektivní odpovědi, míru klinického prospěchu, bezpečnost, změnu v kvalitě života (QoL) a dobu do zhoršení ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

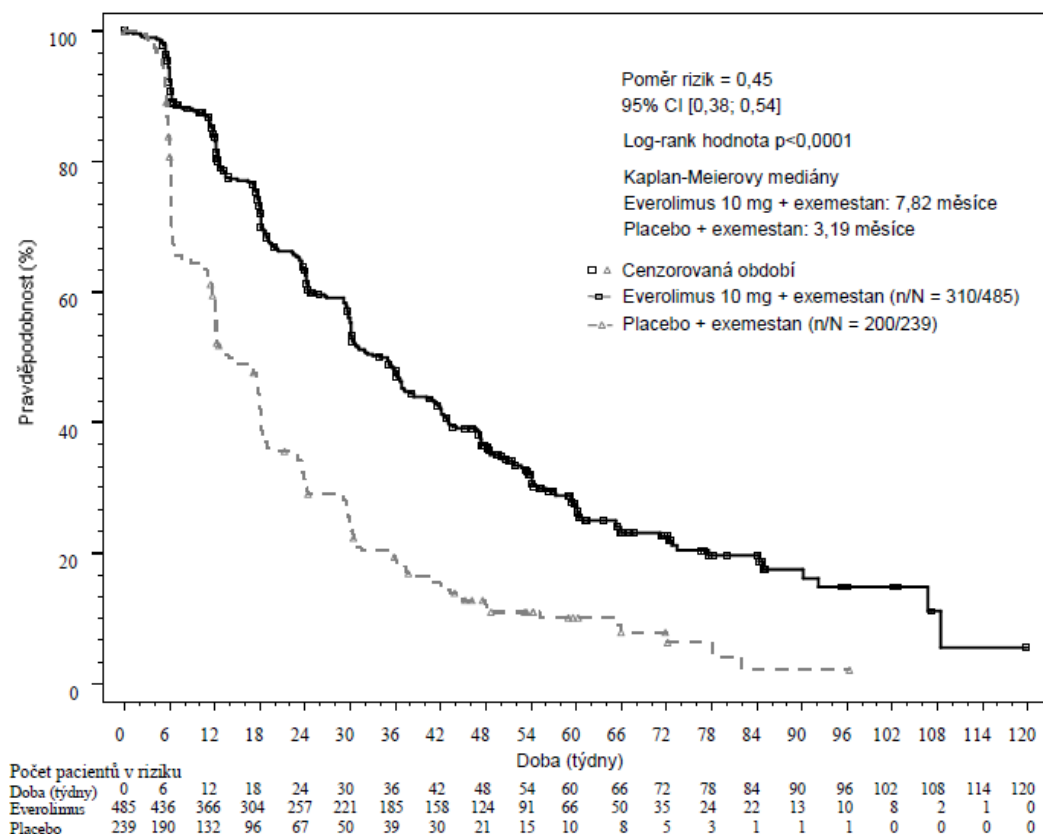
Celkem bylo randomizováno 724 pacientek v poměru 2:1 k užívání kombinace everolimu (10 mg denně) s exemestanem (25 mg denně) (n=485) nebo placeba s exemestanem (25 mg denně) (n=239). V době finální analýzy celkového přežití (OS) byl medián trvání léčby everolimem 24,0 týdne (rozmezí 1,0-199,1 týdne). Medián trvání léčby exemestanem byl delší ve skupině užívající everolimus s exemestanem - 29,5 týdne (1,0-199,1) v porovnání s 14,1 týdne (1,0-156,0) ve skupině užívající placebo + exemestan.

Výsledky účinnosti pro primární cílový parametr byly získány na základě finální analýzy PFS (viz tabulka 4 a obrázek 1). V době progresu onemocnění pacientky v rameni s placebem a exemestanem nemohly přecházet do ramene s everolimem.

**Tabulka 6 BOLERO-2 výsledky účinnosti**

Hodnocené parametry	Everolimus <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Poměr rizik	p-hodnota
<b>Medián přežití bez progresu onemocnění (měsíce) (95% CI)</b>				
Radiologické hodnocení vyšetřujícím	7,8 (6,9 až 8,5)	3,2 (2,8 až 4,1)	0,45 (0,38 až 0,54)	<0,0001
Nezávislé radiologické hodnocení	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 přežití (měsíce) (95% CI)</b>				
Medián celkového přežití	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Nejlepší celková odpověď (%) (95% CI)</b>				
Míra objektivní odpovědi <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>
Míra klinického prospěchu <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 exemestan <sup>b</sup> Míra objektivní odpovědi = podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí <sup>c</sup> Míra klinického prospěchu = podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí nebo stabilizací onemocnění $\geq 24$ týdny <sup>d</sup> Není relevantní <sup>e</sup> p-hodnota je získána exaktním Cochran-Mantel-Haenszelovým testem za použití stratifikované verze permutačního testu dle Cochran-Armitage.				

**Obrázek 1 BOLERO-2 Křivky přežití bez progresu dle Kaplana-Meiera (radiologické hodnocení zkoušejícím)**



Odhadované přežití bez progresu onemocnění bylo též podpořeno výsledky plánované analýzy podskupin při hodnocení zkoušejícím. Pozitivní účinky léčby everolimem a exemestanem byly pozorovány u všech hodnocených podskupin (věk, senzitivita k předchozí hormonální léčbě, počet postižených orgánů, stav pouze kostních metastáz při zahájení léčby a výskyt viscerálních metastáz a napříč hlavními demografickými a prognostickými skupinami) a s odhadovaným poměrem rizik (HR hazard ratio) oproti placebu a exemestanu v rozmezí 0,25 až 0,60.

Při porovnání léčebných ramen nebyly mezi dobami do zhoršení ( $\geq 5\%$ ) v globálních a funkčních doménách při hodnocení dotazníkem QLQ-C30 zjištěny žádné rozdíly.

BOLERO-6 (Studie CRAD001Y2201), třiramenná, randomizovaná, otevřená studie fáze II, porovnávající everolimus v kombinaci s exemestanem oproti everolimu v monoterapii a oproti kapecitabinu v léčbě postmenopauzálních žen s HER2/neu negativním lokálně pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě letrozolem nebo anastrozolem.

Primárním cílovým parametrem studie bylo odhadnout HR pro přežití bez progresu pro everolimus + exemestan oproti everolimu v monoterapii. Klíčovým sekundárním cílem bylo odhadnout HR pro přežití bez progresu pro everolimus + exemestan oproti kapecitabinu.

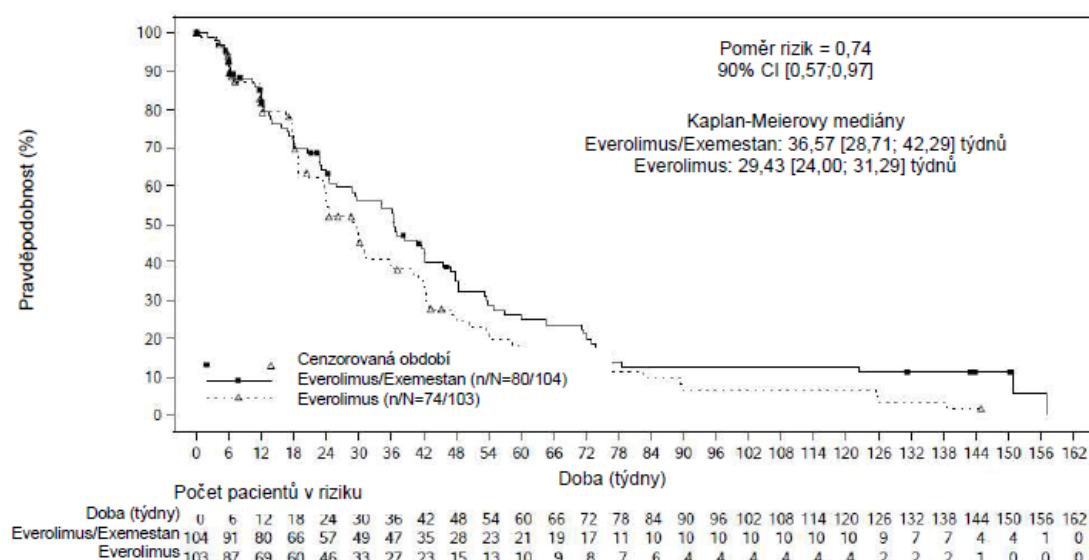
Další sekundární cíle zahrnovaly vyhodnocení celkového přežití, míru objektivní odpovědi, míru klinického prospěchu, bezpečnost, dobu do zhoršení ECOG, dobu do zhoršení kvality života a spokojenost s léčbou (dle dotazníku TSQM). Nebylo plánováno žádné formální statistické porovnání.

Celkem 309 pacientek bylo randomizováno v poměru 1:1:1 do tří ramen: kombinace everolimus (10 mg denně) + exemestan (25 mg denně) (n=104), everolimus v monoterapii (10 mg denně) (n=103) nebo kapecitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> 2krát denně po dobu 2 týdnů následovaný týdnem bez léčby, 3týdenní

cyklus) (n=102). V době ukončení sběru dat byl medián trvání léčby 27,5 týdne (rozsah 2,0-165,7) v rameni everolimus + exemestan, 20 týdnů (1,3-145,0) v rameni s everolimem a 26,7 týdnů (1,4-177,1) v rameni s kapecitabinem.

Výsledek finální analýzy doby přežití bez progresce, stanovené na základě 154 PFS událostí vyhodnocených zkoušejícími, ukázal odhadovaný HR 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) ve prospěch ramene obsahujícího everolimus + exemestan v porovnání s ramenem obsahujícím samotný everolimus. Medián PFS byl 8,4 měsíců (90% CI: 6,6; 9,7) v rameni everolimus + exemestan a 6,8 měsíců (90% CI: 5,5; 7,2) v rameni s everolimem v monoterapii.

**Obrázek 2 BOLERO-6 Křivky přežití bez progresce dle Kaplan-Meiera (radiologické hodnocení zkoušejícím)**



U sekundárního klíčového cílového parametru PFS byl odhadovaný HR 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66) ve prospěch ramene s kapecitabinem oproti rameni s kombinací everolimus + exemestan, stanovený na základě celkového množství 148 PFS událostí.

Výsledky celkového přežití (sekundární cílový parametr) nebyly v souladu s výsledky primárního cílového parametru PFS, byl zde pozorován trend, který upřednostňoval rameno se samotným everolimem. Odhadovaný HR pro porovnání celkového přežití v rameni s everolimem oproti rameni s kombinací everolimus + exemestan byl 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70). Odhadovaný HR pro porovnání celkového přežití v rameni s kombinací everolimus + exemestan oproti rameni s kapecitabinem byl 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

#### *Pokročilé pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)*

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze III RADIANT-3 (studie CRAD001C2324) porovnávající everolimus s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC) oproti placebu s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s pokročilým pankreatickým neuroendokrinním tumorem prokázala statisticky významný klinický prospěch everolimu oproti placebu 2,4násobným prodloužením mediánu přežití bez progresce (PFS) (11,04 měsíce oproti 4,6 měsíce), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; p<0,0001) (viz tabulka 7 a obrázek 3).

Studie RADIANT-3 zahrnovala pacienty s dobře a středně diferencovanými pokročilými pankreatickými neuroendokrinními tumory, jejichž onemocnění progredovalo během předchozích 12 měsíců. Léčba somatostatinovými analogy byla povolena jako součást nejlepší podpůrné léčby.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti zkoušejícím odslepeni. Ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat everolimus v otevřené fázi studie.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly bezpečnost, míru objektivní odpovědi, trvání odpovědi a celkové přežití.

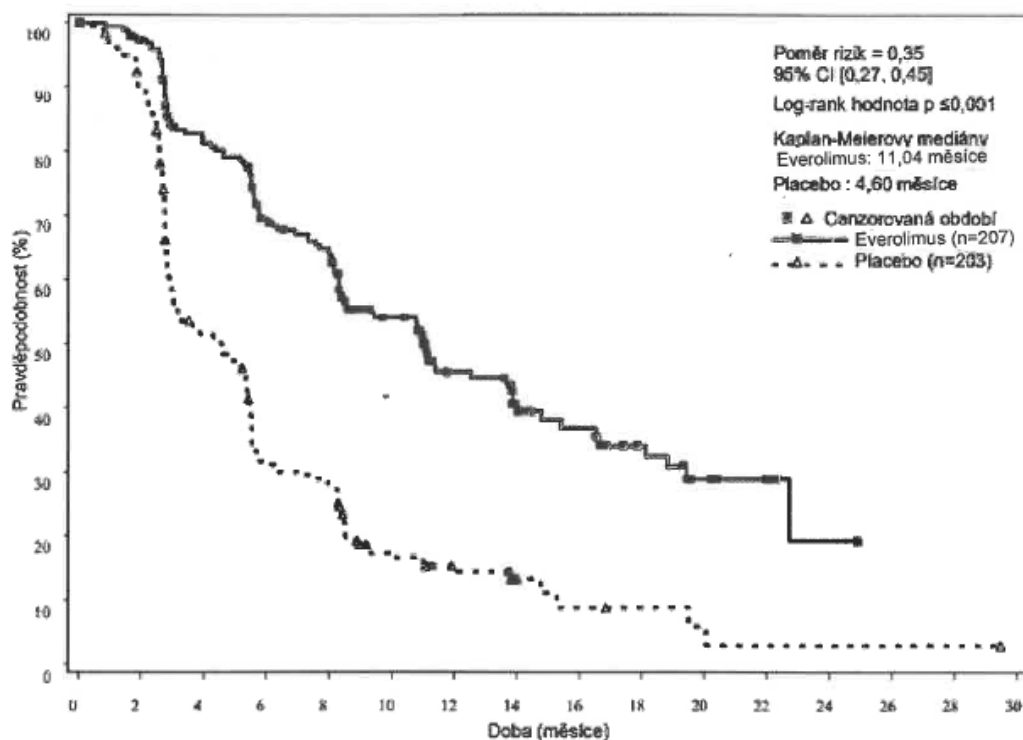
Celkem bylo randomizováno 410 pacientů v poměru 1:1 k užívání everolimu 10 mg/den (n=207) nebo placebo (n=203). Demograficky bylo rozdělení dobře vyvážené (medián věku 58 let, 55 % mužů, 78,5 % bílé rasy). Padesát osm procent pacientů v obou ramenech užívalo před vstupem do studie systémovou terapii. Medián trvání léčby v zaslepené studii byl 37,8 týdnů (rozmezí 1,1-129,9 týdnů) pro pacienty užívající everolimus a 16,1 týdnů (rozmezí 0,4-147,0 týdnů) pro pacienty užívající placebo.

Po progresi onemocnění nebo po odslepení studie bylo 172 z 203 pacientů (84,7 %) původně randomizovaných do placebové větve převedeno na otevřené užívání everolimu. Medián trvání léčby po odslepení byl 47,7 týdne u všech pacientů; 67,1 týdne u 53 pacientů randomizovaných k everolimu, kteří byli převedeni na otevřené užívání everolimu a 44,1 týdne u 172 pacientů randomizovaných k placebo, kteří byli převedeni na otevřené užívání everolimu.

**Tabulka 7 RADIANT-3 – výsledky účinnosti**

Populace	Everolimus n=207	Placebo n=203	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota p
<b>Medián přežití bez progresce onemocnění (měsíce) (95% CI)</b>				
Radiologické hodnocení zkoušejícím	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Nezávislé radiologické hodnocení	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
<b>Medián celkové doby přežití (měsíce) (95% CI)</b>				
Medián celkového přežití	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

**Obrázek 3 RADIANT-3 – Křivky přežití bez progresce onemocnění dle Kaplana-Meiera (radiologické hodnocení zkoušejícím)**



Počet pacientů, kteří jsou stále v ohrožení

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 gastrointestinální nebo plicní neuroendokrinní tumory*

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III RADIANT-4 (studie CRAD001T2302) porovnávající everolimus s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC) oproti placebu s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s pokročilým dobře diferencovaným (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčním gastrointestinálním nebo plicním neuroendokrinním tumorem bez anamnézy a bez příznaků karcinoidového syndromu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS) dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základě nezávislého radiologického posouzení. Podpůrná PFS analýza byla založena na lokálním posouzení zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), míru celkové odpovědi, míru kontroly nemoci, bezpečnost a změnu kvality života (FACT-G) a dobu do zhoršení WHO výkonnostního stavu (WHO PS).

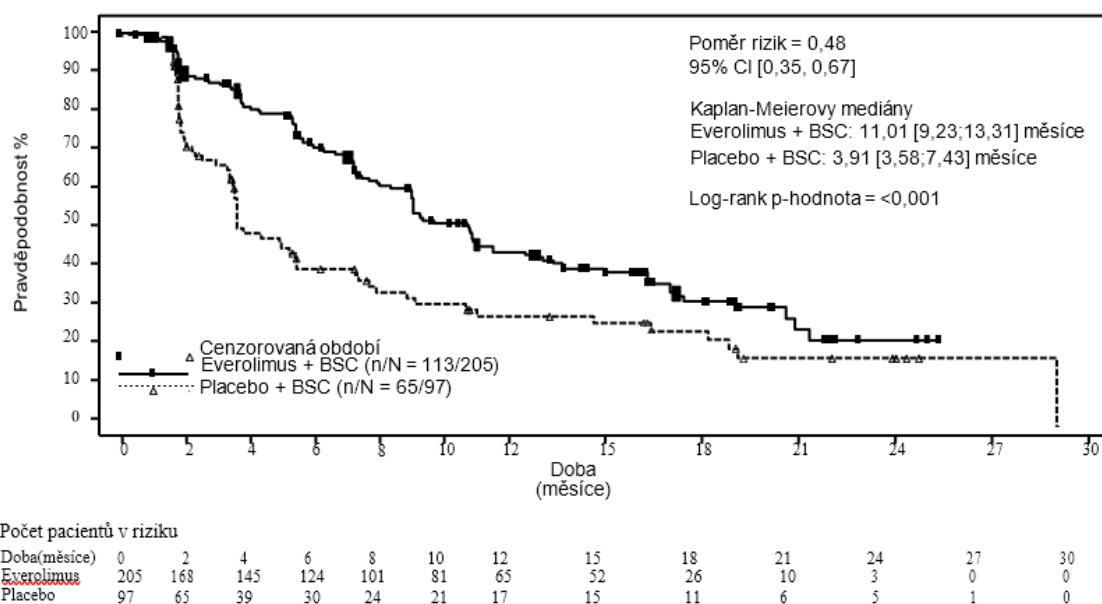
Celkem bylo randomizováno 302 pacientů v poměru 2:1 k užívání everolimu v dávce 10 mg/den (n=205) nebo placeba (n=97). Demografické charakteristiky i charakteristiky onemocnění byly celkově vyvážené (medián věku 63 let [rozmezí 22 až 86], 76 % bělochů, předchozí léčba somatostatinovými analogy [SSA] v anamnéze). Medián trvání léčby v zaslepené části studie byl 40,4 týdnů pro pacienty užívající everolimus a 19,6 týdnů pro pacienty užívající placebo. Po primární PFS analýze přešlo 6 pacientů v otevřené fázi studie z ramene s placebem na everolimus.

Výsledky účinnosti pro primární cílový parametr studie PFS (nezávislé radiologické hodnocení) byly získány z konečné analýzy PFS (viz tabulka 8 a obrázek 4). Výsledky účinnosti pro PFS (radiologické hodnocení zkoušejícím) byly získány z konečné analýzy OS (viz tabulka 8).

**Tabulka 8 RADIANT-4 – Výsledky přežití bez progresu onemocnění**

Populace	Everolimus n=205	Placebo n=97	Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota <sup>a</sup>
<b>Medián přežití bez progresu (měsíce) (95% CI)</b>				
Nezávislé radiologické hodnocení	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Radiologické hodnocení zkoušejícím	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001
<sup>a</sup> Jednostranná p-hodnota získaná ze stratifikovaného log-rank testu				

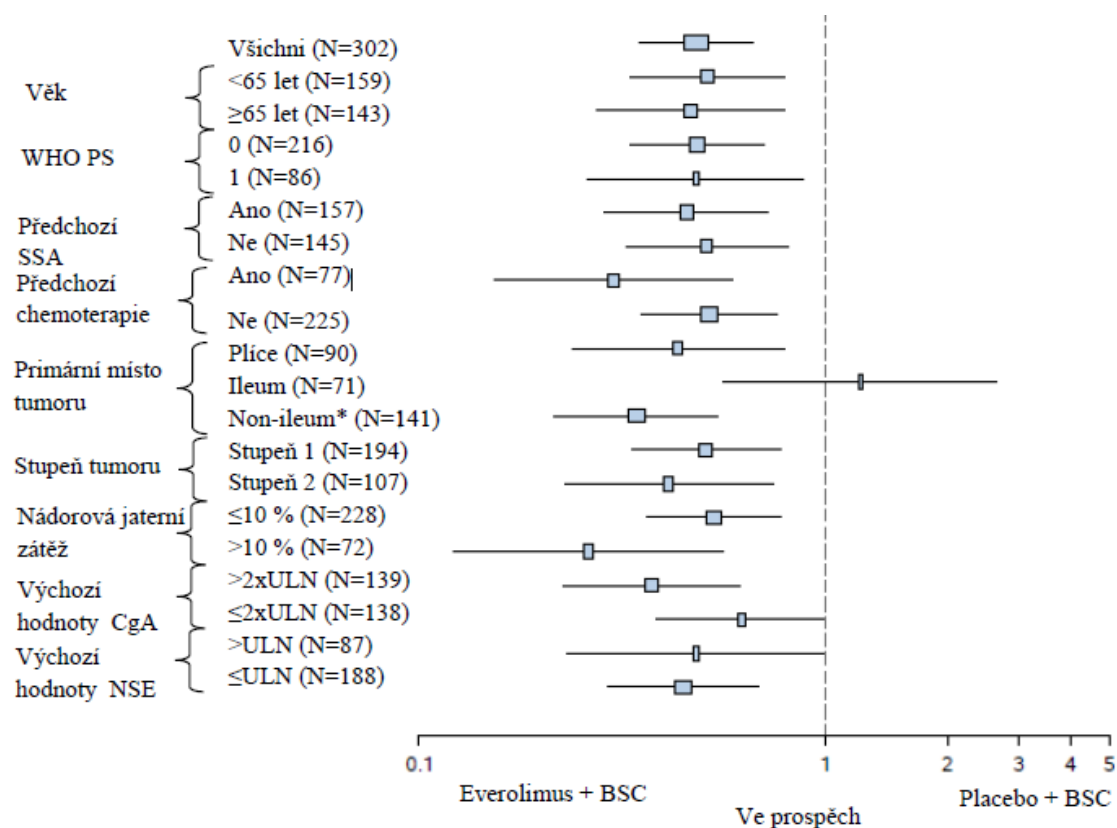
**Obrázek 4 RADIANT-4 – Křivky přežití bez progresu onemocnění dle Kaplan-Meiera (nezávislé radiologické hodnocení)**



V podpůrných analýzách byl pozorován pozitivní efekt léčby u všech podskupin s výjimkou podskupiny pacientů s primárním místem vzniku nádoru v ileu (Ileum: HR=1,22 [95% CI: 0,56-2,65]; Non-ileum: HR=0,34 [95% CI: 0,22-0,54]; Plíce: HR=0,43 [95% CI: 0,24-0,79]) (viz obrázek 5).

**Obrázek 5 RADIANT-4 – Výsledky přežití bez progresu onemocnění dle předem specifikované podskupiny pacientů (nezávislé radiologické hodnocení)**





\*Non-ileum: žaludek, tlusté střevo, rektum, apendix, cékum, duodenum, jejunum, karcinom neznámého primárního původu a další tumory gastrointestinálního původu

ULN: Horní hranice normálních hodnot

CgA: Chromogranin A

NSE: Neuron-specifická enoláza

Poměr rizik (95% CI) dle stratifikovaného Coxova modelu

Konečná analýza celkového přežití (OS) neukázala statisticky významný rozdíl mezi těmi pacienty, kteří dostávali everolimus nebo placebo během zaslepeného léčebného období studie (HR=0,90 [95% CI: 0,66 až 1,22]).

Mezi oběma rameny nebyl pozorován žádný rozdíl v čase do definitivního zhoršení WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61]) a čase do definitivního zhoršení kvality života (celkového skóre FACT-G (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10])).

#### *Pokročilý renální karcinom*

Byla provedena mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze III RECORD-1 (studie CRAD001C2240) porovnávající everolimus v dávce 10 mg/den a placebo, v obou případech v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou, u pacientů s metastazujícím renálním karcinomem, jejichž onemocnění progredovalo během léčby nebo po léčbě VEGFR-TKI (tyrosinkinázový inhibitor receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor) (sunitinib, sorafenib nebo sunitinib a sorafenib). Byla povolena také předchozí léčba bevacizumabem a interferonem- $\alpha$ . Pacienti byli rozčleněni podle prognostického skóre Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (do skupin s příznivým vs středním vs vysokým rizikem) a podle předchozí protinádorové terapie (1 vs 2 předchozí VEGFR-TKI).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progrese onemocnění, dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a hodnocené prostřednictvím zaslepené, nezávislé centrální hodnotící komise. Sekundární cílové parametry zahrnovaly bezpečnost, míru objektivní odpovědi nádoru, celkové přežití, příznaky související s onemocněním a kvalitu

života. Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti odslepeni zkoušejícím: ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat everolimus v dávce 10 mg/den v otevřené fázi studie. Nezávislá komise monitorující data (Independent Data Monitoring Committee) doporučila ukončit tuto studii v době druhé interim analýzy, jelikož bylo dosaženo primárního cílového parametru.

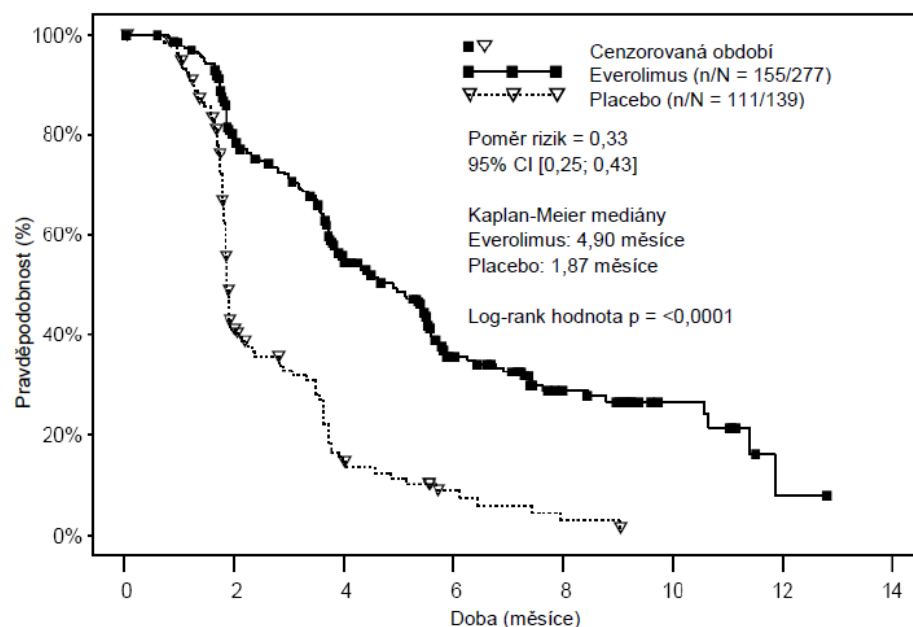
Celkem bylo randomizováno 416 pacientů v poměru 2:1 k užívání everolimu (n=277) nebo placebo (n=139). Demograficky bylo rozdělení dobře vyvážené (celkový medián věku [61 let; rozmezí 27-85], 78 % mužů, 88 % bílé rasy, počet předchozí VEGFR-TKI léčby [1-74 %, 2-26 %]). Medián trvání léčby v zaslepené studii byl 141 dní (rozmezí 19-451 dní) pro pacienty užívající everolimus a 60 dní (rozmezí 21-295 dní) pro pacienty užívající placebo.

Everolimus oproti placebu prokázal vyšší účinnost ve smyslu dosažení primárního cílového parametru, přežití bez progresce onemocnění, se statisticky významným 67% snížením rizika progresce nebo úmrtí (viz tabulka 9 a obrázek 6).

**Tabulka 9 RECORD-1 - Výsledky přežití bez progresce onemocnění**

Populace	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Poměr rizik (95% CI)	p- hodnota
		Medián přežití bez progresse onemocnění (měsíce) (95% CI)			
Primární analýza					
Všichni (zaslepená, nezávislá centrální hodnotící komise)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
Podpůrná analýza/analýza senzitivity					
Všichni (lokální hodnocení zkoušejícím)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
MSKCC prognostické skóre (zaslepená nezávislá centrální hodnotící komise)					
Příznivé riziko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Střední 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					

**Obrázek 6 RECORD-1 - Křivky přežití bez progresce onemocnění dle Kaplan-Meiera (nezávislá centrální kontrola)**



Počet pacientů dosud v riziku

Doba (měsíce)	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

Šestiměsíční výskyt přežití bez progresse onemocnění byl 36 % pro léčbu everolimem a 9 % pro placebo.

Potvrzené objektivní odpovědi nádoru byly pozorovány u 5 pacientů (2 %), kteří užívali everolimus, zatímco u pacientů s placebem nebyla pozorována žádná odpověď. Proto tedy prospěch z přežití bez progresse onemocnění odráží primárně populaci se stabilizací onemocnění (což odpovídá 67 % léčených ve skupině s everolimem).

Nebyl zaznamenán statisticky významný s léčbou související rozdíl v celkovém přežití (poměr rizik 0,87; interval spolehlivosti: 0,65-1,17;  $p=0,177$ ). Přejít na podávání everolimu v otevřené fázi studie po progresi onemocnění u pacientů zařazených do skupiny s placebem zmařilo možnost odhalení jakýchkoli s léčbou souvisejících rozdílů v celkovém přežití.

## ***Renální angiomyolipom / SEGA***

### Mechanismus účinku

Everolimus je selektivní inhibitor mTOR (savčí cíl rapamycinu). mTOR je klíčová serin-threonin kináza, o jejíž aktivitě je známo, že je upregulována u řady lidských rakovin. Everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a vytváří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice signální dráhy mTORC1 interferuje s translací a syntézou proteinů snížením aktivity S6 ribozomální proteinkinázy (S6K1) a proteinu vázajícího eukaryotický elongační faktor 4E (4EBP-1), které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. Everolimus může snížit hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). U pacientů s TSC léčba everolimem zvyšuje VEGF-A a snižuje hladiny VEGF-D. Everolimus je silný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva spojených s krevními cévami a bylo prokázáno, že snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*.

Dva primární regulátory signalizace mTORC1 jsou onkogenové supresory komplexu tuberin-skleróza 1 a 2 (TSC1, TSC2). Ztráta buď TSC1 nebo TSC2 vede ke zvýšeným hladinám rheb-GTP, ras rodiny GTPázy, která interaguje s komplexem mTORC1 a způsobuje jeho aktivaci. Aktivace mTORC1 vede k downstream kinázové signalizační kaskádě, včetně aktivace S6 kináz. U syndromu TSC vedou inaktivující mutace v genu TSC1 nebo TSC2 k tvorbě hamartomů v celém těle.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Renální angiomyolipom spojený s TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), randomizovaná, kontrolovaná studie fáze III byla provedena za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti everolimu u pacientů s TSC plus renálním angiomyolipomem. Pro vstup byla vyžadována přítomnost alespoň jednoho angiomyolipomu  $\geq 3$  cm v nejdelším průměru pomocí CT/MRI (na základě místního radiologického posouzení).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra odpovědi angiomyolipomu na základě nezávislého centrálního radiologického hodnocení. Analýza byla stratifikována podle použití antiepileptik indukujících enzymy při randomizaci (ano/ne).

Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly čas do progresu angiomyolipomu a míru odezvy kožních lézí.

Celkem bylo randomizováno 118 pacientů, 79 na everolimus v dávce 10 mg denně a 39 na placebo. Medián věku byl 31 let (rozmezí: 18 až 61 let; 46,6 % bylo  $<30$  let v době zařazení do studie), 33,9 % byli muži a 89,0 % byli běloši. Ze zařazených pacientů mělo 83,1 % angiomyolipomy  $\geq 4$  cm (28,8 %  $\geq 8$  cm), 78,0 % mělo bilaterální angiomyolipomy a 39,0 % podstoupilo předchozí embolizaci ledviny/nefrektomii; 96,6 % mělo na počátku kožní léze a 44,1 % mělo cílové SEGA (nejméně jeden SEGA  $\geq 1$  cm v nejdelším průměru).

Výsledky ukázaly, že primární cíl související s nejlepší celkovou odpovědí angiomyolipomu byl splněn s nejlepší celkovou mírou odpovědi 41,8 % (95% CI: 30,8, 53,4) u ramene s everolimem ve srovnání s 0 % (95% CI: 0,0, 9,0) u ramene placeba ( $p < 0,0001$ ) (tabulka 10).

Pacientům původně léčeným placebem bylo umožněno přejít na everolimus v době progresu angiomyolipomu a po zjištění, že léčba everolimem je lepší než léčba placebem. V době konečné analýzy (4 roky po poslední randomizaci pacienta) byl medián expozice everolimu 204,1 týdnů (rozmezí 2 až 278). Míra nejlepší celkové odpovědi angiomyolipomu se zvýšila na 58,0 % (95% CI: 48,3, 67,3), s mírou stabilního onemocnění 30,4 % (tabulka 10).

Mezi pacienty léčenými everolimem během studie nebyly hlášeny žádné případy nefrektomie související s angiomyolipomem a pouze jeden případ embolizace ledviny.

**Tabulka 10 EXIST-2 - Angiomyolipomová odpověď**

	Primární analýza <sup>3</sup>			Finální analýza <sup>4</sup>
	everolimus n=79	Placebo n=39	p-value	everolimus n=112
<b>Primární analýza</b>				
<b>Míra odpovědi angiomyolipomu<sup>1,2</sup> - %</b>	41,8	0	<0,0001	58,0
95% CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
<b>Nejlepší celková reakce angiomyolipomu - %</b>				
Odezva	41,8	0		58,0
Stabilní onemocnění	40,5	79,5		30,4
Progrese	1,3	5,1		0,9
Nehodnotitelné	16,5	15,4		10,7
<sup>1</sup> Podle nezávislého centrálního radiologického hodnocení				
<sup>2</sup> Angiomyolipomové odpovědi byly potvrzeny opakovaným skenováním. Odpověď byla definována jako: $\geq 50\%$ snížení součtu objemu angiomyolipomu vzhledem k výchozí hodnotě, plus absence nového angiomyolipomu $\geq 1,0$ cm v nejdelším průměru, plus žádné zvýšení objemu ledvin $>20\%$ od nejnižší hodnoty, plus absence angiomyolipomu $\geq 2$ stupně související krvácení.				
<sup>3</sup> Primární analýza pro dvojitě zaslepené období				
<sup>4</sup> Finální analýza zahrnuje pacienty, kteří přešli ze skupiny s placebem; medián trvání expozice everolimu 204,1 týdnů				

Konzistentní účinky léčby na míru odpovědi angiomyolipomu při primární analýze účinnosti byly pozorovány ve všech hodnocených podskupinách (tj. užívání antiepileptik indukujících enzymy versus nepoužívání antiepileptik indukujících enzymy, pohlaví, věk a rasa).

V konečné analýze se snížení objemu angiomyolipomu zlepšilo při dlouhodobé léčbě everolimem. V týdnech 12, 96 a 192 bylo pozorováno  $\geq 30\%$  snížení objemu u 75,0 %, 80,6 % a 85,2 % léčených pacientů. Podobně bylo ve stejných časových bodech pozorováno  $\geq 50\%$  snížení objemu u 44,2 %, 63,3 % a 68,9 % léčených pacientů.

Medián doby do progrese angiomyolipomu byl 11,4 měsíce v rameni s placebem a nebyl dosažen v rameni s everolimem (HR 0,08; 95% CI: 0,02, 0,37;  $p < 0,0001$ ). Progrese byla pozorována u 3,8 % pacientů v rameni s everolimem ve srovnání s 20,5 % v rameni s placebem. Odhadovaná míra bez progrese po 6 měsících byla 98,4 % v rameni s everolimem a 83,4 % v rameni s placebem. Při konečné analýze nebylo dosaženo mediánu doby do progrese angiomyolipomu. Progrese angiomyolipomu byla pozorována u 14,3 % pacientů. Odhadovaná míra progrese angiomyolipomu po 24 a 48 měsících byla 91,6 % a 83,1 %.

Při primární analýze byly pozorovány míry odezvy kožních lézí 26,0 % (95% CI: 16,6, 37,2) v rameni s everolimem a 0 % (95% CI: 0,0, 9,5) v rameni s placebem ( $p = 0,0002$ ). Při konečné analýze se míra odezvy kožních lézí zvýšila na 68,2 % (95% CI: 58,5, 76,9), přičemž jeden pacient hlásil potvrzenou kompletní klinickou odpověď kožních lézí a žádný pacient nezaznamenal progresivní onemocnění jako nejlepší odpověď.

V explorativní analýze pacientů s TSC s angiomyolipomem, kteří také měli SEGA, byla míra odpovědi SEGA (podíl pacientů s  $\geq 50\%$  snížením cílového objemu lézí oproti výchozí hodnotě bez progresu) 10,3 % v rameni s everolimem v primární analýze (oproti žádné odpovědi hlášené u 13 pacientů randomizovaných na placebo s lézí SEGA na začátku) a v konečné analýze se zvýšila na 48,0 %.

Post-hoc analýza podskupin EXIST-2 (studie CRAD001M2302) provedená v době primární analýzy prokázala, že míra odpovědi angiomyolipomu je snížena pod prahovou hodnotu 5 ng/ml (tabulka 11).

**Tabulka 11 EXIST-2 – Míry odpovědi angiomyolipomu podle kategorie časově zprůměrované  $C_{min}$  při primární analýze**

Časově zprůměrovaná $C_{min}$ kategorie	Počet pacientů	Míra odezvy	95% interval spolehlivosti
$\leq 5$ ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
$> 5$ ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Rozdíl <sup>1</sup>		-0,224	-0,475; 0,027

<sup>1</sup> Rozdíl je " $\leq 5$  ng/ml" mínus " $> 5$  ng/ml"

#### *SEGA spojená s TSC*

##### *Studie fáze III u pacientů se SEGA*

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze III everolimu versus placebo byla provedena u pacientů se SEGA bez ohledu na věk. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, aby dostávali buď everolimus, nebo odpovídající placebo. Pro vstup byla vyžadována přítomnost alespoň jedné SEGA léze  $\geq 1,0$  cm v nejdelším průměru pomocí MRI (na základě místního radiologického posouzení). Kromě toho byl pro vstup vyžadován sériový radiologický důkaz růstu SEGA, přítomnost nové léze SEGA  $\geq 1$  cm v nejdelším průměru nebo nový nebo zhoršující se hydrocefalus.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra odpovědi SEGA na základě nezávislého centrálního radiologického přehledu. Analýza byla stratifikována podle použití antiepileptik indukujících enzymy při randomizaci (ano/ne).

Klíčové sekundární cílové parametry v hierarchickém pořadí sledování zahrnovaly absolutní změnu četnosti veškerých epileptických záchvatů během 24hodinového EEG od výchozího stavu do 24. týdne, doby do progresu SEGA a výskytu odpovědí kožních lézí.

Celkem bylo randomizováno 117 pacientů, 78 pro everolimus a 39 pro placebo. Obě léčebná ramena byla obecně dobře vyvážená s ohledem na demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu a anamnézu předchozí léčby SEGA. V celkové populaci bylo 57,3 % pacientů mužů a 93,2 % bělochů. Medián věku pro celou populaci byl 9,5 roku (věkové rozmezí pro rameno s everolimem: 1,0 až 23,9; věkové rozmezí pro rameno s placebem: 0,8 až 26,6), 69,2 % pacientů bylo ve věku 3 až <18 let a 17,1 % bylo při náboru mladších 3 let.

Ze zařazených pacientů mělo 79,5 % bilaterální SEGA, 42,7 % mělo  $\geq 2$  cílové SEGA léze, 25,6 % mělo nižší růst, 9,4 % mělo známky hluboké parenchymální invaze, 6,8 % mělo rentgenový průkaz hydrocefalu a 6,8 % prodělalo předchozí chirurgický zákrok kvůli SEGA. Celkem 94,0 % mělo ve výchozím stavu kožní léze a 37,6 % mělo cílové renální angiomyolipomové léze (nejméně jeden angiomyolipom  $\geq 1$  cm v nejdelším průměru).

Medián trvání léčby zaslepené studie byl 9,6 měsíce (rozmezí: 5,5 až 18,1) u pacientů užívajících everolimus a 8,3 měsíce (rozmezí: 3,2 až 18,3) u pacientů užívajících placebo.

Výsledky ukázaly, že everolimus byl lepší než placebo v primárním cílovém parametru nejlepší celkové odpovědi SEGA ( $p < 0,0001$ ). Míra odpovědi byla 34,6 % (95% CI: 24,2, 46,2) v ramenu s everolimem ve srovnání s 0 % (95% CI: 0,0, 9,0) v ramenu s placebem (tabulka 12). Navíc u všech 8 pacientů v rameni s everolimem, kteří měli radiografický průkaz hydrocefalu ve výchozím stavu, došlo ke snížení objemu komor.

Pacientům, kteří původně dostávali placebo, bylo umožněno přejít na léčbu everolimem v období progresu SEGA a po zjištění, že léčba everolimem byla účinnější než užívání placeba. Všichni pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku everolimu byli sledováni do vysazení léčivého přípravku nebo do ukončení studie. V době finální analýzy byl medián trvání expozice u všech těchto pacientů 204,9 týdnů (rozmezí: 8,1 až 253,7). Nejlepší celková míra odpovědi SEGA vzrostla při finální analýze na 57,7 % (95% CI: 47,9, 67,0).

U žádného pacienta v průběhu celé studie nebyl potřebný chirurgický zákrok kvůli SEGA.

**Tabulka 12 EXIST-1 – Odezva SEGA**

	Primární analýza <sup>3</sup>			Finální analýza <sup>4</sup>
	Everolimus n=78	Placebo n=39	p-hodnota	Everolimus n=111
SEGA míra odezvy <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
<b>Nejlepší celková odpověď SEGA - (%)</b>				
Odpověď	34,6	0		57,7
Stabilní onemocnění	62,8	92,3		39,6
Progrese	0	7,7		0
Nehodnotitelné	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> Podle nezávislého centrálního radiologického hodnocení

<sup>2</sup> SEGA odpovědi byly potvrzeny opakovaným snímkováním. Odpověď byla definovaná jako:  $\geq 50\%$  snížení celkového objemu SEGA oproti výchozímu stavu, plus žádné jednoznačné zhoršení necílových SEGA lézí, plus absence nové SEGA  $\geq 1$  cm v nejdelším průměru plus žádný nový nebo zhoršující se hydrocefalus.

<sup>3</sup> Primární analýza dvojité zaslepené fáze

<sup>4</sup> Finální analýza zahrnuje pacienty, kteří přešli ze skupiny s placebem; medián trvání expozice everolimu 204,9 týdnů

Konzistentní léčebné výsledky byly pozorovány ve všech hodnocených podskupinách primární analýzy (např. použití antiepileptik indukujících aktivitu enzymů oproti nepoužití antiepileptik indukujících aktivitu enzymů, pohlaví a věk).

Během dvojité zaslepené fáze bylo patrné zmenšení objemu SEGA během úvodních 12 týdnů léčby everolimem: u 29,7 % (22/74) pacientů došlo k  $\geq 50\%$  zmenšení objemu a u 73,0 % (54/74) došlo k  $\geq 30\%$  zmenšení objemu. Trvalé zmenšení bylo patrné: ve 24. týdnu mělo 41,9 % (31/74) pacientů  $\geq 50\%$  zmenšení a 78,4 % (58/74) pacientů  $\geq 30\%$  zmenšení objemu SEGA.

U osob léčených everolimem (n=111) ve studii, včetně pacientů, kteří přešli ze skupiny s placebem, přetrvávala odpověď nádoru, která byla dosažena již po 12 týdnech léčby everolimem, i v pozdějších časových bodech. Podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 50% zmenšení objemu SEGA, byl 45,9 % (45/98) v 96. týdnu a 62,1 % (41/66) v 192. týdnu od začátku léčby. Obdobně, podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 30% snížení množství SEGA, byl 71,4 % (70/98) v 96. týdnu a 77,3 % (51/66) v 192. týdnu od začátku léčby.

Analýza prvního klíčového sekundárního cílového parametru, změny četnosti záchvatů byla neprůkazná; tudíž navzdory skutečnosti, že pozitivní výsledky byly zjištěny ve dvou následujících

sekundárních cílových parametrech (doba do progresu SEGA a míra odpovědi kožních lézí), nemohou být formálně uznány jako statisticky signifikantní.

Medián doby do progresu SEGA založený na centrálním radiologickém hodnocení nebyl dosažen v žádném rameni léčby. Progrese byly pozorovány pouze v rameni s placebem (15,4 %;  $p=0,0002$ ). Odhadovaný výskyt bez progresu v 6. měsíci byl 100 % v rameni s everolimem a 85,7 % v rameni s placebem. Dlouhodobé sledování pacientů randomizovaných do skupiny s everolimem či do skupiny s placebem, kde pacienti později přešli na everolimus, prokázalo přetrvávající odpověď.

V době primární analýzy everolimus prokázal klinicky významná zlepšení v odpovědi kožních lézí ( $p=0,0004$ ), s mírou odpovědi 41,7 % (95% CI: 30,2, 53,9) pro rameno s everolimem a 10,5 % (95% CI: 2,9, 24,8) pro rameno s placebem. Při konečné analýze se míra odezvy kožních lézí zvýšila na 58,1 % (95% CI: 48,1, 67,7).

### Studie fáze II u pacientů se SEGA

Prospektivní, otevřená, jednoramenná studie fáze II (studie CRAD001C2485) byla provedena za účelem vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti everolimu u pacientů se SEGA. Pro vstup byl vyžadován radiologický důkaz sériového růstu SEGA.

Primárním cílovým parametrem účinnosti během základní 6měsíční fáze léčby byly změny v objemu SEGA stanovené nezávislým centrálním radiologickým hodnocením. Po základní fázi léčby mohl být pacient převeden do prodloužené fáze, kde byly objemy SEGA hodnoceny každých 6 měsíců.

Celkem 28 pacientů dostalo léčbu everolimem; průměrný věk byl 11 let (rozmezí 3 až 34), 61 % mužů, 86 % bělochů. Třináct pacientů (46 %) mělo sekundární menší SEGA, včetně 12 v protilehlé komoře.

Objem primárního SEGA se snížil v 6. měsíci oproti výchozímu stavu ( $p<0,001$  [viz tabulka 13]). U žádného pacienta se nevyvinuly nové léze, zhoršení hydrocefalu nebo zvýšený intrakraniální tlak a žádný nevyžadoval chirurgickou resekci nebo jinou léčbu SEGA.

**Tabulka 13 Změna objemu primárního SEGA v průběhu času**

Objem SEGA (cm <sup>3</sup> )	Nezávislá centrální hodnocení						
	Výchozí stav n=28	Měsíc 6 n=27	Měsíc 12 n=26	Měsíc 24 n=24	Měsíc 36 n=23	Měsíc 48 n=24	Měsíc 60 n=23
<b>Objem primárního tumoru</b>							
Průměr (standardní odchylka)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Medián	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Rozmezí	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
<b>Snížení od výchozího stavu</b>							
Průměr (standardní odchylka)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Medián		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Rozmezí		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
<b>Procentní snížení od výchozího stavu, n (%)</b>							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)



Žádná změna	0	0	0	0	1 (4,2)	0
Zvýšení	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robustnost a konzistence primární analýzy byla podložena:

- změnou v objemu primární SEGA podle hodnocení v místě zkoušejícího ( $p < 0,001$ ), 75,0 % pacientů se snížením o  $\geq 30$  % a 39,3 % pacientů se snížením o  $\geq 50$  %
- změnou v objemu celkové SEGA podle hodnocení v nezávislém centru ( $p < 0,001$ )

Jeden pacient splnil předem specifikovaná kritéria pro úspěch léčby ( $>75\%$  snížení objemu SEGA) a byl dočasně vyřazen z terapie ve studii, nicméně nový růst SEGA byl zřejmý při dalším hodnocení za 4,5 měsíce a léčba byla znovu zahájena.

Dlouhodobé sledování s mediánem trvání 67,8 měsíců (rozmezí: 4,7 až 83,2) prokázalo trvalou účinnost.

#### Ostatní studie

Stomatitida je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených everolimem (viz bod 4.4 a 4.8). V postmarketingové jednoramenné studii u postmenopauzálních žen s pokročilým nádorem prsu ( $n=92$ ) byla k redukci výskytu a závažnosti stomatitidy pacientkám v době zahájení léčby everolimem (10 mg denně) a exemestanem (25 mg denně) podávána topická léčba orálním roztokem dexamethasonu 0,5 mg/5 ml bez alkoholu jako výplach úst (4krát denně během prvních 8 týdnů léčby). Výskyt stomatitidy stupně  $\geq 2$  v týdnu 8 byl 2,4 % ( $n=2/85$  hodnotitelných pacientek), což bylo méně než dříve hlášený výskyt. Výskyt stomatitidy stupně 1 byl 18,8 % ( $n=16/85$ ) a nebyl hlášen žádný případ stomatitidy stupně 3 nebo 4. Celkový bezpečnostní profil v této studii byl shodný s profilem everolimu známým v onkologických a TSC indikacích, s výjimkou mírně zvýšené četnosti orální kandidózy, která byla hlášena u 2,2 % ( $n=2/92$ ) pacientů.

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace s pankreatickým neuroendokrinním tumorem, neuroendokrinním tumorem hrudníku a s renálním karcinomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace s angiomyolipomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

U pacientů s pokročilými solidními nádory bylo za podmínek nalačno nebo po lehkém jídle bez tuků dosaženo maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) everolimu v mediánu času 1 hodiny po denním podání 5 a 10 mg everolimu.  $C_{max}$  je v rozmezí 5 až 10 mg závislá na dávce. Everolimus je substrátem a středně silným inhibitorem PgP.

### *Vliv potravy*

### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

U zdravých jedinců snížila potrava s vysokým obsahem tuků systémovou expozici everolimu v dávce 10 mg (měřeno plochou pod křivkou AUC) o 22 % a maximální plazmatickou koncentraci  $C_{max}$  o

54 %. Potrava s mírným obsahem tuků snížila AUC o 32 % a  $C_{\max}$  o 42 %. Potrava však neměla zjevný účinek na časový profil koncentrace postabsorpční fáze.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

U zdravých jedinců snížilo jídlo s vysokým obsahem tuků systémovou expozici tablet everolimu v dávce 10 mg (měřeno plochou pod křivkou AUC) o 22 % a maximální koncentraci v krvi  $C_{\max}$  o 54 %. Jídlo s mírným obsahem tuků snížilo AUC o 32 % a  $C_{\max}$  o 42 %.

U zdravých jedinců užívajících jednorázovou dávku 9 mg (3 x 3 mg) everolimu ve formě dispergovatelných tablet v suspenzi snížilo jídlo s vysokým obsahem tuků AUC o 11,7 % a maximální koncentraci v krvi  $C_{\max}$  o 59,8 %. Jídlo s mírným obsahem tuků snížilo AUC o 29,5 % a  $C_{\max}$  o 50,2 %.

Jídlo však nemělo zjevný účinek na časový profil koncentrace postabsorpční fáze 24 hodin po podání jakékoli lékové formy.

### **Distribuce**

Distribuční poměr krev/plazma everolimu, který je závislý na koncentraci v rozmezí 5 až 5000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Přibližně 20% koncentrace everolimu v krvi se u pacientů s nádorem užívajících everolimus v dávce 10 mg/den nachází v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 74 %, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s pokročilými solidními nádory byl distribuční objem  $V_d$  191 l pro zdánlivý centrální kompartment a 517 l pro zdánlivý periferní kompartment.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Preklinické studie u potkanů prokazují:

- Rychlé vychytávání everolimu v mozku následované pomalým vyplavováním
- Radioaktivní metabolity [3H]everolimu nepřekračují významnou měrou hematoencefalickou bariéru
- Na dávce závislou penetraci everolimu do mozku, která je v souladu s hypotézou saturace efluxní pumpy přítomné v kapilárních endoteliálních buňkách v mozku
- Souběžné podávání PgP inhibitoru cyklosporinu zvyšuje expozici everolimu v kůře mozkové, která je shodná s inhibicí PgP v hematoencefalické bariéře.

O distribuci everolimu v mozku u člověka nejsou dostupná žádná klinická data. Preklinické studie u potkanů prokázaly distribuci do mozku po podání intravenózní i perorální cestou.

### **Biotransformace**

Everolimus je substrátem CYP3A4 a PgP. Po perorálním podání je everolimus hlavní cirkulující složkou v lidské krvi. V lidské krvi bylo detekováno šest hlavních metabolitů everolimu zahrnujících tři monohydroxylované metabolity, dva hydrolytické produkty s otevřeným kruhem a fosfatidylcholinový konjugát everolimu. Tyto metabolity byly také identifikovány u zvířecích druhů použitých ve studiích toxicity a prokázaly přibližně 100násobně nižší účinnost oproti samotnému everolimu. Z tohoto důvodu je everolimus považován za látku odpovědnou za většinu celkové farmakologické aktivity.

### **Eliminace**

Průměrná clearance po perorálním podání CI/F everolimu po dávce 10 mg denně byla u pacientů s pokročilými solidními nádory 24,5 l/h. Průměrný eliminační poločas everolimu je přibližně 30 hodin.

U pacientů s nádory nebyly provedeny žádné specifické studie vylučování. Jsou však dostupné údaje ze studií u pacientů po transplantaci. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného everolimu v

kombinaci s cyklosporinem bylo 80 % radioaktivity nalezeno ve stolici a pouze 5 % bylo vyloučeno močí. Původní léčivá látka nebyla detekována ani ve stolici, ani v moči.

#### Farmakokinetika v rovnovážném stavu

Po podání everolimu pacientům s pokročilými solidními nádory byla  $AUC_{0-\tau}$  v rovnovážném stavu v rozmezí dávek 5 až 10 mg denně na dávce závislá. Rovnovážného stavu bylo dosaženo během dvou týdnů.  $C_{max}$  je v rozmezí dávek 5 až 10 mg úměrná dávce.  $t_{max}$  je dosaženo za 1 až 2 hodiny po podání dávky. V rovnovážném stavu byla významná korelace mezi  $AUC_{0-\tau}$  a nejnižší koncentrací po předchozí dávce.

#### Zvláštní populace

##### Porucha funkce jater

Bezpečnost, tolerabilita a farmakokinetika everolimu byly hodnoceny ve dvou studiích s jednorázovým perorálním podáním tablet everolimu u 8 a 34 dospělých subjektů s poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater.

V první studii bylo průměrné AUC everolimu u 8 jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) dvojnásobné oproti AUC u 8 jedinců s normální funkcí jater.

Ve druhé studii se 34 subjekty s rozdílnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky došlo u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) k 1,6násobnému zvýšení expozice (tj.  $AUC_{0-inf}$ ), u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) k 3,3násobnému zvýšení expozice a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) k 3,6násobnému zvýšení expozice.

Simulace farmakokinetiky opakovaného podávání podporuje doporučené dávkování u subjektů s poruchou funkce jater na základě jejich klasifikace dle Childa a Pugh.

Na základě výsledků dvou studií je u pacientů s poruchou funkce jater doporučená úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

##### Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze 170 pacientů s pokročilými solidními nádory nebyl zjištěn významný vliv clearance kreatininu (25-178 ml/min) na  $Cl/F$  everolimu.

Porucha funkce ledvin po transplantaci (clearance kreatininu v rozmezí 11-107 ml/min) neovlivnila farmakokinetiku everolimu u transplantovaných pacientů.

#### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

##### Pediatrická populace

U pacientů se SEGA byla  $C_{min}$  everolimu v rozmezí dávek od 1,35 mg/m<sup>2</sup> do 14,4 mg/m<sup>2</sup> přibližně úměrná dávce.

U pacientů se SEGA byl geometrický průměr hodnot  $C_{min}$  normalizovaný na mg/m<sup>2</sup> dávky u pacientů do 10 let a u pacientů ve věku 10-18 let nižší o 54 % respektive o 40 % než tyto hodnoty zjištěné u dospělých pacientů (>18 let věku), což naznačuje, že clearance everolimu byla vyšší u mladších pacientů. Omezené množství údajů u pacientů do 3 let (n=13) naznačuje, že clearance vztahená k ploše povrchu těla (BSA) je přibližně 2krát vyšší u pacientů s nízkým BSA (BSA 0,556 m<sup>2</sup>) než u dospělých. Proto se předpokládá, že by ustáleného stavu mohlo být u pacientů do 3 let dosaženo dříve (viz bod 4.2 doporučená dávkování).

Farmakokinetika everolimu nebyla studována u pacientů do 1 roku. Uvádí se však, že aktivita CYP3A4 je při narození snížena a zvyšuje se během prvního roku života, což by mohlo ovlivňovat clearance u této skupiny pacientů.

Populační farmakokinetická analýza zahrnující 111 pacientů se SEGA v rozmezí od 1,0 do 27,4 let (včetně 18 pacientů ve věku od 1 do méně než 3 let s BSA 0,42 m<sup>2</sup> až 0,74 m<sup>2</sup>), ukázala, že clearance vztažená k BSA je obecně vyšší u mladších pacientů. Populační farmakokinetické modelové studie ukázaly, že u pacientů do 3 let je nutná počáteční dávka 7 mg/m<sup>2</sup> k dosažení C<sub>min</sub> v rozmezí 5 až 15 ng/ml. Z toho důvodu se u skupiny pacientů se SEGA ve věku od 1 do méně než 3 let doporučuje vyšší počáteční dávka 7 mg/m<sup>2</sup> (viz bod 4.2).

#### Starší pacienti

V populačním farmakokinetickém hodnocení u pacientů s nádory nebyl po perorálním podání zjištěn významný vliv věku (27-85 roků) na clearance everolimu.

#### Etnická příslušnost

U pacientů s nádory a podobnou funkcí jater byla clearance po perorálním podání (Cl/F) u japonské a bělošské populace podobná. Na základě analýz populační farmakokinetiky je u transplantovaných pacientů černošské populace Cl/F v průměru o 20 % vyšší.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinický bezpečnostní profil everolimu byl hodnocen na myších, potkanech, miniprasatech, opicích a králících. Hlavními cílovými orgány byly u několika druhů reprodukční orgány samců a samic (degenerace testikulárních tubulů, snížený obsah spermií v nadvarlatech, atrofie dělohy); plíce (zvýšení počtu alveolárních makrofágů) u potkanů a myši; pankreas (degranulace exokrinních buněk u opic, vakuolizace exokrinních buněk u miniprasat a degenerace buněk ostrůvků pankreatu u opic), a oči (zákal přední části čočky) pouze u potkanů. Menší změny v ledvinách byly pozorovány u potkanů (exacerbace ukládání na věku závisícího lipofuscinu v tubulárním epitelu a narůstání hydronefrózy) a u myši (exacerbace dosavadních lézí). U opic a miniprasat nebyly pozorovány žádné známky toxicity týkající se ledvin.

Everolimus patrně může způsobit spontánní exacerbaci základního onemocnění (chronickou myokarditidu u potkanů, infekci virem *Coxsackie* v plazmě a srdci u opic, zamoření zažívacího traktu kokciidemi u miniprasat, kožní léze u myši a opic). Tyto nálezy byly obvykle pozorovány při hladinách systémové expozice v rozmezí terapeutické expozice nebo vyšší, s výjimkou nálezů u potkanů, které se vzhledem k vysoké tkáňové distribuci vyskytly i při expozici nižší, než je terapeutická.

#### ***Karcinom prsu / Neuroendokrinní nádory / Karcinom ledvin***

Ve studii fertility potkaních samců byla testikulární morfologie ovlivněna při dávkách 0,5 mg/kg a vyšších. Motilita spermií, jejich počet a plazmatické hladiny testosteronu byly sníženy při dávce 5 mg/kg, která způsobila pokles fertility samců. V tomto případě byla prokázána reverzibilita.

#### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Ve studii fertility u potkaních samců byla testikulární morfologie ovlivněna při dávkách 0,5 mg/kg a vyšší a motilita spermií, jejich počet a plazmatické hladiny testosteronu byly sníženy při dávce 5 mg/kg, což je v rozmezí terapeutické expozice a způsobilo to pokles fertility samců. Byly zjištěny důkazy o reverzibilitě.

Ve studiích na zvířatech nebyla reprodukční fertilita samic ovlivněna. Nicméně perorální dávky everolimu u samic potkanů v dávkách  $\geq 0,1$  mg/kg (přibližně 4 % AUC<sub>0-24h</sub> u pacientů léčených denní dávkou 10 mg) vedly ke zvýšení preimplantační ztráty.

Everolimus přestupoval přes placentu a působil toxicky na plod. U potkanů everolimus způsobil embryo/fetotoxicitu při systémové expozici nižší než terapeutické, což se projevilo úmrtním plodů a poklesem jejich hmotnosti. Incidence změn na skeletu a malformací (např. rozštěp sterny) byly

zvýšeny při dávkách 0,3 a 0,9 mg/kg. U králíků se embryotoxicita projevila zvýšením pozdních resorpcí.

### ***Renální angiomyolipom / SEGA***

Ve studiích toxicity u juvenilních potkanů zahrnovala systémová toxicita snížení přírůstků tělesné hmotnosti, spotřeby potravy a zpožděné dosažení některých vývojových parametrů s úplnou nebo částečnou úpravou po ukončení podávání. Zdá se, že nejsou signifikantní rozdíly ve vnímavosti juvenilních zvířat k nežádoucím účinkům everolimu v porovnání s dospělými jedinci s možnou výjimkou nálezů na čočkách specifických pro potkany (kdy se zdají být mladá zvířata vnímavější). Studie toxicity u juvenilních opic neprokázala významnou toxicitu.

Studie genotoxicity, pokrývající relevantní cíle sledování genotoxicity, neprokázaly klastogenní nebo mutagenní účinky. Podávání everolimu po dobu až 2 let v nejvyšších dávkách nenaznačilo u myši a potkanů žádný onkogenní potenciál. Tyto dávky odpovídají 3,9 a 0,2násobku očekávané klinické expozice.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Butylhydroxytoluen (E 321)

Hypromelosa

Monohydrát laktózy

Laktóza

Krospovidon

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC – Al blistry obsahující 10, 30, 30x1, 50x1, 60 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Radlická 3185/1c  
150 00 Praha 5  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Everolimus Teva 2,5 mg tablety: 44/383/25-C  
Everolimus Teva 5 mg tablety: 44/610/16-C  
Everolimus Teva 10 mg tablety: 44/611/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace (pro síly 5 mg a 10 mg): 9. 8. 2017

Datum první registrace (pro sílu 2,5 mg): 4. 12. 2025

Datum posledního prodloužení registrace (pro síly 5 mg a 10 mg) : 12. 7. 2022

Datum posledního prodloužení registrace (pro sílu 2,5 mg) :

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 12. 2025