

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗП. ДИРЕКЦИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170235
Разрешение №	69427 16-07-2025
ВГ/МА/МР	
Датум на изд.	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еверолимус Тева 10 mg таблетки
Everolimus Teva 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 297 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, продълговати, плоски таблетки със скосени ръбове, приблизително 15 mm дълги и 6 mm широки, маркирани с "EV" от едната страна и "10" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза

Еверолимус Тева е показан за лечение на позитивен за хормонални рецептори, HER2/neu негативен авансирал карцином на млечната жлеза, в комбинация с екземестан, при жени в постменопауза, без симптоматично висцерално заболяване, след рецидив или прогресия на основното заболяване след прилагане на нестероиден ароматазен инхибитор.

Невроендокринни тумори от панкреатичен произход

Еверолимус Тева е показан за лечение на неоперабилни или метастатични добре или умерено диференцирани невроендокринни тумори от панкреатичен произход при възрастни с прогресиращо заболяване.

Бъбречноклетъчен карцином

Еверолимус Тева е показан за лечение на пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином, при които заболяването е прогресирало по време на или след провеждане на анти-VEGF терапия.

Бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с комплекса туберозна склероза (КТС)

Еверолимус Тева е показан за лечение на възрастни пациенти с бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС, при които съществува риск от усложнения (въз основа на определени показатели, като големина на тумора или наличие на аневризма, или наличие на множествени или билатерални тумори), но не се налага незабавно хирургично лечение.

Данните се основават на анализ на промяната в цялостния обем на ангиомиолипома.



Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА), асоциирани с КТС

Еверолимус Тева е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС, които налагат терапевтична интервенция, но не са подходящи за оперативно лечение.

Данните се базират на анализ на промяната в обема на СЕГА. По-нататъшни клинични ползи, като подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването, не са демонстрирани.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Лечението с Еверолимус Тева трябва да се започне и ръководи от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарства.

Дозировка

За различните схеми на прилагане Еверолимус Тева се предлага под формата на таблетки от 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg и 10 mg.

Препоръчителната доза е 10 mg еверолимус веднъж дневно. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или докато настъпи неприемлива токсичност.

В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме следваща предписана доза в обичайното време.

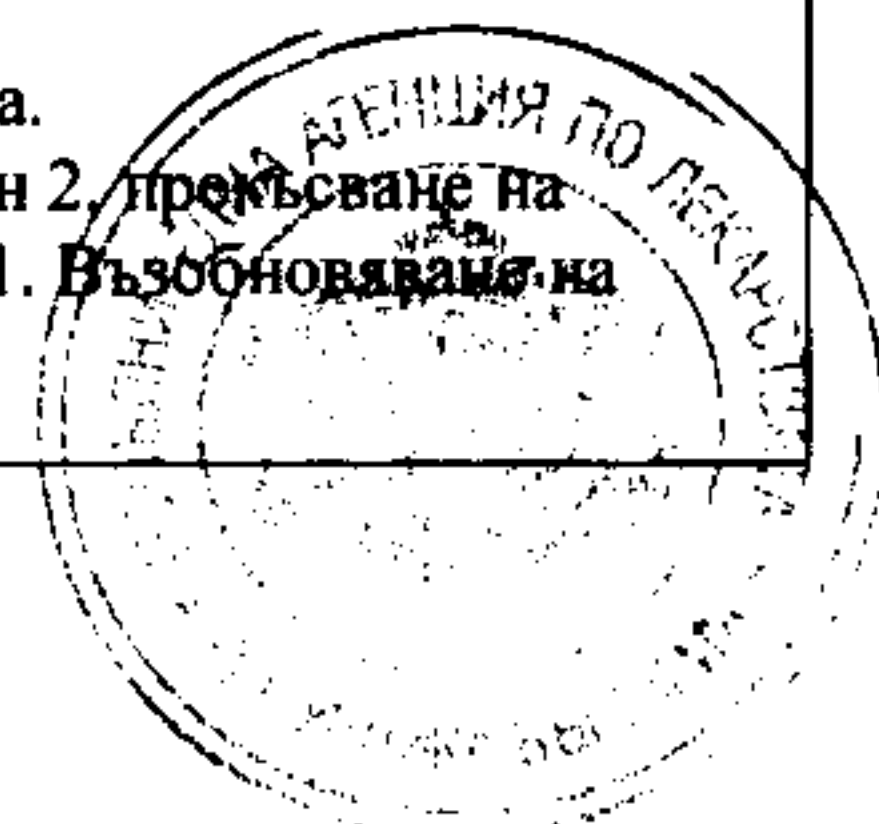
Коригиране на дозата поради нежелани реакции

Овладеяването на тежки подозирани нежелани реакции и/или непоносимост може да наложи понижаване на дозата и/или временно спиране на лечението с еверолимус. При нежелани реакции от Степен 1, обикновено не се налага коригиране на дозата. Ако е необходимо понижаване на дозата, препоръчителната доза е 5 mg дневно и не трябва да бъде по-ниска от 5 mg дневно.

Таблица 1 обобщава препоръките за коригиране на дозата при специфични нежелани реакции (вж. също точка 4.4).

Таблица 1 Препоръки за коригиране на дозата на еверолимус

Нежелани реакции	Тежест ¹	Адаптиране на дозата на еверолимус
Неинфекциозен пневмонит	Степен 2	Да се обмисли прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Възобновяване на лечението в дневна доза от 5 mg. Прекратяване на лечението, ако не настъпи възстановяване в рамките на 4 седмици.
	Степен 3	Прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Да се обмисли възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно. При възникване на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Прекратяване на лечението.
Стоматит	Степен 2	Временно прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Възобновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.



	Степен 3	Временно прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.
	Степен 4	Прекратяване на лечението.
Друга нехематологична токсичност (без метаболитни нарушения)	Степен 2	Ако токсичността се понася добре, не се налага адаптиране на дозата. Ако токсичността започне да не се понася добре, лечението временно се прекъсва до възстановяване до Степен ≤ 1 . Възобновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 1 . Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.
	Степен 3	Временно прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 1 . Да се обмисли възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно. При повторна поява на токсичност от Степен 3, да се обмисли прекратяване на лечението
	Степен 4	Прекратяване на лечението.
Метаболитни нарушения (напр. хипергликемия, дислипидемия)	Степен 2	Не се налага коригиране на дозата.
	Степен 3	Временно прекратяване на лечението. Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.
	Степен 4	Прекратяване на лечението.
Тромбоцитопения	Степен 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Възобновяване на лечението в същата доза.
	Степен 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.
Неутропения	Степен 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Не се налага адаптиране на дозата.
	Степен 3 (<1 , $\geq 0.5 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Възобновяване на лечението в същата доза.
	Степен 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.
Фебрилна неутропения	Степен 3	Временно прекъсване на терапията до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1.25 \times 10^9/l$) и липса на фебрилитет. Възобновяване на лечението в доза 5 mg дневно.
	Степен 4	Прекратяване на лечението.
¹ Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI)		

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

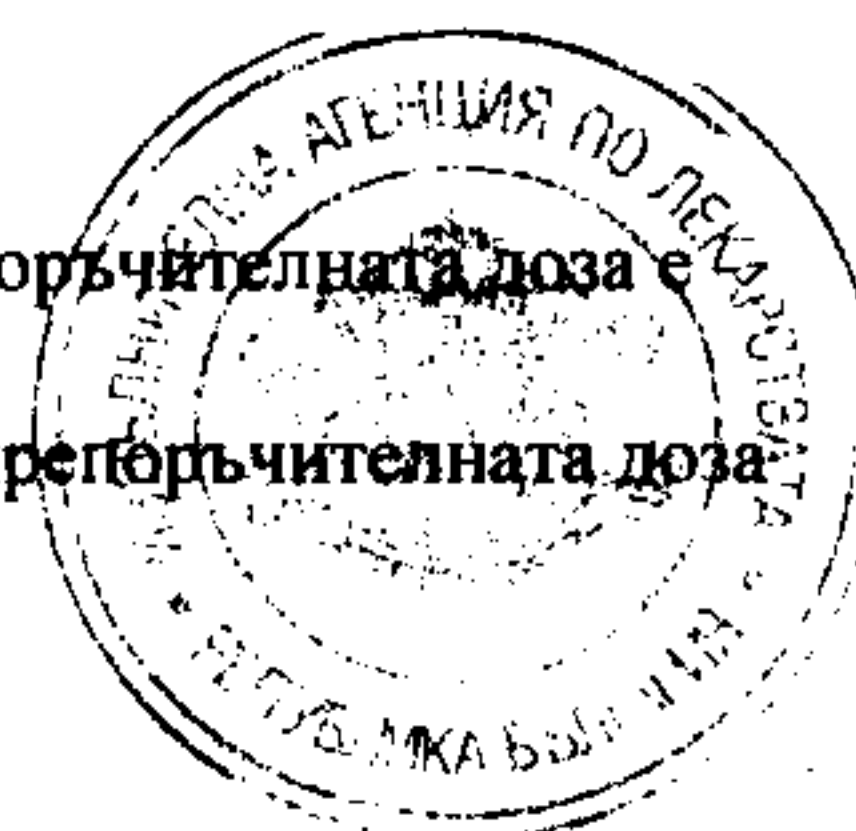
Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

- Лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) – препоръчителната доза е 7,5 mg дневно.
- Умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) – препоръчителната доза е 5 mg дневно.



- Тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) – употребата на еверолимус се препоръчва, само ако очакваната полза превишава риска. В тези случаи дозата от 2,5 mg дневно не трябва да се превишава. Дозата трябва да се коригира, ако чернодробният статус на пациента (по Child-Pugh) се промени в хода на лечението (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еверолимус при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Лечението с Еверолимус Тева трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с КТС и провеждането на терапевтичен лекарствен мониторинг.

Дозировка

Бъбречен ангиомиолипом асоцииран с КТС

Препоръчителната доза е 10 mg еверолимус веднъж дневно. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до настъпване на неприемлива токсичност. В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме обичайната следваща доза, както е предписано.

СЕГА, асоциирани с КТС

Възможно е да се наложи внимателно титриране на дозата, за да се постигне оптимален терапевтичен ефект. Дозите, които се понасят добре и са ефективни, се различават при отделните пациенти. Съпътстващото антиепилептично лечение може да повлияе метаболизма на еверолимус и да допринесе за това вариране (вж. точка 4.5).

Определянето на дозата е индивидуално, въз основа на телесната повърхност (BSA), като се използва формулата на Дюбоа, в която теглото (W) е в килограми, а височината (H) е в сантиметри:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0,007184$$

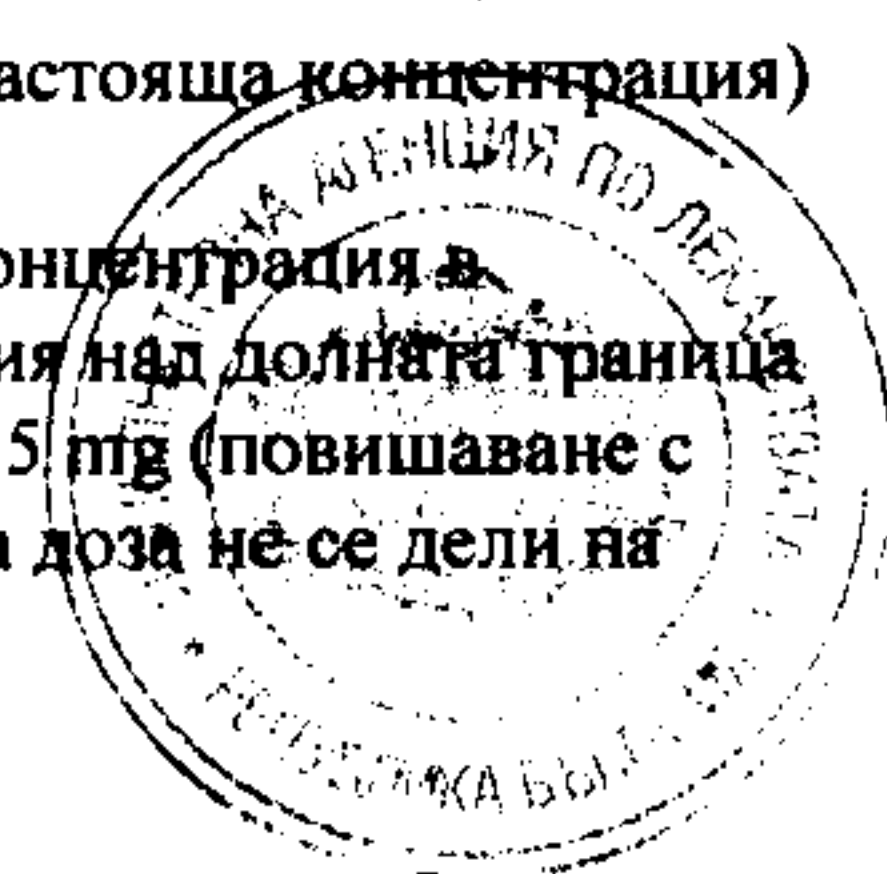
Препоръчителната начална доза на еверолимус за лечение на пациенти със СЕГА е 4,5 mg/m². По-висока начална доза от 7 mg/m² се препоръчва при пациенти на възраст от 1 до под 3 години въз основа на фармакокинетични симулации (вж. точка 5.2). Таблетките еверолимус с различно количество на активното вещество могат да бъдат комбинирани, за да се постигне желаната доза.

Нивата на еверолимус в цяла кръв трябва да се определят поне една 1 седмица след започване на лечението. Дозата трябва да се титрира, за да се постигнат най-ниски нива от 5 до 15 ng/ml. Дозата може да се повиши, за да се постигнат по-високи стойности на най-ниските плазмени концентрации в рамките на прицелния интервал с оглед постигането на оптимална ефикасност, имайки предвид индивидуалната поносимост.

Индивидуалната доза трябва да се титрира на стъпки, чрез повишаване на дозата с 2,5 mg, за да се постигне съответната прицелна минимална плазмена концентрация с оптимален терапевтичен ефект. Ефикасността, безопасността, съпътстващото лечение и настоящата минимална плазмена концентрация трябва да се имат предвид при планиране на титрирането на дозата. Индивидуалното титриране на дозата може да се базира на съотношението:

Нова доза на еверолимус = настояща доза x (прицелна концентрация/настояща концентрация)

Например, настоящата доза на пациента въз основа на BSA е 2,5 mg с концентрация в стационарно състояние 4 ng/ml. За да се постигне прицелна концентрация над долната граница C_{min} от 5 ng/ml, напр. 8 ng/ml, новата доза на еверолимус трябва да бъде 5 mg (повишаване с 2,5 mg на настоящата дневна доза). В случаите, в които актуализираната доза не се дели на



2,5 mg, тя трябва да се закръгли до следващата налична таблетка с по-голямо количество на активното вещество.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти със СЕГА съответстват на тези при възрастната популация със СЕГА, с изключение на тези при пациенти на възраст от 1 до под 3 години и тези при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2).

Оценка на обема на СЕГА трябва да се направи приблизително 3 месеца след започване на лечението с еверолимус, с последващо коригиране на дозата с оглед повлияване на обема на СЕГА в зависимост от плазмените нива и поносимостта.

След като веднъж се постигне стабилна доза, най-ниските концентрации трябва да се проследяват в хода на лечението на всеки 3 до 6 месеца при пациентите с променяща BSA или на всеки 6 до 12 месеца при пациентите с постоянна BSA.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до настъпване на неприемлива токсичност.

В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме обичайната следваща доза, както е предписано.

Коригиране на дозата, поради нежелани реакции

Овластяването на тежките нежелани реакции или реакциите на непоносимост, за които се подозира, че са свързани с приема на лекарствения продукт, може да наложи намаляване на дозата и/или временно прекъсване на лечението с еверолимус. При нежелана реакция Степен 1 не е необходимо коригиране на дозата. Ако е необходимо намаляване на дозата, препоръчителната доза е с приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. При намаляване на дозата под тази на наличната с най-малко количество на активното вещество таблетка, може да се обмисли приложение през ден.

Таблица 2 обобщава препоръките за намаляване на дозата при определени нежелани реакции (вж. също точка 4.4)

Таблица 2 Препоръки за намаляване на дозата еверолимус

Нежелана реакция	Тежест ¹	Коригиране на дозата еверолимус
Неинфекциозен пневмонит	Степен 2	Да се обмисли прекъсване на лечението до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. Спиране на лечението при липса на възстановяване в рамките на 4 седмици.
	Степен 3	Прекъсване на еверолимус до подобрение на симптомите до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. При възникване на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на еверолимус.
Стоматит	Степен 2	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението с еверолимус в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 .

		Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза.
	Степен 4	Спиране на еверолимус
Друга нехематологична токсичност (без метаболитни нарушения)	Степен 2	Ако токсичността се понася, не е необходимо коригиране на дозата. Ако токсичността е непоносима, лечението временно се прекъсва до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението с еверолимус в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на лечението с еверолимус до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. При повторна поява на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на еверолимус.
Метаболитни нарушения (напр. хипергликемия, дислипидемия)	Степен 2	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението. Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това.
	Степен 4	Спиране на еверолимус
Тромбоцитопения	Степен 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението с еверолимус в същата доза.
	Степен 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза
Неутропения	Степен 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3 (<1 , $\geq 0.5 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението с еверолимус в същата доза.
	Степен 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза.
Фебрилна неутропения	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) и липса на фебрилитет. Подновяване на еверолимус в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза.
	Степен 4	Спиране на еверолимус
¹ Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (NCI)		

Терапевтичен лекарствен мониторинг

При пациентите, лекувани за СЕГА, се изисква терапевтичен лекарствен мониторинг на плазмените нива на еверолимус с помощта на валидиран метод за изследване. Оценка на плазмените нива трябва да се направи поне 1 седмица след приема на първоначалната доза, след всяка промяна на дозата или лекарствената форма, след започване, или промяна на едновременното приложение на CYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5) или след промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh) (вж. точка "Чернодробно увреждане" по-долу и точка 5.2). Оценка на минималните плазмени нива трябва да се направи 2 до 4 седмици след започване, или промяна на едновременното приложение на CYP3A4 индуктори (вж. точки 4.4 и 4.5), тъй като трябва да се вземе под внимание времето за естественото разграждане на индуцираните ензими.

При пациентите, лекувани за бъбречен ангиомиолип, асоцииран с КТС, терапевтичният лекарствен мониторинг на плазмените нива на еверолимус, с помощта на валидиран метод за изследване, е опция, която трябва да се има предвид (вж. точка 5.1) след започване или промяна в едновременното приложение на СУРЗА4 индуктори или инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5), или след промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh) (вж. точка "Чернодробно увреждане" по-долу и точка 5.2).

Когато е възможно, оценката и лабораторните изследвания за терапевтичен лекарствен мониторинг трябва да се провеждат в хода на цялото лечение.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

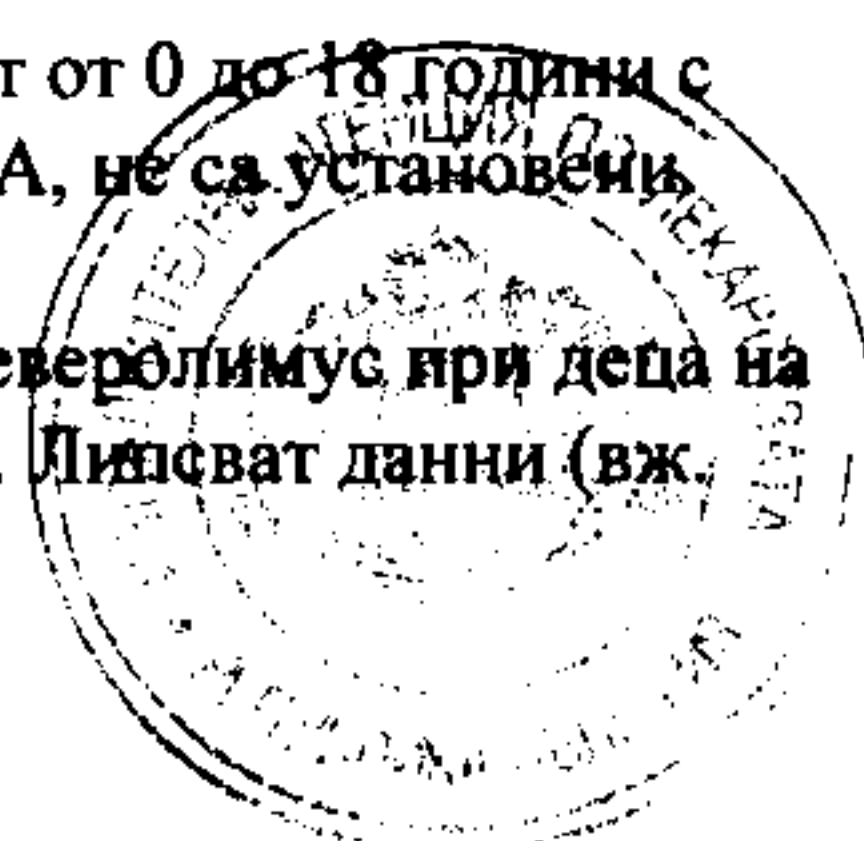
Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

- Пациенти с бъбречен ангиомиолип асоцииран с КТС:
 - лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh): препоръчителната доза е 7,5 mg дневно.
 - умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh): препоръчителната доза е 5 mg дневно.
 - тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh): употребата на еверолимус се препоръчва, само ако очакваните ползи превъзхождат риска. В такъв случай, дозата от 2,5 mg дневно не трябва да се превишава (вж. точки 4.4 и 5.2).
Необходимо е коригиране на дозата, ако чернодробният статус на пациента (Child-Pugh) се промени по време на лечението.
- Пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС:
 - Пациенти на възраст <18 години: еверолимус не се препоръчва при пациенти на възраст <18 години със СЕГА и чернодробно увреждане.
 - Пациенти на възраст ≥18 години:
 - лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh): 75% от препоръчителната начална доза, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглена до най-близката по количество на активното вещество таблетка)
 - умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh): 50% от препоръчителната начална доза, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглена до най-близката по количество на активното вещество таблетка)
 - тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh): еверолимус се препоръчва само ако очакваната полза превишава риска. В този случай не трябва да се надвишава 25% от дозата, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглено към най-близката по количество на активното вещество таблетка).
Най-ниската концентрация на еверолимус в цяла кръв трябва да се изследва поне 1 седмица след започване на лечението или при промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh).

Педиатрична популация

- Безопасността и ефикасността на еверолимус при деца на възраст от 0 до 18 години с ангиомиолип на бъбрека, асоцииран с КТС, при липса на СЕГА, не са установени. Липсват данни.
- Безопасността, ефикасността и фармакокинетичният профил на еверолимус при деца на възраст под 1 година с КТС, които имат СЕГА, не са установени. Липсват данни (вж. точки 5.1 и 5.2).



Резултатите от клиничните проучвания не показват влияние на еверолимус върху растежа и пубертетното развитие.

Начин на приложение

Еверолимус Тева трябва да се приема перорално, веднъж дневно, по едно и също време, със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели, с чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

При пациенти с КТС и СЕГА, които не могат да поглъщат таблетки, таблетката(ите) еверолимус може да се разтвори(ят) напълно в чаша, съдържаща приблизително 30 ml вода, чрез внимателно разбъркване, докато таблетката(ите) се разпадн(е) изцяло (приблизително 8,5 минути), непосредствено преди да бъдат изпити. След поглъщане на разтвора, ако има останали неразтворени части, те трябва да се разтворят наново със същото количество вода и да се изпият (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, други рапамицинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неинфекциозен пневмонит

Неинфекциозният пневмонит е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

При пациенти, които приемат еверолимус често се съобщава за неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) (вж. точка 4.8).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) се описва много често при пациенти, приемащи еверолимус за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином (БКК) (вж. точка 4.8).

Някои от случаите са били тежки, а в редки случаи е бил наблюдаван и фатален изход. Диагнозата неинфекциозен пневмонит трябва да се има предвид при пациенти с неспецифични признаци и симптоми от страна на дихателната система, като хипоксия, плеврален излив, кашлица или диспнея и при които посредством подходящи изследвания са били изключени други инфекциозни, неопластични или немедицински причини. При диференциалната диагноза на неинфекциозен пневмонит трябва да бъдат изключени някои опортюнистични инфекции, като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP/PCP) (вж. "Инфекции" по-долу). Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на нови или влошаване на симптомите от страна на дихателната система.

Пациентите, които имат рентгенологични промени, предполагащи наличие на неинфекциозен пневмонит и имат малко или нямат симптоми, могат да продължат лечението с еверолимус без коригиране на дозата.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Ако симптомите са умерено изразени (Степен 2) или са тежки (Степен 3), може да е показана употребата на кортикостероиди до отзвучаване на клиничните симптоми.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Ако симптомите са умерено изразени, е необходимо да се обмисли прекъсване на лечението, до повлияване на симптомите. Възможно е да е показана употребата на кортикостероиди. Лечението с еверолимус може да се възобнови при дневна доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това доза.

В случаите, в които симптомите на неинфекциозен пневмонит са тежки, лечението с еверолимус трябва да се преустанови и ако се налага да бъдат прилагани кортикостероиди до отзвучаване на клиничните симптоми. Лечението с еверолимус

може да се възобнови при дневна доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това доза в зависимост от индивидуалните клинични условия.

При пациенти, при които се налага употребата на кортикостероиди за лечение на неинфекциозен пневмонит, може да се обмисли провеждането на профилактика на пневмония, причинена от PJP/PCP.

Инфекции

Еверолимус притежава имunosупресивни свойства и може да предразположи пациентите към развитие на бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, включително инфекции с опортюнистични патогени (вж. точка 4.8). Има описани случаи на локализирани и системни инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза, кандидоза или пневмония, причинена от PJP/PCP и вирусни инфекции, включително реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, при пациенти, приемащи еверолимус.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Някои от инфекциите са тежки (напр. водещи до сепсис, дихателна или чернодробна недостатъчност) и понякога фатални.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Някои от инфекциите при възрастни и педиатрични пациенти са били тежки (напр. водещи до сепсис [включително септичен шок], дихателна или чернодробна недостатъчност), а понякога летални (вж. точка 4.8).

Лекарите и пациентите трябва да бъдат запознати с повишения риск от развитие на инфекции при лечение с еверолимус. Предшестващите инфекции трябва да бъдат лекувани по подходящ начин и напълно ликвидирани преди започване на терапия с еверолимус. По време на лечението с еверолимус е необходимо внимателно наблюдение за появата на симптоми и признаци на инфекция, а ако се диагностицира такава, незабавно се назначава подходящо лечение и трябва да се обмисли необходимостта от прекъсване или спиране на терапията с еверолимус.

Ако се диагностицира инвазивна системна гъбична инфекция, лечението с еверолимус трябва да се спре незабавно и окончателно, а пациентът да се лекува с подходяща противогъбична терапия.

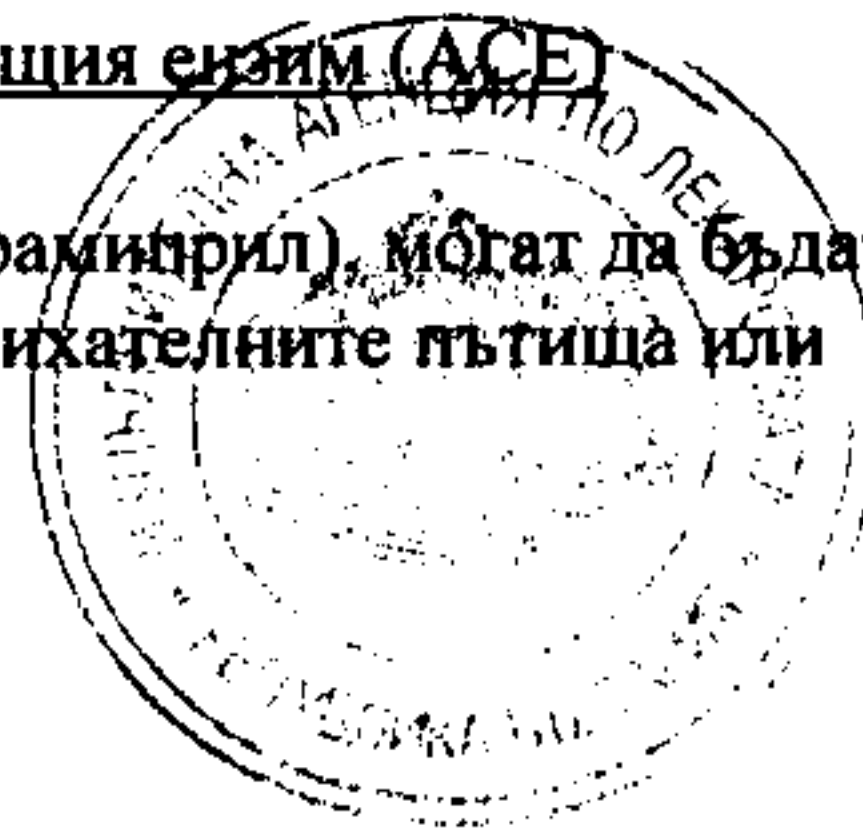
Има съобщения за случаи на пневмония, причинена от PJP/PCP, някои от които с фатален изход, при пациенти, получаващи еверолимус. PJP/PCP може да бъде свързана със съпътстваща употреба на кортикостероиди или други имunosупресивни средства. Трябва да се обмисли провеждането на профилактика на PJP/PCP, когато е необходимо едновременно прилагане на кортикостероиди или други имunosупресивни средства.

Реакции на свръхчувствителност

По време на лечение с еверолимус са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, които се проявяват със симптоми, които включват, но без да се ограничават само с анафилаксия, диспнея, зачервяване, болки в гърдите или ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателни нарушения) (вж. точка 4.3).

Едновременно приложение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ)

Пациентите, които по същото време приемат АСЕ инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателни нарушения) (вж. точка 4.5).



Стоматит

Стоматитът, включващ разязвявания в устата и орален мукозит, е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти, лекувани с еверолимус (вж.точка 4.8). Стоматитът възниква предимно през първите 8 седмици от лечението. Проучване с едно рамо при пациентки с постменопауза и рак на гърдата, лекувани с еверолимус плюс екземестан показва, че кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган под формата на вода за уста през първите 8 седмици от лечението, може да намали честотата и тежестта на стоматита (вж. точка 5.1). Следователно, лечението на стоматита може да включва профилактично (при възрастни) и/или терапевтично приложение на локално лечение, като кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста. Продукти, съдържащи алкохол, водороден пероксид, йодни производни или мащерка трябва да се избягват, тъй като могат да доведат до влошаване на състоянието. Препоръчва се проследяване за възникване на гъбични инфекции и лечението им, особено при пациенти, лекувани със стероидни лекарствени продукти. Не трябва да се прилагат противогъбични средства, ако не е диагностицирана гъбична инфекция (вж. точка 4.5).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Хеморагия

Съобщават се сериозни случаи на хеморагия, някои от които с летален изход, при пациенти, лекувани с еверолимус в хода на онкологично заболяване. Не се съобщава за сериозни случаи на бъбречни хеморагии в хода на лечението на КТС.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, приемащи еверолимус, особено при съпътстваща употреба с активни вещества, за които се знае, че оказват влияние върху функцията на тромбоцитите или могат да повишат риска от поява на кръвоизливи, както и при пациентите с анамнеза за кървене. Медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на кървене в хода на лечението, особено при съчетаване на рискови фактори за възникване на кръвоизлив.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти, лекувани с еверолимус са наблюдавани случаи на бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност), някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). Бъбречната функция трябва да бъде проследявана, особено когато пациентите имат допълнителни рискови фактори, които могат допълнително да увредят бъбречната функция.

Лабораторни изследвания и мониторинг

Бъбречна функция

Съобщава се за повишаване на серумния креатинин, обикновено слабо, както и за протеинурия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, включително измерване на нивата на кръвната урея, наличието на белтък в урината или на серумния креатинин, преди започване на лечение с еверолимус и периодично в хода на лечението.

Кръвна захар

Съобщават се случаи на хипергликемия (вж.точка 4.8). Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар на гладно преди започване на лечение с еверолимус и периодично в хода на лечението. По-често проследяване се препоръчва, когато еверолимус се прилага едновременно с други лекарства, които могат да предизвикат хипергликемия. Когато е възможно трябва да се постигне оптимален гликемичен контрол при пациентите преди започване на лечение с еверолимус.

Липиди в кръвта

Съобщава се за дислипидемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия). Препоръчва се проследяване на нивата на холестерола и триглицеридите в кръвта преди

започване на лечение с еверолимус и периодично след това, препоръчва се също така прилагане на съответната подходяща лекарствена терапия.

Хематологични показатели

Съобщава се за понижаване на хемоглобина, на броя на лимфоцитите, неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на кръвните показатели преди започване на лечение с еверолимус и периодично в хода на лечението.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином ***Функционални карциноидни тумори***

В рандомизирано двойносляпо, многоцентрово проучване при пациенти с функционални карциноидни тумори, еверолимус в комбинация с депо октреотид е бил сравнен с плацебо плюс депо октреотид. Проучването не постига първичната си крайна точка по отношение на ефикасността (преживяемост без прогресия [ПБП]) и междинните анализи на общата преживяемост (ОП) показват числено превъзходство на плацебо плюс депо октреотид рамото. Следователно, безопасността и ефикасността на еверолимус при пациенти с функционални карциноидни тумори все още не са установени.

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или на ефлуксната помпа за редица лекарства Р-гликопротеин (РgР). Ако едновременното прилагане с *умерени* инхибитори или индуктори на CYP3A4 и/или РgР не може да се избегне, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Може да се обмисли корекция на дозата еверолимус въз основа на прогнозната AUC (вж. точка 4.5).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Може да се наложи проследяване на най-ниските концентрации на еверолимус и може да е необходимо коригиране на дозата на еверолимус (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със *силни* инхибитори на CYP3A4/РgР води до драматично повишаване на плазмените концентрации на еверолимус (вж. точка 4.5). Понастоящем няма достатъчно данни, за да се направят препоръки за дозировка в тази ситуация. Следователно, едновременното лечение с еверолимус и *силни* инхибитори не се препоръчва.

Необходимо е повишено внимание в случаите, когато еверолимус се приема в комбинация с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално, поради възможността за лекарствени взаимодействия.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Ако еверолимус се приема със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производни на ергоалкалоидите), пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани лекарствени реакции, описани в продуктова информация на прилагания перорално CYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Ако еверолимус се приема с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, производни на ергоалкалоиди или карбамазепин), пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани реакции, описани в продуктова информация на прилагания перорално CYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).



Чернодробно увреждане

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Експозицията на еверолимус е повишена при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) и тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Еверолимус се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), само ако потенциалната полза превишава риска (вж. точки 4.2 и 5.2).

Понастоящем липсват клинични данни, свързани с безопасността или ефикасността, които да подкрепят препоръките за коригиране на дозата с оглед овладяване на нежеланите реакции при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Еверолимус не се препоръчва за приложение при пациенти:

- на възраст ≥ 18 години и съпътстваща тежка степен на чернодробно увреждане, освен ако потенциалната полза не превъзхожда риска (клас С по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 5.2).
- на възраст < 18 години със СЕГА и съпътстващо чернодробно увреждане (клас А, В или С по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ваксинации

По време на лечение с еверолимус употребата на живи ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

При педиатрични пациенти със СЕГА, при които не е необходимо веднага да се започне лечение, се препоръчва да се приключат ваксинациите с всички препоръчителни за детската възраст живи противовирусни ваксини, преди започване на лечението, съгласно местните ръководства за лечение.

Усложнения при зарастване на рани

Нарушеното зарастване на рани е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Необходимо е повишено внимание при употребата на еверолимус в периперативния период.

Усложнения от лъчелечение

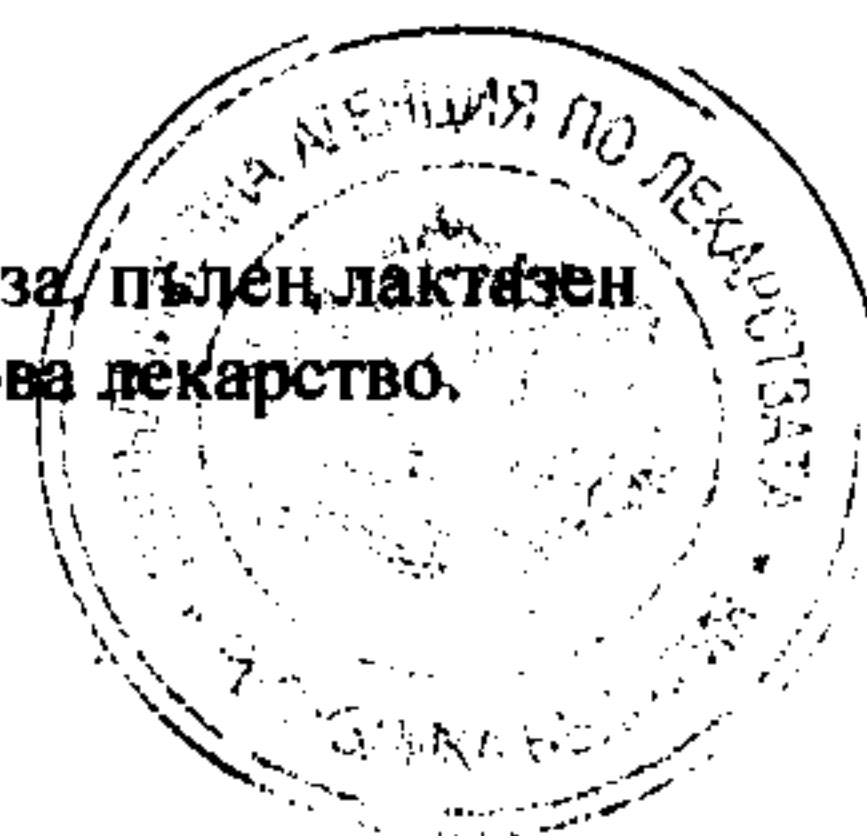
Съобщава се за сериозни и тежки радиационни реакции (като радиационен езофагит, радиационен пневмонит и радиационно увреждане на кожата), включително и летални случаи, когато еверолимус е приеман по време на или скоро след лъчелечение. Следователно, трябва да се внимава за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус в тясна времева връзка с лъчелечение.

В допълнение се съобщава за синдром на радиационна памет (radiation recall syndrome, RRS) при пациенти, приемащи еверолимус, които са били подложени на лъчелечение в миналото. В случай на RRS трябва да се обмисли прекъсване или спиране на лечението с еверолимус.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еверолимус е субстрат на CYP3A4, а също така е субстрат и умерен инхибитор на Pgp. Поради тази причина абсорбцията и последващото елиминиране на еверолимус могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които повлияват CYP3A4 и/или Pgp. *In vitro* еверолимус е компетитивен инхибитор на CYP3A4 и смесен инхибитор на CYP2D6.

Известните и теоретични взаимодействия с избрани инхибитори и индуктори на CYP3A4 и Pgp са изброени в Таблица 3 по-долу.

Инхибиторите на CYP3A4 и Pgp повишават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са инхибитори на CYP3A4 или Pgp могат да повишат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез понижаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Индукторите на CYP3A4 и Pgp понижават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са индуктори на CYP3A4 или Pgp могат да понижат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез повишаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Таблица 3 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие – промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
Мощни инхибитори на CYP3A4/PgP		
Кетоконазол	AUC ↑15,3 пъти (диапазон 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 пъти (диапазон 2,6-7,0)	Не се препоръчва едновременно лечение с еверолимус и мощни инхибитори.
Итраконазол, позаконазол, вориконазол	Не е проучвано. Очаква се силно повишаване на концентрацията на еверолимус	
Телитромицин, кларитромицин		
Нефазодон		
Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир		
Умерени инхибитори на CYP3A4/PgP		
Еритромицин	AUC ↑4,4 пъти (диапазон 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 пъти (диапазон 0,9-3,5)	Необходимо е повишено внимание, ако прилагането в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 или PgP не може да се избегне. Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречно-клетъчен карцином/Бъбречен ангиомиолипом Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на CYP3A4 или PgP, може да се обмисли понижаване на
Иматиниб	AUC ↑ 3,7 пъти C _{max} ↑ 2,2 пъти	
Верапамил	AUC ↑3,5 пъти (диапазон 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 пъти (диапазон 1,3-3,8)	
Циклоспорин перорално	AUC ↑2,7 пъти (диапазон 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 пъти (диапазон 1,3-2,6)	

Канабидиол (инхибитор на Pgp)	AUC ↑ 2,5 пъти C _{max} ↑ 2,5 пъти	дозата до 5 mg на ден или 2,5 mg на ден. Няма, обаче, клинични данни с такова коригиране на дозата. Поради интериндивидуална вариабилност препоръчителната корекция на дозата може да не бъде оптимална за всички, затова се препоръчва внимателно проследяване за поява на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на очистване от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на еверолимус да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. <i>При пациенти с бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС</i> Вж. също "Терапевтичен лекарствен мониторинг" в точка 4.2. Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА <i>При пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС:</i> Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на CYP3A4 или Pgp, дневната доза трябва да се намали приблизително с 50%. Може да се наложи и по-нататъшно намаляване на дозата, за овладяване на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). Поне 1 седмица след добавянето на умерен CYP3A4 или Pgp инхибитор трябва да се направи оценка на най-ниските плазмени нива на еверолимус. При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на очистване от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на еверолимус да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. Поне 1 седмица по-късно трябва отново да се направи оценка на най-ниските плазмени нива (вж. точки 4.2 и 4.4).
Флуконазол	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Дилтиазем	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Дронедарон	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Ампренавир, фосампренавир	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	Комбинацията трябва да се избягва.
Сок от грейпфрут и други храни, засягащи CYP3A4/Pgp	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция (ефектът варира значително).	

Мощни и умерени индуктори на CYP3A4		
Рифампицин	AUC ↓63% (диапазон 0-80%) C _{max} ↓58% (диапазон 10-70%)	Едновременната употреба с мощни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином/Бъбречен ангиомиолипом
Дексаметазон	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с мощен индуктор на CYP3A4, трябва да се обмисли повишаване на дозата еверолимус от 10 mg/ден на 20 mg/ден, като повишаването се осъществява на стъпки по 5 mg или по-малко, приложени на ден 4 и 8 от началното прилагане на индуктора. Смята се, че тази доза еверолимус коригира AUC в диапазона, наблюдаван преди прилагането на индуктора. Няма, обаче, клинични данни за прилагането на тази коригирана доза. Ако лечението с индуктора се прекъсне, трябва да се предвиди период на очистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на еверолимус да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. При пациенти с бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС Вж. също "Терапевтичен лекарствен мониторинг" в точка 4.2. Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА При пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС При пациенти, които приемат по същото време мощни индуктори на CYP3A4 е възможно да се наложи повишаване на дозата на еверолимус, за да се постигне същата експозиция, както при пациентите, които не приемат мощни индуктори. Дозата трябва да се титрира до постигане на най-ниски плазмени нива от 5 до 15 ng/ml. Ако нивата са под 5 ng/ml дневната доза може да се повишава с 2,5 mg на всеки 2 седмици, като се проверява най-ниското плазмено ниво и се прави оценка на
Антиепилептици (напр. карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин)	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Ефавиренц, невирапин	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	

		поносимостта преди повишаване на дозата. Добавянето на друг мощен индуктор на CYP3A4, който да се приема съпътстващо, може да не налага допълнително коригиране на дозата. Необходимо е да се оцени минималната плазмена концентрация на еверолимус 2 седмици след започване на допълнителния индуктор. Дозата се адаптира на стъпки от 2,5 mg, според нуждите, за да се поддържа прицелната плазмена концентрация. Спирането на един от многото мощни индуктори на CYP3A4 може да не налага допълнително коригиране на дозата. Необходимо е да се оцени минималната плазмена концентрация на еверолимус 2 седмици след спирането на единия от множеството мощни индуктори на CYP3A4. При спиране на всички мощни индуктори, трябва да се предвиди период на очистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на еверолимус да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. Необходимо е да се направи оценка на минималната плазмена концентрация на еверолимус от 2 до 4 седмици по-късно, тъй като трябва да се вземе под внимание времето за естественото разграждане на индуцираните ензими (вж. точки 4.2 и 4.4).
Жълт канатрион <i>(Hypericum perforatum)</i>	Не е проучвано. Очаква се силно понижаване на експозицията.	Продукти, съдържащи жълт кантарион не трябва да се използват по време на лечението с еверолимус.



Лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от еверолимус

Въз основа на получените *in vitro* резултати, системните концентрации, които се получават след перорален прием на дневни дози от 10 mg, правят инхибирането на PgP, CYP3A4 и CYP2D6 малко вероятно. Въпреки това, инхибиране на CYP3A4 и PgP в червата не може да се изключи. Проучване за взаимодействия при здрави доброволци показва, че едновременното прилагане на мидазолам (чувствителен на CYP3A субстрат) през устата с еверолимус, води до 25% повишение на C_{max} на мидазолам и 30% повишение на $AUC_{(0-inf)}$ на мидазолам. Ефектът се дължи вероятно на потискане на чревните CYP3A4 от еверолимус. Следователно еверолимус може да повлияе бионаличността на едновременно приложените през устата субстрати на CYP3A4. Въпреки това не се очаква клинично значим ефект върху експозицията на системно прилаганите CYP3A4 субстрати (вж. точка 4.4).

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Едновременното приложение на еверолимус и депо октреотид повишава C_{min} на октреотид със средно геометрично отношение (еверолимус/плацебо) от 1,47. Клинично значим ефект върху ефикасия отговор към еверолимус при пациенти с авансирани невроендокринни тумори не може да бъде установен.

Едновременното приложение на еверолимус и екземестан повишава C_{min} и C_{2h} на екземестан съответно с 45% и 64%. Независимо от това, съответните естрадиолови нива при достигане на стационарно състояние (след 4 седмици) не се различават между двете терапевтични рамена. Не се наблюдава повишаване на честотата на нежелани реакции, свързани с екземестан при пациентите с позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза, приемащи комбинацията. Малко вероятно е повишаването на нивата на екземестан да оказва влияние върху ефикасността или безопасността.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

В EXIST-3 (проучване CRAD001M2304) еверолимус повишава минималните плазмени концентрации на антиепилептиците карбамазепин, клобазам и метаболитът на клобазам N-дезметилклобазам с около 10%. Повишаването на минималните плазмени концентрации на тези антиепилептици може да не е клинично значимо, но при антиепилептиците с тесен терапевтичен индекс, напр. карбамазепин, може да се има предвид коригиране на дозата. Еверолимус не повлиява минималните плазмени концентрации на антиепилептиците, които са субстрати на CYP3A4 (клоназепам, диазепам, фелбамат и зонисамид).

Едновременно приложение с ACE инхибитори

Пациентите, които по същото време приемат ACE инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Имунният отговор към ваксините може да бъде повлиян и поради тази причина ваксините да бъдат по-слабо ефективни по време на лечение с еверолимус. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение с еверолимус (вж. точка 4.4). Примери за живи ваксини са: интраназална противогрипна ваксина, ваксина против морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin) ваксина, ваксина против жълта треска, варицела и TY21a тифоидна ваксина.

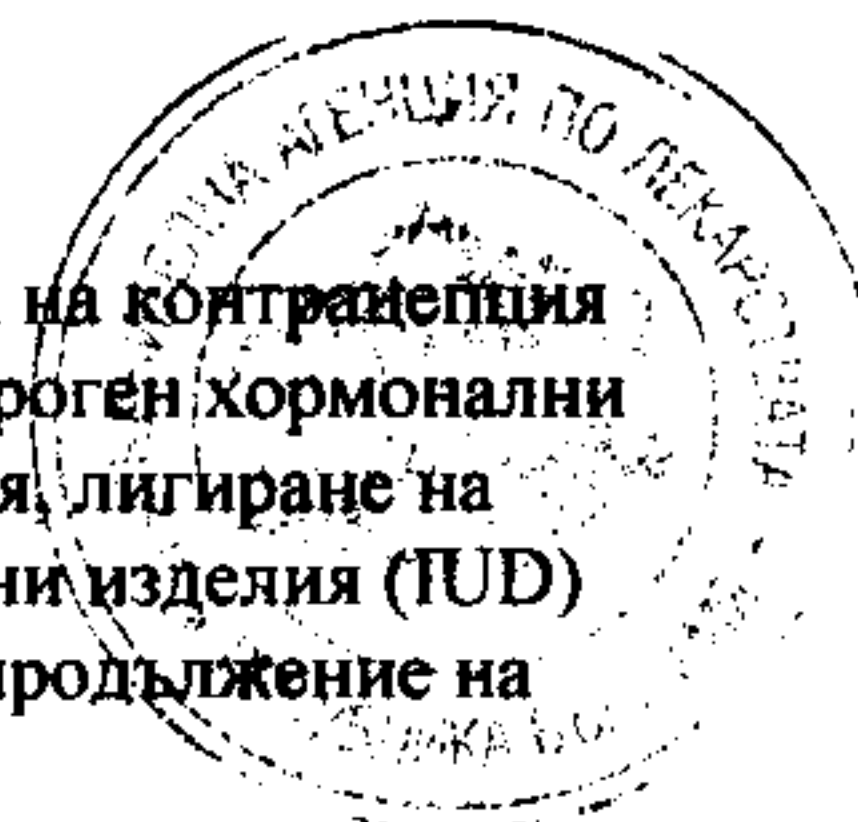
Лъчелечение

Съобщава се за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например перорални, инжекционни или имплантационни, несъдържащи естроген/хормонални методи на контрацепция, прогестерон-базирана контрацепция, хистеректомия, лигиране на тръбите, пълно въздържание, бариерни методи за контрацепция, вътрематочни изделия (IUD) и/или женска/мъжка стерилизация) по време на лечението с еверолимус и в продължение на



8 седмици след приключване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да бъдат възпирани от възможността да имат деца.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на еверолимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриотоксичност и фетотоксичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен. Еверолимус не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата. При плъхове еверолимус и/или неговите метаболити преминават свободно в млякото (вж. точка 5.3). Поради тази причина жени, които приемат еверолимус не трябва да кърмят по време на лечението и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Фертилитет

Възможността еверолимус да предизвиква инфертилитет при мъже и при жени не е установена. При жени обаче са наблюдавани случаи на аменорея (вторична аменорея и други менструални нарушения), свързана с дисбаланс между лутеинизиращия (LH)/фоликулостимулиращия хормон (FSH). Неклинични данни показват, че мъжкият и женският фертилитет може да бъде компрометиран по време на лечението с еверолимус (вж. точка 5.3).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Фертилитет

Възможността еверолимус да предизвиква инфертилитет при мъже и при жени не е установена. При жени обаче са наблюдавани случаи на вторична аменорея, свързана с дисбаланс между лутеинизиращия (LH)/фоликулостимулиращия хормон (FSH) (вж. също точка 5.3 за предклинични данни относно мъжката и женската репродуктивна система). Неклинични данни показват, че мъжкият и женският фертилитет може да бъде компрометиран по време на лечението с еверолимус (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еверолимус повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да бъдат внимателни докато шофират или работят с машини, ако почувстват умора по време на лечението с Еверолимус Тева.

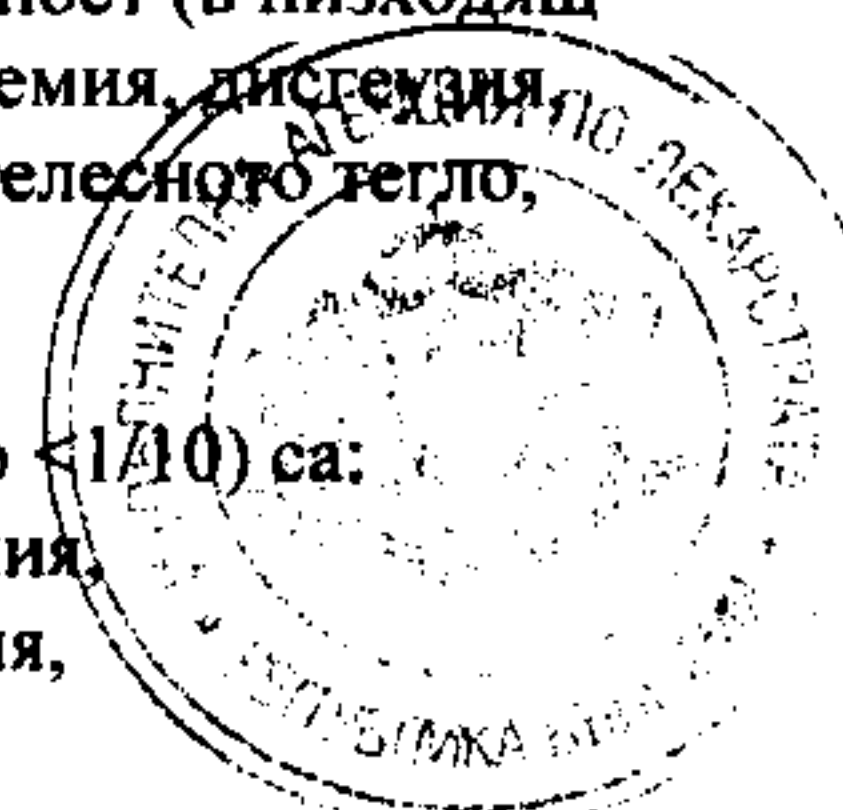
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност е базиран на данните от сборен анализ на 2 879 пациенти, лекувани с еверолимус в единадесет клинични проучвания, включващи пет рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, фаза III проучвания и шест отворени фаза I и фаза II проучвания, свързани с одобрените показания.

Най-честите нежелани реакции (с честота $\geq 1/10$) от сборните данни за безопасност (в низходящ ред) са: стоматит, обрив, умора, диария, инфекции, гадене, намален апетит, анемия, диспнея, пневмонит, периферен оток, хипергликемия, астения, сърбеж, намаляване на телесното тегло, хиперхолестеролемия, епистаксис, кашлица и главоболие.

Най-честите нежелани лекарствени реакции от Степен 3-4 (с честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$) са: стоматит, анемия, хипергликемия, инфекции, умора, диария, пневмонит, астения, тромбоцитопения, неутропения, диспнея, протеинурия, лимфопения, хеморагия,



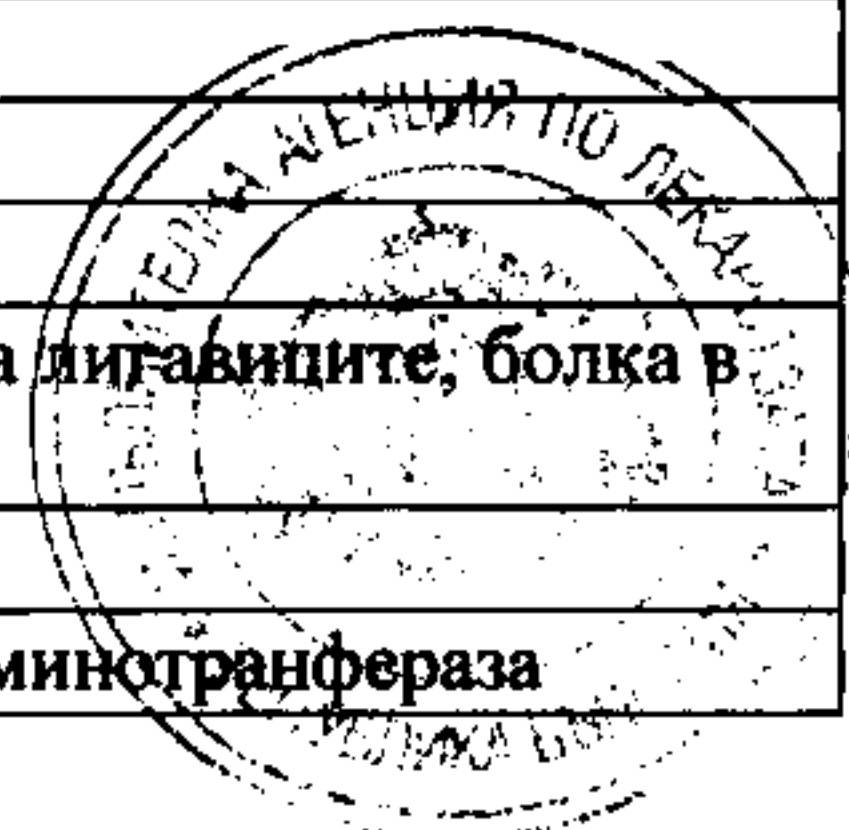
хипофосфатемия, обрив, хипертония, пневмония, повишена аланин аминотрансфераза (ALAT), повишена аспартат аминотрансфераза (ASAT) и захарен диабет. Степените са определени съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) Версия 3.0 и 4.03.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 представя честотата по категории на съобщените нежелани реакции в направения сборен анализ по отношение на безопасността. Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове на MedDRA и по честота. Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции ^{a, *}
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия
Чести	Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, лимфопения
Нечести	Панцитопения
Редки	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит, хипергликемия, хиперхолестеролемия
Чести	Хипертриглицеридемия, хипофосфатемия, захарен диабет, хиперлипидемия, хипокалиемия, дехидратация, хипокалциемия
Психични нарушения	
Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Дисгеузия, главоболие
Нечести	Агеузия
Нарушения на очите	
Чести	Оток на клепачите
Нечести	Конюнктивит
Сърдечни нарушения	
Нечести	Застойна сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести	Хеморагия ^b , хипертония, лимфедем [*]
Нечести	Зачервяване, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Пневмонит ^a , епистаксис, кашлица
Чести	Задух
Нечести	Хемоптизис, белодробен емболизъм
Редки	Остър респираторен дистрес синдром
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Стоматит ^c , диария, гадене
Чести	Повръщане, сухота в устата, коремна болка, възпаление на лигавиците, болка в устата, диспепсия, дисфагия
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза



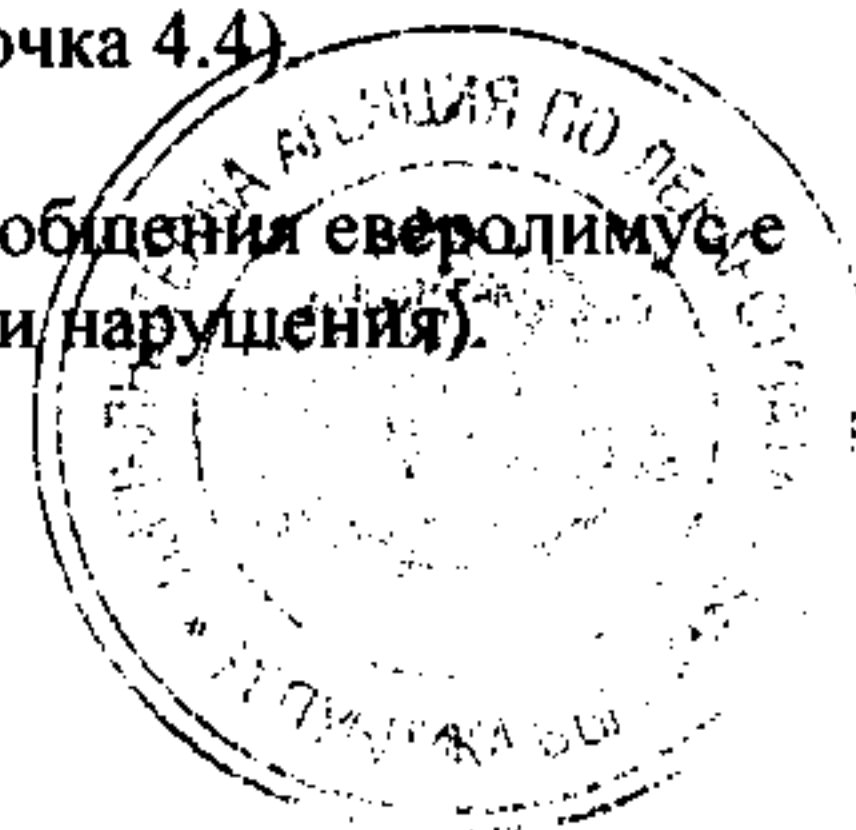
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив, пруритус
Чести	Суха кожа, нарушения на ноктите, лека алопеция, акне, еритем, онихоклазия, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, кожна ексфолиация, кожни лезии
Редки	Ангиедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Протеинурия*, повишаване на серумния креатинин, бъбречна недостатъчност*
Нечести	Повишена честота на уриниране през деня, остра бъбречна недостатъчност*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Нередовна менструация ^д
Нечести	Аменорея ^{д*}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, астения, периферен оток
Чести	Пирексия
Нечести	Гръдна болка, несвързана със сърцето, забавено заздравяване на рани
Изследвания	
Много чести	Понижаване на телото
Травма, отравяне и процедурни усложнения	
С неизвестна честота	Синдром на радиационна памет, потенциране на радиационна реакция ^е
*Вижте също подточка "Описание на избрани нежелани реакции" ^а Включва всички реакции в рамките на системо-органен клас "Инфекции и инфестации", включително (чести) пневмония, инфекция на пикочните пътища; (нечести) бронхит, херпес зостер, сепсис, абсцес и изолирани случаи на опортюнистични инфекции [напр. аспергилоза, кандидоза, пневмония, причинена от PJP/PCP и хепатит В (вж. също точка 4.4)] и (редки) вирусен миокардит. ^б Включва различни случаи на кървене от различни места, които не са изброени отделно ^в Включва (много чести) пневмонит, (чести) интерстициално белодробна болест, белодробен инфилтрат и (редки) белодробна алвеоларна хеморагия, белодробна токсичност и алвеолит ^г Включва (много чести) стоматит, (чести) афтозен стоматит, улцерации в устата и по езика и (нечести) глосодиния, глосит ^д Честотата се базира на броя на девойките и жените на възраст от 10 до 55 години в сборните данни ^е Нежелани реакции, установени в постмаркетинговите условия * Нежелани реакции, установени въз основа на постмаркетингови съобщения. Честотата е установена въз основа на данните за безопасност от онкологични проучвания.	

Описание на избрани нежелани реакции

В хода на клиничните проучвания и постмаркетинговите спонтанни съобщения, еверолимус е свързан със сериозни случаи на реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, включително с фатален изход. Реактивирането на инфекции е очаквано събитие по време на имunosупресия.

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на бъбречна недостатъчност (включително с фатален изход) и протеинурия. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на аменорея (вторична аменорея и други менструални нарушения).



По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на пневмония, причинена от PJP/PCP, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения е съобщаван ангиоедем, при наличие и при липса на съпътстваща употреба на ACE инхибитори (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

В сборния анализ на безопасността, 37% от лекуваните с еверолимус пациенти са на възраст ≥ 65 години. Броят на пациентите с нежелани реакции, довели до спиране на лекарствения продукт е бил по-висок при пациентите на възраст ≥ 65 години (20% спрямо 13%). Най-честите нежелани реакции, довели до спиране на лечението са били пневмонит (включително интерстициална белодробна болест), стоматит, умора и задух.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

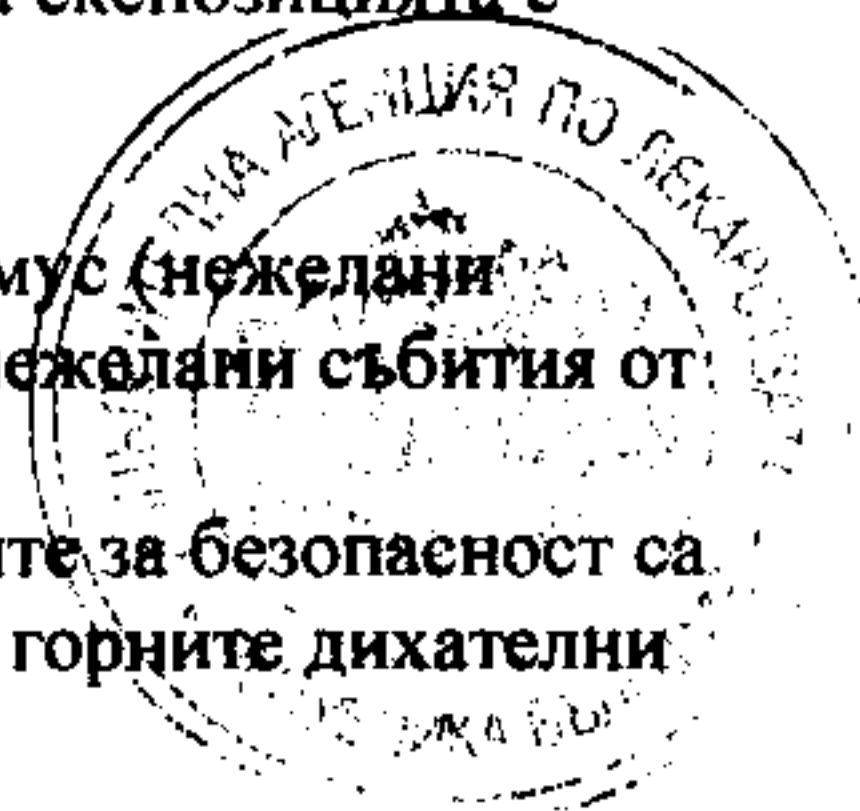
Обобщение на профила на безопасност

Три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, основни фаза III проучвания, включително двойнослепи и открити периоди на лечение и едно нерандомизирано, открито фаза II проучване с едно рамо допринасят за изграждането на профила на безопасност на еверолимус (n=612, включително 409 пациенти на възраст < 18 години; медиана на продължителност на експозицията 36,8 месеца [интервал 0,5 до 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III проучване, сравняващо адювантното лечение при ниска и висока експозиция на еверолимус (ниска минимална плазмена концентрация [LT] интервал 3-7 ng/ml [n=117] и висока минимална плазмена концентрация [HT] интервал 9-15 ng/ml [n=130]) спрямо плацебо (n=119), при пациенти с КТС и рефрактерни парциални гърчове, получаващи от 1 до 3 антиепилептика. Медианата на продължителността на двойнозаслепения период е 18 седмици. Кумулативната медиана на продължителност на експозицията на еверолимус (361 пациенти, които са взели най-малко една доза еверолимус) е 30,4 месеца (интервал 0,5 до 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III проучване на еверолимус (n=79) спрямо плацебо (n=39) при пациенти с КТС и бъбречен ангиомиолипом (n=113) или спорадична лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) плюс бъбречен ангиомиолипом (n=5). Медианата на продължителността на заслепената фаза на лечение в проучването е 48,1 седмици (интервал 2 до 115) при пациентите, приемащи еверолимус и 45,0 седмици (интервал 9 до 115) при приемащите плацебо. Кумулативната медиана на продължителността на експозиция на еверолимус (112 пациенти, които са приели поне една доза еверолимус) е 46,9 месеца (интервал 0,5 до 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III проучване на еверолимус (n=78) спрямо плацебо (n=39) при пациенти с КТС, които имат СЕГА, независимо от възрастта. Медианата на продължителността на заслепената фаза на лечение е 52,2 седмици (интервал 24 до 89) при пациентите, приемащи еверолимус и 46,6 седмици (интервал 14 до 88) при тези на лечение с плацебо. Кумулативната медиана на продължителността на експозиция на еверолимус (111 пациенти, които са приели поне една доза еверолимус) е 47,1 месеца (интервал от 1,9 до 58,3).
- CRAD001C2485: проспективно, отворено фаза II проучване с едно рамо на еверолимус при пациенти със СЕГА (n=28). Медианата на продължителността на експозицията е 67,8 месеца (интервал 4,7 до 83,2).

Нежеланите събития, за които се счита, че са свързани с прием на еверолимус (нежелани реакции), базирани на преглед и медицинска оценка на всички съобщени нежелани събития от горепосочените проучвания, са описани по-долу.

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 1/10$) от сборния анализ на данните за безопасност са (в низходящ ред): стоматит, пирексия, назофарингит, диария, инфекция на горните дихателни



пътища, повръщане, кашлица, обрив, главоболие, аменорея, акне, пневмония, инфекция на пикочните пътища, синусит, нередовен менструален цикъл, фарингит, понижен апетит, умора, хиперхолестеролемия и хипертония.

Най-честите нежелани реакции степен 3-4 (с честота $\geq 1\%$) са пневмония, стоматит, аменорея, неутропения, пирексия, нередовен менструален цикъл, хипофосфатемия, диария и целулит. Степенуването е съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) версия 3.0 и 4.03.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 5 показва честотата на нежеланите реакции въз основа на сборните данни за пациентите, приемащи еверолимус в хода на трите проучвания при КТС (включително двете двойно-слепи и отвореното продължение). Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органични класове. Категориите честоти са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции, докладвани по време на проучвания при КТС

Инфекции и инфестации	
Много чести	Назофарингит, инфекция на горни дихателни пътища, пневмония ^a , инфекция на пикочните пътища, синусит, фарингит
Чести	Отитис медиа, целулит, стрептококов фарингит, вирусен гастроентерит, гингивит
Нечести	Херпес зостер, сепсис, вирусен бронхит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Анемия, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, лимфопения
Нарушения на имунната система	
Чести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Понижен апетит, хиперхолестеролемия
Чести	Хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия, хипергликемия
Психични нарушения	
Чести	Безсъние, агресия, раздразнителност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Нечести	Дисгеузия
Съдови нарушения	
Много чести	Хипертония
Чести	Лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица
Чести	Епистаксис, пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Стоматит ^b , диария, повръщане
Чести	Запек, гадене, коремна болка, флатуленция, болка в устата, гастрит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив ^b , акне
Чести	Суха кожа, акнеиформен дерматит, пруритус, алопеция
Нечести	Ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много чести	Аменорея ^г , нередовен менструален цикъл ^г
Чести	Менорагия, киста на яйчника, вагинална хеморагия
Нечести	Забавяне на менструалния цикъл ^г
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия, умора
Изследвания	
Чести	Повишаване на лактатдехидрогеназата в кръвта, повишаване на лутеинизиращия хормон в кръвта, намаляване на телото
Нечести	Повишаване на фоликулостимулиращия хормон в кръвта
Травма, отравяне и процедурни усложнения	
С неизвестна честота ^д	Синдром на радиационна памет, потенциране на радиационна реакция
^а Включва пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP). ^б Включва (много чести) стоматит, улцерации в устата, афтозни улцерации (чести), улцерации по езика, улцерации по устните и (нечести) болка във венците, глосит. ^в Включва (много чести) обрив; (чести) еритематозен обрив, еритем и (нечести) генерализиран обрив, макулопапулозен обрив, макулозен обрив. ^г Честотата е определена въз основа на броя на жените на възраст от 10 до 55 години по време на лечението в сборните данни. ^д Нежелани реакции, установени в постмаркетинговите условия.	

Описание на избрани нежелани реакции

В хода на клиничните проучвания еверолимус е свързан със сериозни случаи на реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, включително с летален изход. Реактивирането на инфекции е очаквана реакция по време на имunosupресия.

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е бил свързан със случаи на бъбречна недостатъчност (включително с летален изход), протеинурия и повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

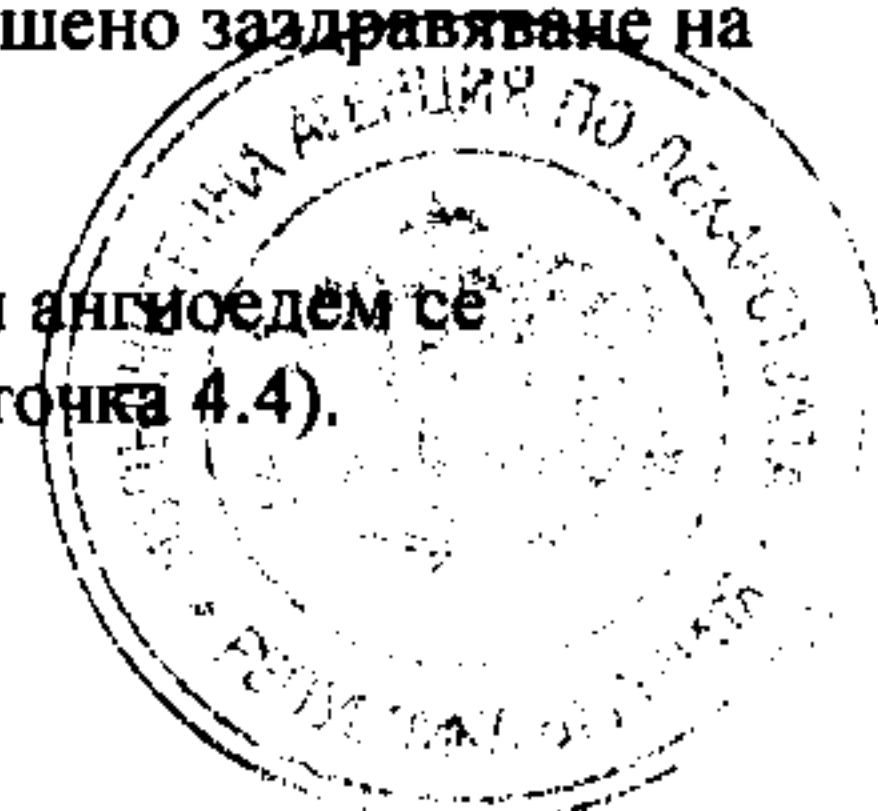
В хода на клиничните проучвания еверолимус е бил свързан със случаи на хеморагия. В редки случаи е наблюдаван летален изход, при лечение на онкологични заболявания (вж. точка 4.4). Не се съобщава за сериозни случаи на бъбречни хеморагии в хода на лечението на КТС.

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Други значими нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания при онкологични пациенти и постмаркетинговите спонтанни съобщения са сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза, нарушено заздравяване на раните и хипергликемия.

В клиничните проучвания и в постмаркетинговите спонтанни съобщения ~~ангиоедем се~~ съобщава със и без едновременно приложение на ACE инхибитори (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация



В основното фаза II проучване 22 от 28-те пациенти със СЕГА са били на възраст под 18 години, а в основното фаза III проучване, 101 от 117-те пациенти със СЕГА, взели участие в проучването, са били на възраст под 18 години. В основното фаза III проучване при пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, 299 от 366-те пациенти, взели участие в проучването са били на възраст под 18 години. Профилът, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са съответствали като цяло на тези, наблюдавани при възрастни, с изключение на инфекциите, които са били съобщавани с по-висока честота и тежест при децата на възраст под 6 години. Общо 49 от 137-те пациенти (36%) на възраст <6 години са имали инфекции степен 3/4 спрямо 53 от 272-те пациенти (19%) на възраст от 6 до <18 години и 27 от 203-та пациенти (13%) на възраст ≥18 години. Съобщават се два случая с летален изход поради инфекция при 409 пациенти на възраст <18 години, приемащи еверолимус.

Старческа възраст

В сборни данни за безопасност при възрастни с онкологични заболявания, 37% от пациентите, лекувани с еверолимус са били на възраст ≥65 години. Броят на онкологичните пациенти, получили нежелана реакция, която е довела до спирането на еверолимус е бил по-висок при пациентите на възраст ≥65 години (20% спрямо 13%). Най-честите нежелани реакции, водещи до спиране на лечението са били пневмонит (включително интерстициална белодробна болест), умора, диспнея и стоматит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Докладваният опит с предозиране при хора е силно ограничен. Еднократни дози до 70 mg са били прилагани при изпитвания за остра токсичност и са показали приемлива поносимост. При всички случаи на предозиране е необходимо да се предприемат общи поддържащи мерки.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Докладваният опит с предозиране при хора е силно ограничен. Еднократни дози до 70 mg са били прилагани и са показали приемлива поносимост при възрастни.

Най-важното е да се определят нивата на еверолимус в кръвта в случай на подозирано предозиране. При всички случаи на предозиране е необходимо да се предприемат общи поддържащи мерки. Еверолимус не се счита за диализируем в някаква клинично значима степен (по-малко от 10% се отстраняват в рамките на 6 часа при хемодиализа).

Педиатрична популация

Ограничен брой педиатрични пациенти са били изложени на дози по-високи от 10 mg/m² дневно. При въпросните случаи няма съобщения за прояви на обща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EG02

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином



Механизъм на действие

Еверолимус е селективен mTOR (прицелен за рапамицин ензим при бозайници) инхибитор. mTOR е ключова серин-треонин киназа, чиято активност е повишена при голям брой неоплазми при хора. Еверолимус се свързва с интрацелуларния протеин FKBR-12, формирайки комплекс, който инхибира активността на mTOR комплекс-1 (mTORC1). Инхибирането на mTORC1 сигналния път интерферира с транслацията и синтеза на протеини, чрез понижаване на активността на S6 рибозомната протеин киназа (S6K1) и еукариотния елонгиращ фактор 4E-свързващ протеин (4EBP-1), които регулират протеините, участващи в клетъчния цикъл, ангиогенезата и гликолизата. Счита се, че S6K1 фосфорилира функционално активирания домейн 1 на естрогеновия рецептор, който е отговорен за лиганд-независимото рецепторно активиране. Еверолимус понижава нивата на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), който потенцира процесите на туморна ангиогенеза. Еверолимус е мощен инхибитор на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намалява гликолизата при солидни тумори *in vitro* и *in vivo*.

Клинична ефикасност и безопасност

Позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза

BOLERO-2 (проучване CRAD001Y2301), рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово фаза III проучване на комбинацията еверолимус + екземестан спрямо плацебо + екземестан е проведено при жени в постменопауза с позитивен за естрогенни рецептори, HER2/neu негативен авансирал карцином на млечната жлеза, с рецидив или прогресия на заболяването след предшестваща терапия с летрозол или анастрозол. Рандомизацията е стратифицирана на база на документираната чувствителност към предшестващата хормонална терапия и наличието на висцерални метастази. Чувствителността към предшестващата терапия е определена или като (1) документирано клинично повлияване (пълно повлияване [ПП], или като частично повлияване [ЧП], или като стабилно заболяване ≥ 24 седмици) от най-малко един вид предходна хормонална терапия, при авансирало заболяване или (2) най-малко 24 месеца адювантна хормонална терапия преди рецидив на заболяването.

Първична крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия (ПБП), оценена чрез RECIST (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]), въз основа на оценката на изследователя (местен радиолог). Поддържащите анализи на ПБП са базирани на независим централен рентгенологичен преглед.

Вторичните крайни точки включват общата преживяемост (ОП), степента на обективно повлияване, степента на клинична полза, безопасността, промяна в качеството на живота (QoL) и времето до влошаване на ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

Общо 724 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1, да приемат комбинацията еверолимус (10 mg дневно) + екземестан (25 mg дневно) (n=485) или на рамо плацебо + екземестан (25 mg дневно) (n=239). При крайния анализ на ОП, средната продължителност на лечението с еверолимус е 24,0 седмици (интервал 1,0-199,1 седмици). Средната продължителност на лечението с екземестан е по-дълга в групата на еверолимус + екземестан - 29,5 седмици (1,0-199,1) спрямо 14,1 седмици (1,0-156,0) в групата на плацебо + екземестан.

Резултатите за ефикасност за първичната крайна точка, са получени от окончателния анализ на ПБП (вж. Таблица 6 и Фигура 1). Пациентите на плацебо + екземестан не проминават към еверолимус по време на прогресия на заболяването.

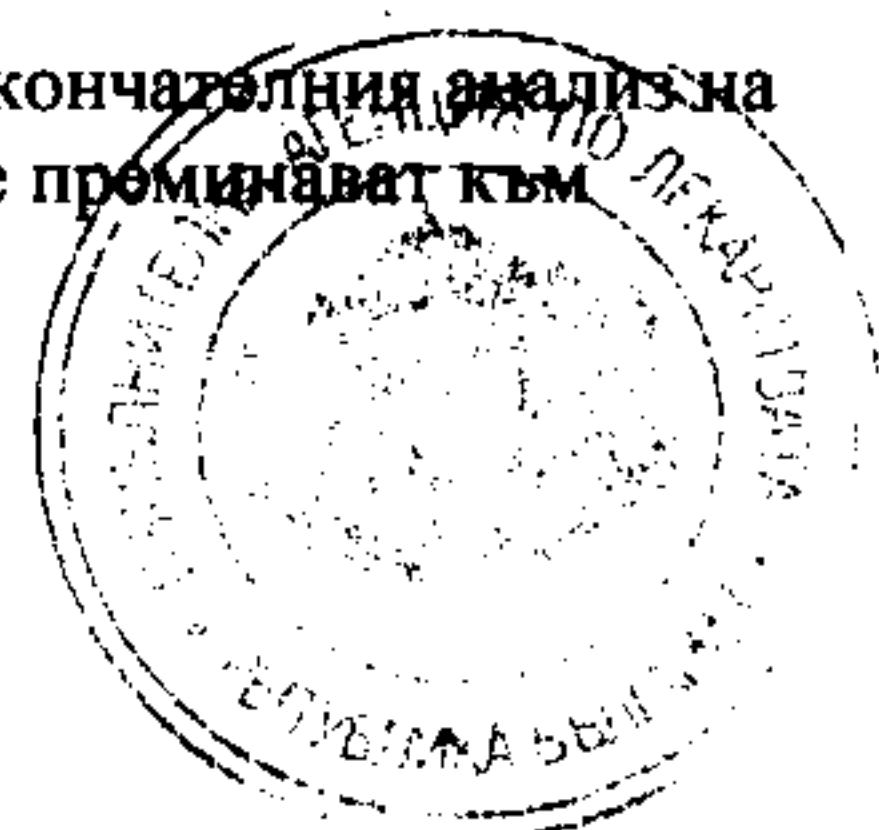
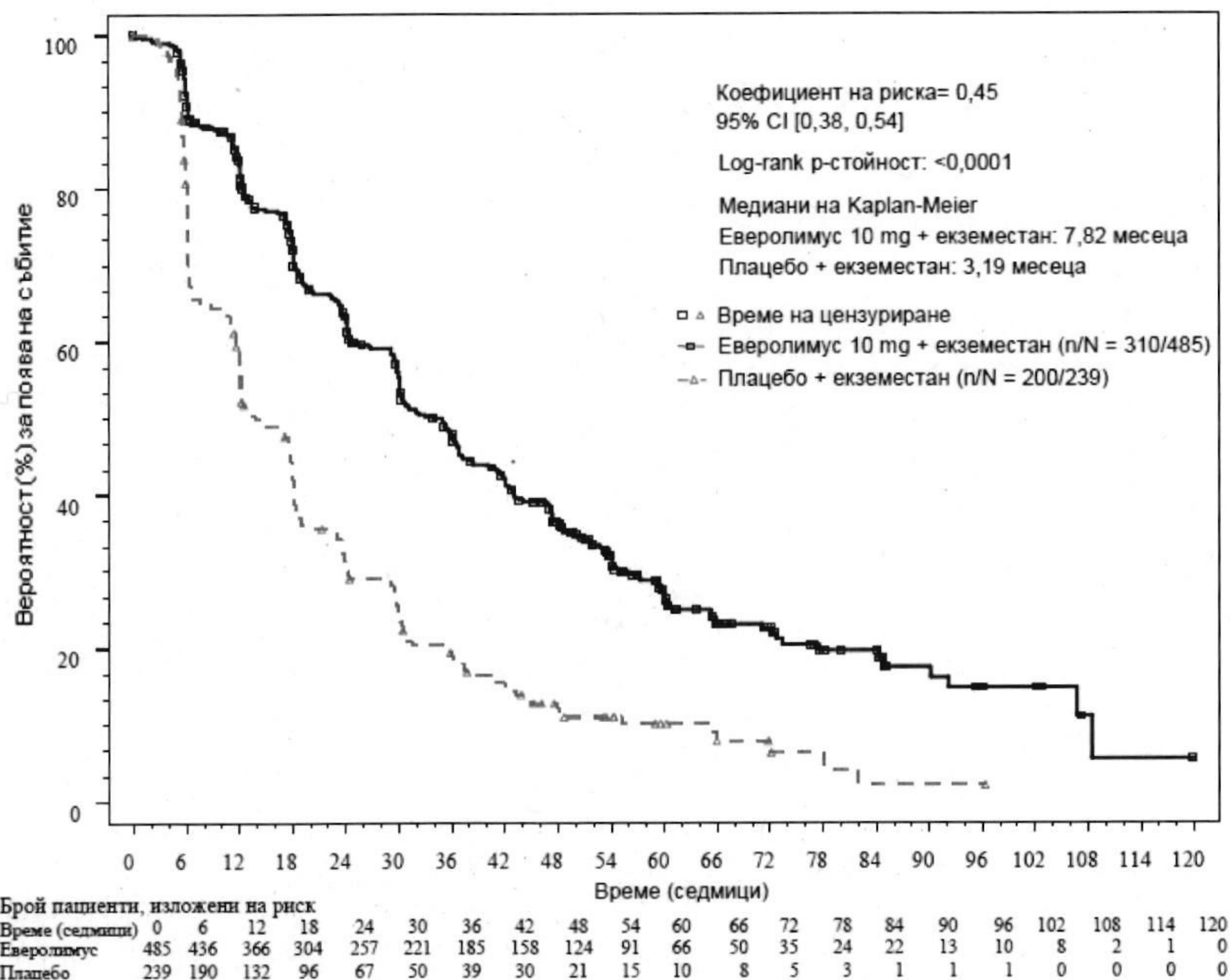


Таблица 6 BOLERO-2 резултати за ефикасност

Анализ	Еверолимус ^а n=485	Плацебо ^а n=239	Коефициент на риска	p-стойност
Медиана на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)				
Рентгенологичен преглед от изследователя	78 (6,9 до 8,5)	3,2 (2,8 до 4,1)	0,45 (0,38 до 0,54)	<0,0001
Независим рентгенологичен преглед	11,0 (9,7 до 15,0)	4,1 (2,9 до 5,6)	0,38 (0,31 до 0,48)	<0,0001
Медиана на общата преживяемост (месеци) (95% CI)				
Медиана на общата преживяемост	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Най-добро цялостно повлияване (%) (95% CI)				
Степен на обективно повлияване ^б	12,6% (9,8 до 15,9)	1,7% (0,5 до 4,2)	нп ^г	<0,0001 ^д
Степен на клинична полза ^в	51,3% (46,8 до 55,9)	26,4% (20,9 до 32,4)	нп ^г	<0,0001 ^д
^а плюс екземестан ^б степен на обективно повлияване = процент пациенти с пълно или частично повлияване ^в степен на клинична полза = процент пациенти с пълно или частично повлияване или стабилно заболяване ≥24 седмици ^г неприложимо ^д р стойността е получена от точния Cochran-Mantel-Haenszel тест, като е използвана стратифицирана версия на Cochran-Armitage пермутационния тест.				



Фигура 1 BOLERO-2 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (рентгенологичен преглед от изследователя)



Очакваният терапевтичен ефект върху ПБП е подкрепен от планиран субгрупов анализ на ПБП въз основа на оценката на изследователя. При всички анализирани субгрупи (възраст, чувствителност към предшестваща хормонална терапия, брой засегнати органи, наличие на костни лезии на изходно ниво и наличие на висцерални метастази, и други важни демографски и прогностични субгрупи) се наблюдава позитивен терапевтичен ефект с еверолимус + екземестан с определен коефициент на риска (HR) спрямо плацебо + екземестан в интервал от 0,25 до 0,60.

Не се наблюдава разлика във времето до влошаване ($\geq 5\%$) на общата и функционалната част на скалата за точкуване QLQ-C30 в двете терапевтични рамена.

BOLERO-6 (проучване CRAD001Y2201) е рандомизирано, отворено проучване фаза II с три рамена, оценяващо комбинацията еверолимус с екземестан спрямо еверолимус, приложен самостоятелно и спрямо капецитабин, при лечение на жени в постменопауза с позитивен за естрогенни рецептори, HER2/neu негативен, локално авансирал, рецидивиращ или метастатичен карцином на млечната жлеза, след рецидив или прогресия на заболяването при предшестваща терапия с летрозол или анастрозол.

Първичната крайна точка на проучването е да се определи HR за ПБП при еверолимус + екземестан спрямо еверолимус, приложен самостоятелно. Основната вторична крайна точка е да се определи HR за ПБП при еверолимус + екземестан спрямо капецитабин.

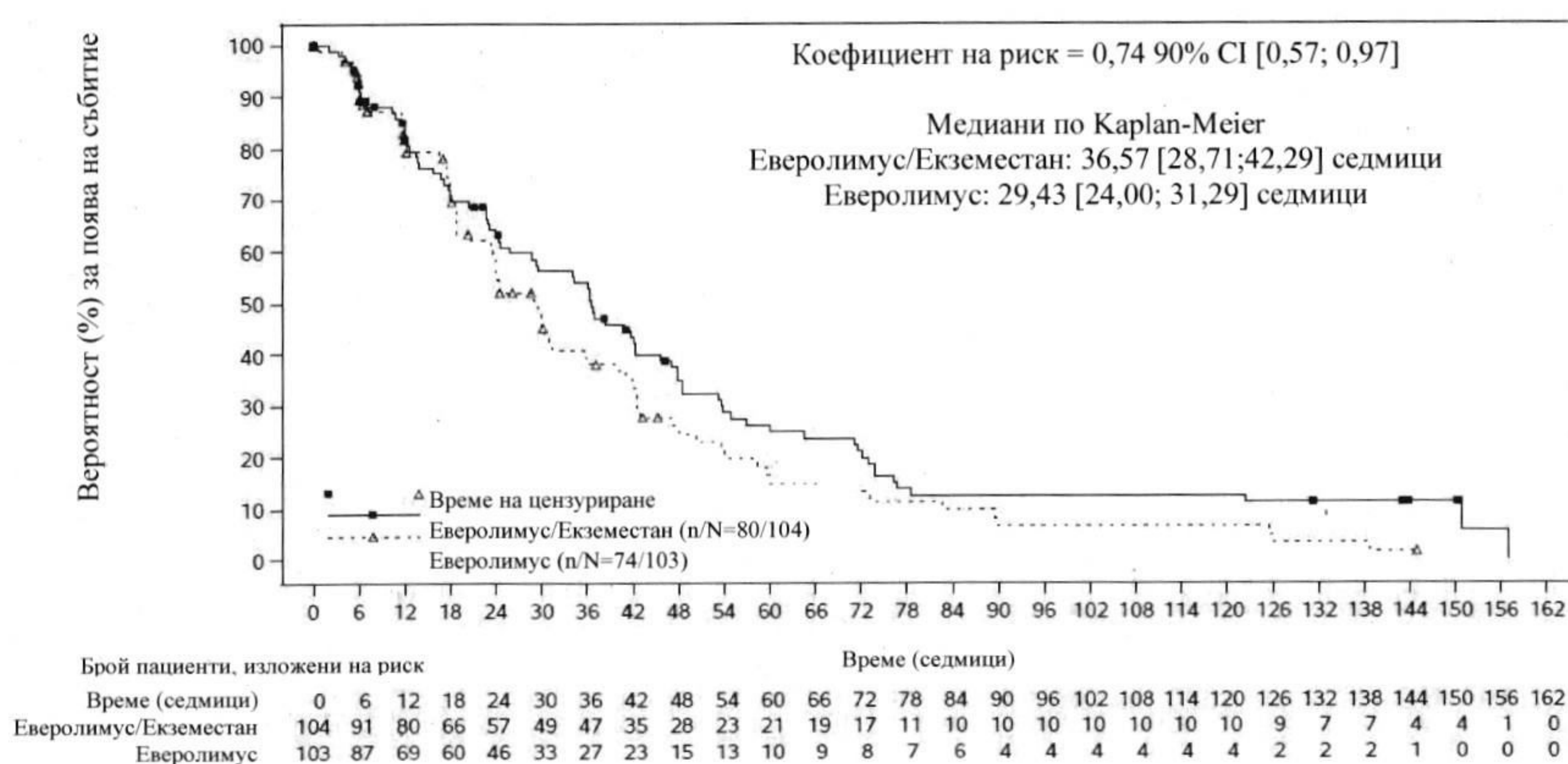
Други вторични крайни точки включват оценка на ОП, степента на обективно повлияване, степента на клинична полза, безопасността, времето до влошаване на функционалния статус по

ECOG, времето до влошаване на QoL и удовлетвореност от лечението (TSQM). Не са планирани съществени статистически сравнения.

Общо 309 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да приемат комбинацията еверолимус (10 mg дневно) + екземестан (25 mg дневно) (n=104), еверолимус самостоятелно (10 mg дневно) (n=103) или капецитабин (в доза от 1 250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от една седмица почивка, 3-седмичен цикъл) (n=102). Към момента на заключване на данните медианата на продължителността на лечението е 27,5 седмици (интервал 2,0-165,7) в рамото на еверолимус + екземестан, 20 седмици (1,3-145,0) в рамото на еверолимус и 26,7 седмици (1,4-177,1) в рамото на капецитабин.

Резултатите от окончателния анализ на ПБП със 154 случая на ПБП въз основа на местната оценка на изследователя, показват изчислен HR 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) в полза на рамото на еверолимус + екземестан спрямо рамото на еверолимус. Медианата на ПБП е съответно 8,4 месеца (90% CI: 6,6; 9,7) и 6,8 месеца (90% CI: 5,5; 7,2).

Фигура 2 BOLERO-6 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (рентгенологичен преглед от изследователя)



За основната вторична крайна точка ПБП изчисленият HR е 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66) в полза на капецитабин спрямо рамото на комбинирана терапия с еверолимус + екземестан, въз основа на наблюдавани общо 148 случая на ПБП.

Резултатите за вторичната крайна точка ОП не са в съответствие с първичната крайна точка ПБП, като се наблюдава тенденция в полза на рамото на еверолимус, приложен самостоятелно. Изчисленият HR е 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70) за сравнението на ОП в рамото на еверолимус, приложен самостоятелно спрямо рамото на еверолимус + екземестан. Изчисленият HR за сравнението на ОП в рамото на комбинацията еверолимус + екземестан спрямо рамото на капецитабин е 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

Авансирани невроендокринни тумори от панкреатичен произход (pNET)

RADIANT-3 (проучване CRAD001C2324) фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо проучване на еверолимус плюс най-добри поддържащи грижи (НДПГ) спрямо плацебо плюс НДПГ при пациенти с авансирани pNET, показва статистически значима клинична полза на еверолимус спрямо плацебо, чрез удължаване 2,4-пъти на средната преживяемост без



прогресия (ПБП) (11,04 месеца спрямо 4,6 месеца), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (вж. Таблица 7 и Фигура 3).

RADIANT-3, включва пациенти с добре и умерено диференцирани авансирани пНЕТ, при които е имало прогресия на заболяването през изминалите 12 месеца. Лечението със соматостатинови аналози е било разрешено, като част от НДПГ.

Първична крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия, оценена чрез RECIST (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)). След рентгенологично документирана прогресия, е било възможно заслепяването на пациентите да бъде прекратено от изследователя. Пациентите, рандомизирани на плацебо са имали възможност да преминат към открит прием на еверолимус.

Вторичните крайни точки включват безопасност, степен на обективен отговор, продължителност на отговора и обща преживяемост (ОП).

Общо 410 пациенти са рандомизирани 1:1 да приемат еверолимус 10 mg/ден ($n=207$) или плацебо ($n=203$). Демографски са били добре балансирани (средна възраст 58 години, 55% мъже, 78,5% европейци). Петдесет и осем процента от пациентите и в двете рамена са получавали преди това системна терапия. Средната продължителност на заслепеното лечение при проучването е 37,8 седмици (интервал 1,1-129,9 седмици) при пациентите, приемащи еверолимус и 16,1 седмици (интервал 0,4-147,0 седмици) при пациентите, приемащи плацебо.

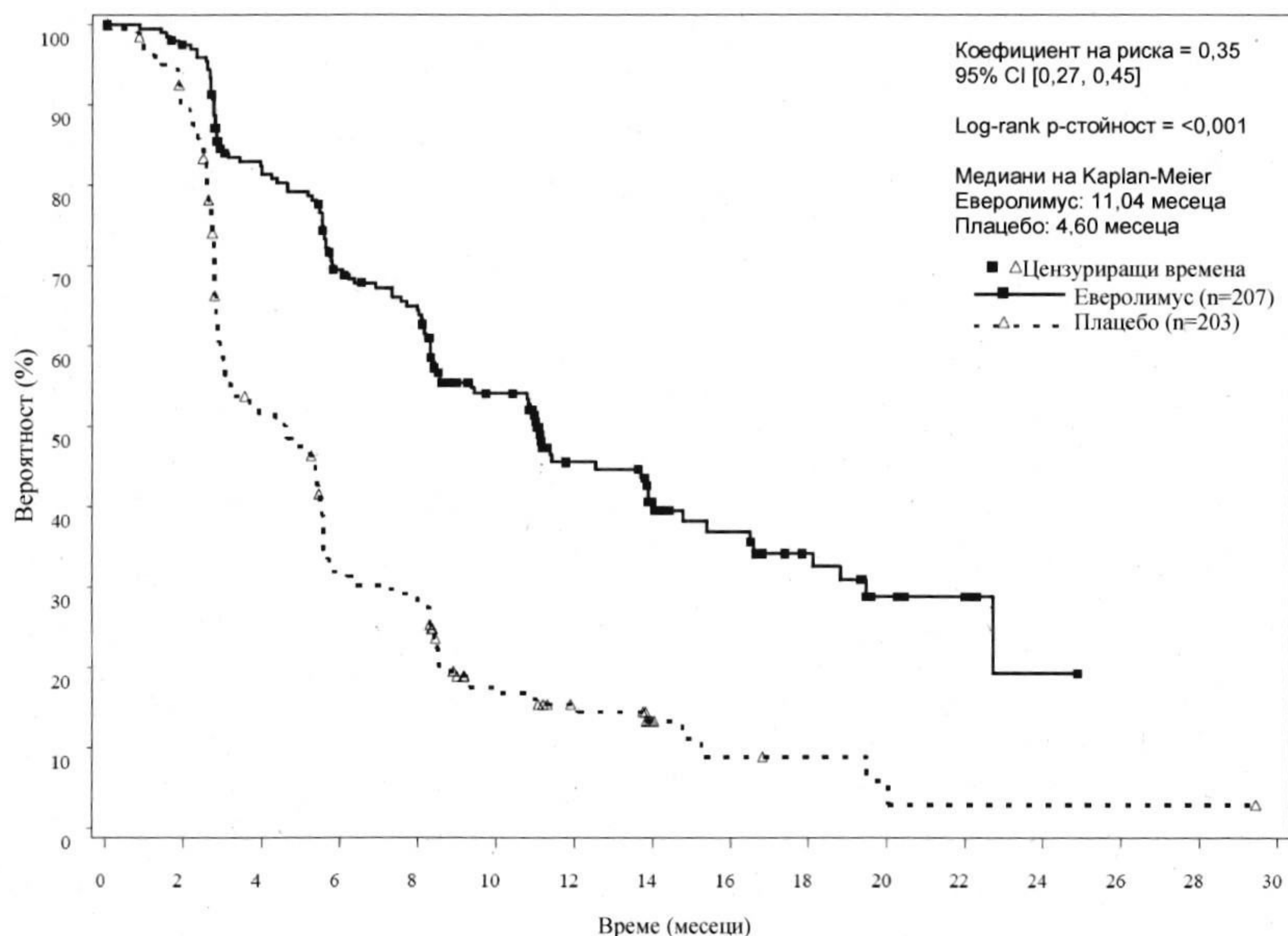
След прогресия на заболяването или след прекратяване на заслепяването 172 от 203 пациенти (84,7%), първоначално рандомизирани на плацебо, преминават към открит прием на еверолимус. Средната продължителност на откритото лечение е била 47,7 седмици при всички пациенти; 67,1 седмици при 53-те пациенти, рандомизирани на еверолимус, които преминават към открит прием на еверолимус и 44,1 седмици при 172-те пациенти, рандомизирани на плацебо, които преминават към открит прием на еверолимус.

Таблица 7 RADIANT-3 – Резултати за ефикасност

Популация	Еверолимус $n=207$	Плацебо $n=203$	Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност
Средна преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)				
Радиологичен преглед от изследователя	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Независим радиологичен преглед	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Средна обща преживяемост (месеци) (95% CI)				
Средна обща преживяемост	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300



Фигура 3 **RADIANT-3 – Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без рецидив**
(радиологичен преглед от изследователя)



Брой пациенти, изложени на риск				Време (месеци)												
Еверолімус	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Плацебо	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Авансирани невроендокринни тумори от стомашно-чревен или белодробен произход RADIANT-4 (проучване CRAD001T2302), рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, проучване фаза III на еверолимус плюс най-добри поддържащи грижи (НДПГ) спрямо плацебо плюс НДПГ е проведено при пациенти с авансирани, добре диференцирани (степен 1 или степен 2) нефункционални невроендокринни тумори от стомашно-чревен или белодробен произход без анамнез или наличие на активни симптоми, свързани с карциноиден синдром.

Първична крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия (ПБП), оценена чрез критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST), въз основа на независима радиологична оценка. Помощен анализ на ПБП се базира на местен преглед от изследовател. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (ОП), обща степен на обективен отговор, степен на контрол на заболяването, безопасност, промяна в качеството на живот (FACT-G) и време до влошаване на общо състояние на болния според Световната здравна организация (WHO PS).

Общо 302 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или еверолимус (10 mg дневно) (n = 205), или плацебо (n = 97). Демографията и характеристиките на заболяването като цяло са балансирани (медиана на възрастта 63 години [интервал от 22 до 86], 76% от бялата раса, анамнеза за предшестваща употреба на соматостатинов аналог [ССА]). Средната продължителност на заслепеното лечение е 40,4 седмици при пациентите, получаващи еверолимус, и 19,6 седмици при тези, получаващи плацебо. След първичния анализ на ПБП, 6 пациенти от плацебо рамото преминават към открит прием на еверолимус.

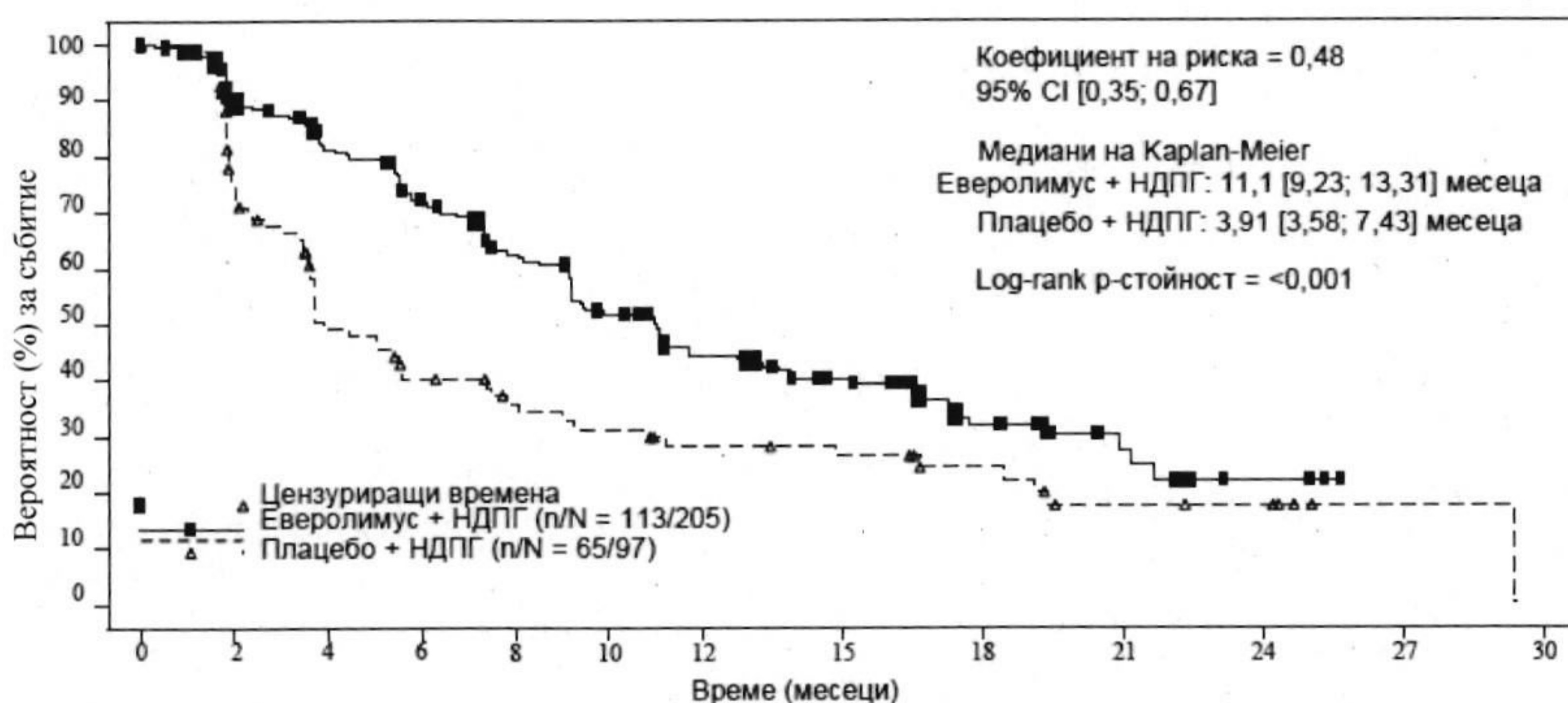
Резултатите за ефикасност по отношение на първичната крайна точка ПБП (независим радиологичен преглед) са получени от окончателния анализ на ПБП (вж. Таблица 8 и

Фигура 4). Резултатите за ефикасност по отношение на ПБП (радиологичен преглед от изследователя) са получени от окончателния анализ на ОП (вж. Таблица 6).

Таблица 8 RADIANT-4 – Резултати за преживяемостта без прогресия

Популация	Еверолимус n=205	Плацебо n=97	Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност ^a
Средна преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)				
Независим радиологичен преглед	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
Радиологичен преглед от изследователя	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001
^a Едностронна p-стойност от стратифициран log-rank тест				

Фигура 4 RADIANT-4 – Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия (независим радиологичен преглед)



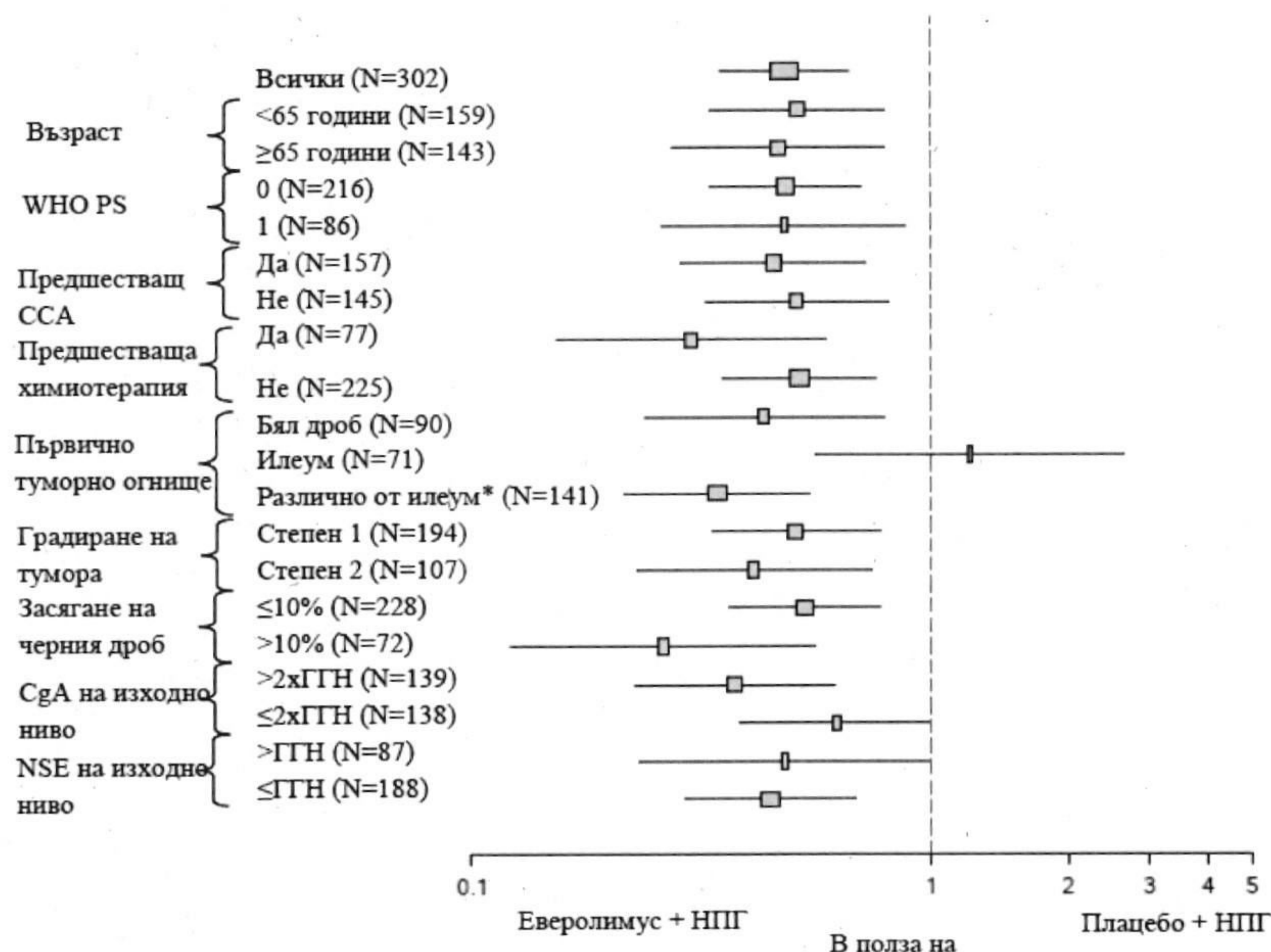
Брой пациенти, изложени на риск

Време (месеци)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Еверолимус	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Плацебо	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

В подкрепящи анализи положителен терапевтичен ефект се наблюдава във всички подгрупи с изключение на подгрупата пациенти, при които илеумът е първично туморно огнище (илеум: HR=1,22 [95% CI: 0,56 до 2,65]; различно от илеум: HR=0,34 [95% CI: 0,22 до 0,54]; бял дроб: HR=0,43 [95% CI: 0,24 до 0,79]) (вж. Фигура 5).



Фигура 5 RADIANT-4 – Резултати за преживяемостта без прогресия в предварително определени пациентски подгрупи (независим радиологичен преглед)



*Различно от илеум: стомах, колон, ректум, апендикс, цекум, дуоденум, йеюнуm, карцином с неясно първично огнище и друг гастроинтестинален произход

ГН: Горна граница на нормата

CgA: Хромогранин А

NSE: Неврон специфична енолаза

Коефициент на риска (95% CI) от стратифициран Cox модел.

Окончателният анализ на общата преживяемост (ОП) не показва статистически значима разлика между пациентите, получавали еверолимуc или плацебо по време на заслепения период на лечение от проучването (HR = 0,90 [95% CI: 0,66 до 1,22]).

Не се наблюдава разлика във времето на окончателно влошаване на WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65, 1,61]) и времето на окончателно влошаване на качеството на живот (общият FACT-G общ скор HR=0,74; [95% CI: 0,50, 1,10]) между двете рамена.

Авансирал бъбречноклетъчен карцином

RECORD-1 (проучване CRAD001C2240) фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо еверолимуc 10 mg/ден и плацебо, прилагани заедно с най-добри поддържащи грижи, е проведено при пациенти с метастатичен бъбречноклетъчен карцином, чието заболяване е прогресирало по време на или след VEGFR-TKI (тирозин киназен инхибитор на рецептора на съдовия ендотелен фактор) терапия (сунитиниб, сорафениб или сунитиниб и сорафениб). Допуска се и предхождащо лечение с бевацизумаб и интерферон-α. Пациентите са стратифицирани според прогностичната скала за точкуване на Мемориален онкологичен център Sloan-Kettering (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (MSKCC) (нискорискови спрямо междинни спрямо високорискови групи) и предшестващото противораково лечение (1 спрямо 2 предшестващи терапии с VEGFR-TKI).

Преживяемост без прогресия, документирана посредством RECIST (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) и оценена чрез заслепен независим централен преглед, е първичната крайна точка. Вторичните крайни точки включват безопасност, степен на обективен туморен отговор, обща преживяемост, симптоми, свързани със заболяването, и качество на живот. При рентгенографски документирана прогресия изследователят може да прекрати “заслепяването” на пациентите: тези, рандомизирани на плацебо, след това могат да започнат открито да получават еверолимус 10 mg/ден. По време на втория междинен анализ Комисията за независим мониторинг на данните (The Independent Data Monitoring Committee) препоръчва прекратяване на клиничното проучване, тъй като първичната крайна точка е била достигната.

Общо 416 пациенти са били рандомизирани 2:1 да приемат еверолимус (n=277) или плацебо (n=139). Демографските показатели са били добре балансирани (сборна медиана на възрастта [61 години; диапазон 27-85], 78% мъже, 88% бели, брой с предшестващи VEGFR-TKI терапии [1-74%, 2-26%]). Средната продължителност на заслепеното лечение при проучването е била 141 дни (интервал 19-451 дни) при пациентите, приемащи еверолимус и 60 дни (интервал 21-295 дни) при пациентите, приемащи плацебо.

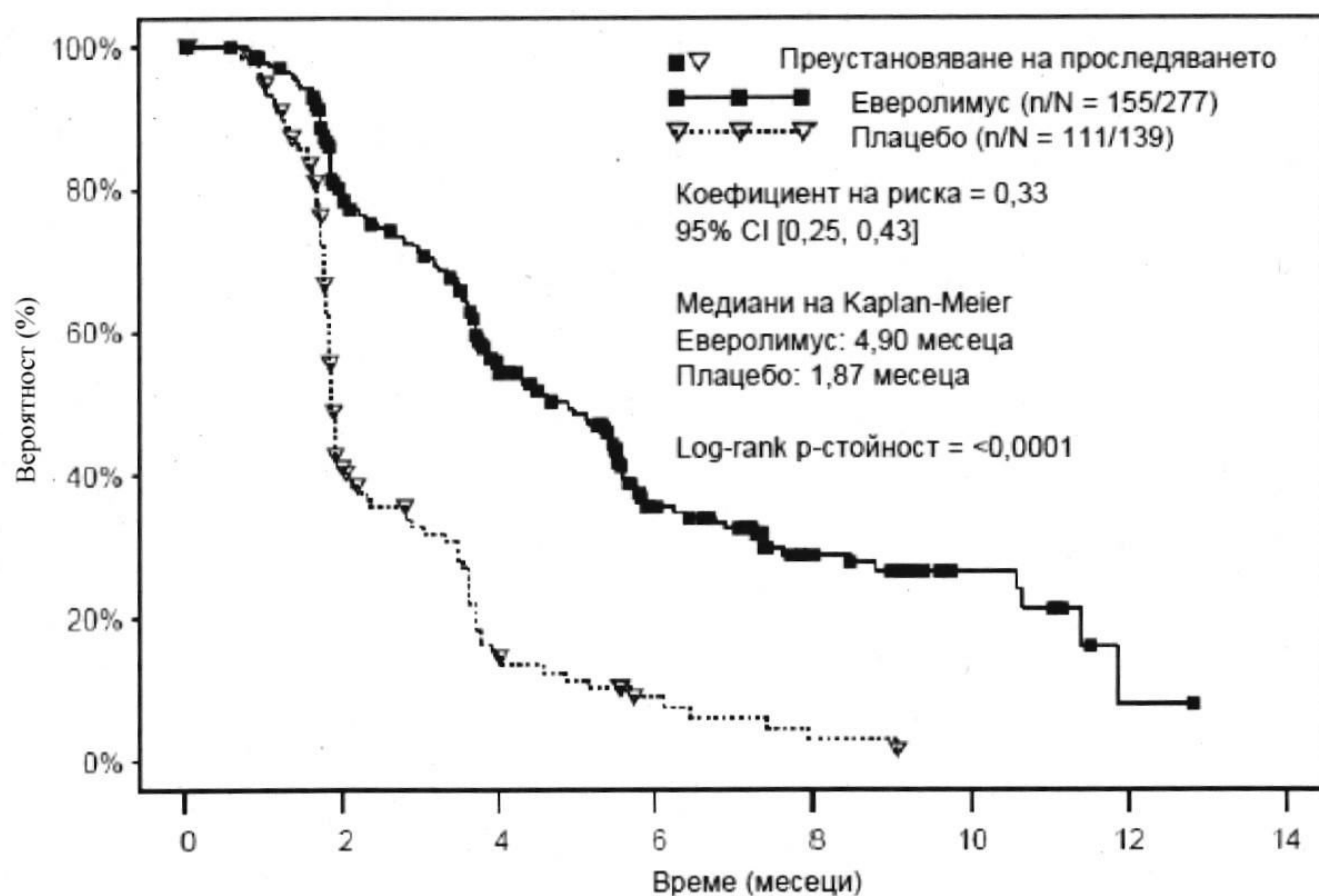
Еверолимус превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна точка - преживяемост без прогресия със статистически значима 67% редукция на риска от прогресия или смърт (вж. Таблица 9 и Фигура 6).

Таблица 9 RECORD-1 – Резултати за преживяемост без прогресия

Популация	n	Еверолимус n=277	Плацебо n=139	Коефициент на риска (95%CI)	р- стойност
		Медиана на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)			
Първичен анализ					
Всички (заслепен независим централен преглед)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001*
Подкрепящи/чувствителни анализи					
Всички (местен преглед от изследовател)	416	5.5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001*
MSKCC прогностичен резултат (заслепен независим централен преглед)					
Нисък риск	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Междинен риск	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Висок риск	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
* Стратифициран логаритмично преобразуван rank тест (log-rank test)					



Фигура 6 RECORD-1 - Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия на (независим радиологичен преглед)



Време (месеци)	0	2	4	6	8	10	12	14
Еверолimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Плацебо	139	47	15	6	2	0	0	0

Преживяемостта без прогресия на шестия месец е 36% при лечение с еверолимус спрямо 9% за плацебо.

Потвърден обективен туморен отговор се наблюдава при 5 пациенти (2%), получаващи еверолимус, и при нито един от пациентите, получаващи плацебо. Поради тази причина преживяемостта без прогресия първично отразява популацията със стабилизирано заболяване (съответстващо на 67% от групата на лечение с еверолимус).

Не се отбелязва статистически значима, свързана с лечението разлика по отношение на общата преживяемост (коефициент на риск 0,87; доверителен интервал: 0,65-1,17; $p=0,177$). Преминаването към открит прием на еверолимус след прогресията на заболяването при пациентите, определени да приемат плацебо, не позволява установяването на някаква, свързана с лечението разлика в общата преживяемост.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Механизъм на действие

Еверолимус е селективен mTOR (ензим, таргетен за рапамицин при бозайници) инхибитор. mTOR е ключова серин-треонин киназа, чиято активност е повишена при голям брой от човешките неоплазми. Еверолимус се свързва с интрацелуларния протеин FKBP-12, формирайки комплекс, който инхибира активността на mTOR комплекс-1 (mTORC1). Инхибирането на mTORC1 сигналния път интерферира с транслацията и синтеза на протеини, чрез понижаване на активността на S6 рибозомната протеин киназа (S6K1) и еукариотния елонгиращ фактор 4Е-свързващ протеин (4EBP-1), които регулират протеините, участващи в клетъчния цикъл, ангиогенезата и гликолизата. Еверолимус може да понижи нивата на съдовия

ендотелен растежен фактор (VEGF). При пациентите с КТС, лечението с еверолимус повишава нивата на VEGF-A и понижава тези на VEGF-D. Еверолимус е мощен инхибитор на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намалява гликолизата при солидни тумори *in vitro* и *in vivo*.

Двата първични регулатора на mTORC1 сигналния път са онкогенните супресори комплекс туберозна склероза 1 и 2 (KTC1, KTC2). Загубата на KTC1 или на KTC2 води до повишаване на нивата на Rheb-ГТФ, ГТФ-аза, принадлежаща към RAS фамилията, която взаимодейства с mTORC1 и води до неговото активиране. Активирането на mTORC1 води до по-нататъшното активиране на киназна сигнална каскада, включително активиране на S6 киназата. При синдромния КТС в резултата на мутация се инактивира KTC1 или KTC2 гена, което води до образуване на хамартоми по цялото тяло.

Клинична ефикасност и безопасност

Бъбречен ангиомиолипом асоцииран с КТС

EXIST-2 (проучване CRAD001M2302), рандомизирано, контролирано фаза III проучване е проведено за да оцени ефикасността и безопасността на еверолимус при пациенти с КТС и бъбречен ангиомиолипом. Необходимо за включване в проучването е било наличието на поне един ангиомиолипом с диаметър ≥ 3 cm в най-дългата си част съгласно КТ/ЯМР (въз основа на локалния радиологичен статус).

Първична крайна точка за ефикасност е степента на повлияване на ангиомиолипома въз основа на централен, независим радиологичен преглед. Анализът е стратифициран въз основа на използваните ензим-индуциращи антиепилептици при рандомизацията (да/не).

Ключови вторични крайни точки са време до прогресия на ангиомиолипома и степен на повлияване на кожните лезии.

Общо 118 пациенти са рандомизирани, 79 на еверолимус 10 mg дневно и 39 на плацебо. Медианата на възрастта е 31 години (интервал: 18 до 61 години; 46,6% са <30 години при включване в проучването), 33,9% са мъже и 89,0% са бели. От включените в проучването пациенти 83,1% имат ангиомиолиполими ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78,0% имат билатерални ангиомиолиполими и 39,0% са претърпели предходна бъбречна емболизация/нефректомия; 96,6% имат кожни лезии на изходно ниво и 44,1% имат СЕГА (поне един СЕГА ≥ 1 cm в най-дългия си диаметър).

Резултатите показват, че първичната цел по отношение на най-добро повлияване на ангиомиолипома е постигната, като процентът на най-добро повлияване е 41,8% (95% CI: 30,8, 53,4) в рамото на еверолимус спрямо 0% (95% CI: 0,0, 9,0) в плацебо рамото ($p < 0,0001$) (Таблица 10).

На пациентите, лекувани първоначално с плацебо е било позволено да преминат на еверолимус в момента на прогресия на ангиомиолипома и след като се установява, че лечението с еверолимус превъзхожда лечението с плацебо. По време на крайния анализ (4 години след рандомизацията на последния пациент), медианата на продължителността на експозицията на еверолимус е била 204,1 седмици (интервал 2 до 278). Процентът на най-добро повлияване на ангиомиолипома се повишава на 58,0% (95% CI: 48,3, 67,3), при стабилно заболяване 30,4% (Таблица 10).

Сред пациентите, лекувани с еверолимус по време на проучването, не се съобщава за случаи на нефректомия, свързана с ангиомиолипома и се съобщава само за един случай на бъбречна емболизация.

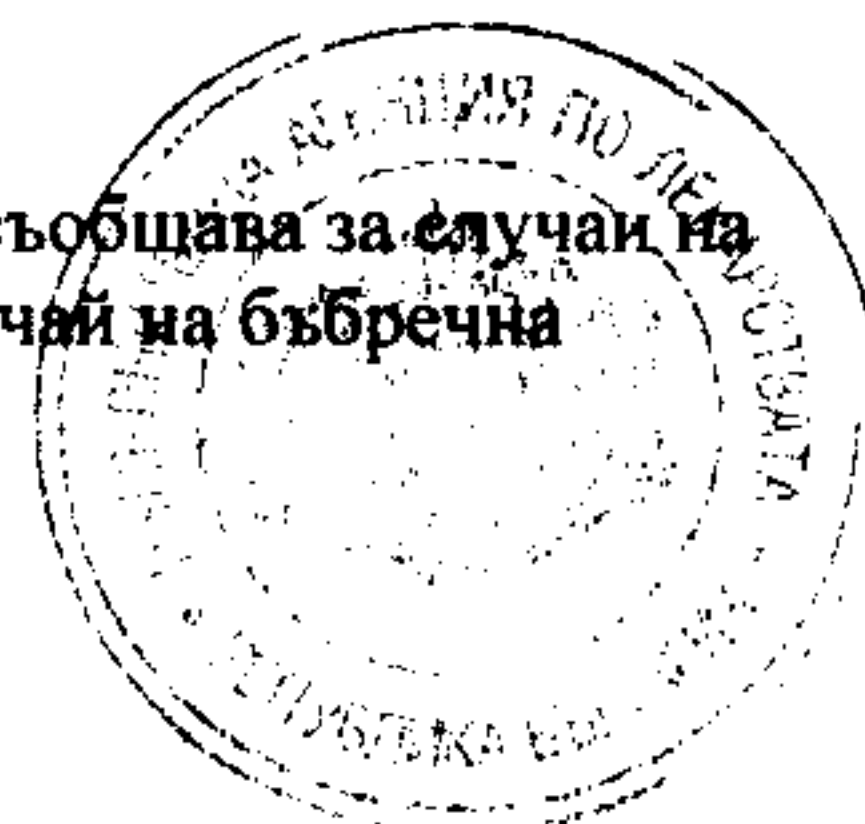


Таблица 10 EXIST-2 - Повлияване на ангиомиолипома

	Първоначален анализ ³			Краен анализ ⁴
	еверолимус n=79	плацебо n=39	р- стойност	еверолимус n=112
Първичен анализ				
Степен на повлияване на ангиомиолипома^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001	58,0
95% CI	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
Най-добро цялостно повлияване на ангиомиолипома - %				
Повлияване	41,8	0		58,0
Стабилно заболяване	40,5	79,5		30,4
Прогресия	1,3	5,1		0,9
Не може да бъде направена оценка	16,5	15,4		10,7

¹ Съгласно независим, централен радиологичен преглед

² Повлияването на ангиомиолипома е потвърдено при повторен скенер. Наличието на повлияване се дефинира като: $\geq 50\%$ намаляване на общия обем на ангиомиолипома спрямо изходния, плюс липса на нов ангиомиолипом с дължина $\geq 1,0$ cm в най-дългия диаметър, плюс липса на увеличение на бъбречния обем $>20\%$ от надир, плюс липса на свързано с ангиомиолипома кървене от степен ≥ 2 .

³ Първоначален анализ на двойнослепия период

⁴ Краен анализ, включващ пациентите, преминали от групата на плацебо; средна продължителност на експозицията на еверолимус 204,1 седмици

Последователни ефекти от лечението по отношение на степента на повлияване на ангиомиолипома е наблюдавана при всички терапевтични групи (напр. употреба на ензим-индуциращи антиепилептици спрямо без употреба на ензим-индуциращи антиепилептици, пол, възраст и раса) при първоначалния анализ на ефикасността.

В крайния анализ, намаляването на обема на ангиомиолипома е по-изразено при по-продължително лечение с еверолимус. На седмици 12, 96 и 192, $\geq 30\%$ намаляване на обема се наблюдава съответно при 75,0%, 80,6%, и 85,2% от лекуваните пациенти. Подобно, в същите времеви точки, $\geq 50\%$ намаляване на обема се наблюдава съответно при 44,2%, 63,3%, и 68,9% от лекуваните пациенти.

Медианата на времето до прогресия на ангиомиолипома е 11,4 месеца в плацебо рамото и не е достигната в рамото на еверолимус (HR 0,08; 95% CI: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$). Прогресия е наблюдавана при 3,8% от пациентите в рамото на еверолимус спрямо 20,5% от пациентите в рамото на плацебо. Изчислената преживяемост без прогресия на 6-ия месец е 98,4% в рамото на еверолимус и 83,4% в рамото на плацебо. В крайния анализ медианата на времето до прогресия на ангиомиолипома не е достигната. Прогресия на ангиомиолипома се наблюдава при 14,3% от пациентите. Изчислената преживяемост без прогресия на 24-ия и 48-ия месец е съответно 91,6% и 83,1%.

В първоначалния анализ наблюдаваната степен на повлияване на кожните лезии е 26,0% (95% CI: 16,6, 37,2) в рамото на еверолимус и 0% (95% CI: 0,0, 9,5) в плацебо рамото ($p = 0,0002$). В крайния анализ наблюдаваната степен на повлияване на кожните лезии се повишава на 68,2% (95% CI: 58,5, 76,9), с един пациент съобщаващ за потвърдено пълно клинично повлияване на кожните лезии и нито един пациент с прогресия на заболяването, като най-добър отговор.

В експлораторен анализ на пациенти с КТС с ангиомиолипома и СЕГА, степента на повлияване на СЕГА (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаляване на обема на прицелните лезии при липса на

прогресия) е 10,3% в рамото на еверолимус в първоначалния анализ (спрямо липса на повлияване, съобщена при 13 пациенти, рандомизирани на плацебо със СЕГА лезия на изходно ниво) и се повишава на 48,0% в крайния анализ.

“Post-hoc” субгрупов анализ на EXIST-2 (проучване CRAD001M2302), проведен по времето на първоначалния анализ, демонстрира, че честотата на терапевтично повлияване на ангиомиолипома е по-ниска под прага от 5 ng/ml (Таблица 11).

Таблица 11 EXIST-2 - Честота на повлияване на ангиомиолипома при осреднена по време C_{min} категория, при първоначалния анализ

Осреднена по време C_{min} категория	Брой пациенти	Степен на повлияване	95% доверителен интервал
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Разлика ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ Разликата е равна на “ ≤ 5 ng/ml” минус “ > 5 ng/ml”

СЕГА, асоциирани с КТС

Фаза III проучване при пациенти със СЕГА

EXIST-1 (Проучване CRAD001M2301) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово фаза III проучване на еверолимус спрямо плацебо, проведено при пациенти със СЕГА, независимо от възрастта. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или еверолимус, или плацебо. За включване в проучването е било необходимо наличието поне на една лезия на СЕГА с диаметър $\geq 1,0$ cm в най-дългата си част, доказана с помощта на ЯМР (въз основа на местната радиологична оценка). Освен това, за включване в проучването са били необходими радиологични данни за нараснали СЕГА, наличие на нова лезия на СЕГА с диаметър ≥ 1 cm в най-дългата си част, новопоявила се или влошаваща се хидроцефалия.

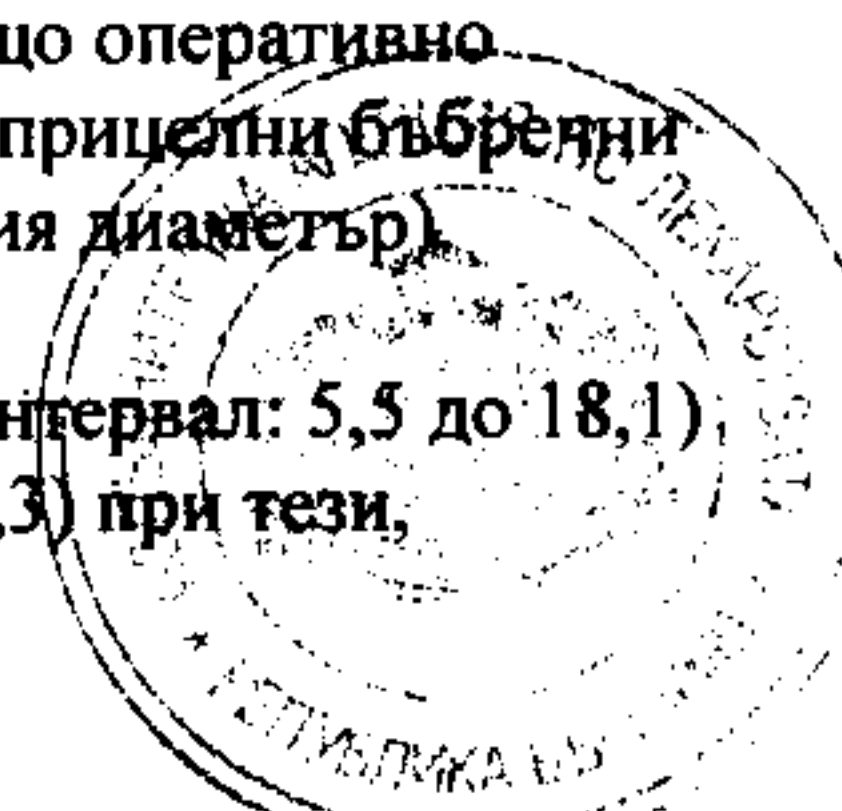
Първична крайна точка за ефикасност е била степента на повлияване на СЕГА въз основа на независим централен радиологичен преглед. Анализът е стратифициран въз основа на използваните ензим-индуциращи антиепилептици при рандомизацията (да/не).

Ключови вторични крайни точки, степенувани по важност, са били абсолютната промяна в честотата на общия брой на пристъпите, документирани чрез 24-часово ЕЕГ на 24-та седмица спрямо изходната стойност, времето до прогресия на СЕГА и степента на повлияване на кожните лезии.

Общо 117 пациенти са рандомизирани, 78 на еверолимус и 39 на плацебо. Двете терапевтични рамена като цяло са добре балансирани по отношение на демографските и изходните характеристики на заболяването, и анамнезата за предшестващи терапии на СЕГА. В общата популация 57,3% от пациентите са били мъже и 93,2% са били от бялата раса. Медианата на възрастта за общата популация е била 9,5 години (възрастов интервал за рамото на еверолимус: 1,0 до 23,9; възрастов интервал за плацебо рамото: 0,8 до 26,6), 69,2% от пациентите са били на възраст 3 до < 18 години и 17,1% са били на възраст < 3 години при включване в проучването.

От включените пациенти 79,5% имат двустранни СЕГА, 42,7% имат ≥ 2 прицелни СЕГА лезии, 25,6% имат по-слаб растеж, при 9,4% има данни за дълбока паренхимна инвазия, 6,8% имат радиологични данни за хидроцефалия, а при 6,8% е проведено предхождащо оперативно лечение на СЕГА. 94,0% имат кожни лезии на изходно ниво и 37,6% имат прицелни бъбречни ангиомиолипоматозни лезии (поне един ангиомиолипом ≥ 1 cm в най-дългия диаметър).

Средната продължителност на заслепеното проучване е била 9,6 месеца (интервал: 5,5 до 18,1) при пациентите, получаващи еверолимус и 8,3 месеца (интервал: 3,2 до 18,3) при тези, получаващи плацебо.



Резултатите показват, че еверолимус превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна точка за най-добро цялостно повлияване на СЕГА ($p < 0,0001$). Процентът на повлияване е 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) в рамото на еверолимус спрямо 0% (95% CI: 0,0, 9,0) в плацебо рамото (Таблица 12). Освен това всичките 8 пациенти във еверолимус рамото, при които е имало радиологични данни за хидроцефалия на изходно ниво, имат намаляване на обема на вентрикулите.

На пациентите, лекувани първоначално с плацебо, е било позволено да преминат на еверолимус в момента на прогресия на СЕГА и когато става ясно, че лечението с еверолимус превъзхожда лечението с плацебо. Всички пациенти, получили поне една доза еверолимус, са били проследени до спирането на приема на лекарствения продукт или до края на проучването. Към момента на крайния анализ медианата на продължителността на експозицията при всички пациенти е 204,9 седмици (граница: 8,1 до 253,7). При крайния анализ най-добрата степен на повлияване на СЕГА нараства на 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0).

При нито един пациент не е била необходима хирургична интервенция, свързана със СЕГА, през цялата продължителност на проучването.

Таблица 12 EXIST-1 – Повлияване на СЕГА

	Първичен анализ ³			Краен анализ ⁴
	еверолимус N=78	плацебо N=39	р-стойност	еверолимус N=111
Степен на повлияване на СЕГА ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Най-добро цялостно повлияване на СЕГА - (%)				
Повлияване	34,6	0		57,7
Стабилно заболяване	62,8	92,3		39,6
Прогресия	0	7,7		0
Не може да бъде направена оценка	2,6	0		2,7

¹ Съгласно независим, централен радиологичен преглед

² Повлияването на СЕГА е потвърдено при повторен скенер. Наличието на повлияване се дефинира като: $\geq 50\%$ намаляване на общия обем на СЕГА спрямо изходния плюс липса на изразено влошаване на СЕГА лезиите, които не са били прицелни, плюс липса на нови СЕГА лезии с дължина ≥ 1 cm в най-дългия диаметър, плюс липса на новопоявила се или влошаваща се хидроцефалия

³ Първичен анализ на двойнослепия период

⁴ Крайният анализ включва пациентите, преминали от плацебо групата; медианата на продължителност на експозицията на еверолимус е 204,9 седмици

Последователни ефекти от лечението са наблюдавани във всички оценявани подгрупи (напр. употреба на ензим-индуциращи антиепилептици спрямо без употреба на ензим-индуциращи антиепилептици, пол и възраст) при първичния анализ.

По време на двойнослепия период намаляването на обема на СЕГА е било видимо в рамките на първите 12 седмици от лечението с еверолимус: 29,7% (22/74) от пациентите са имали $\geq 50\%$ намаляване на обема, а 73,0% (54/74) от пациентите са имали $\geq 30\%$ намаляване на обема. Трайното повлияване е доказано на 24-та седмица, 41,9% (31/74) от пациентите са имали $\geq 50\%$ намаляване, а 78,4% (58/74) от пациентите са имали $\geq 30\%$ намаляване в обема на СЕГА.

В популацията, лекувана с еверолимус в рамките на проучването (N=111), включително пациентите преминали от плацебо групата, повлияването на тумора, започващо най-рано след 12 седмици лечение с еверолимус, се наблюдава и в по-късните времеви точки. Процентът на пациентите, постигнали поне 50% намаляване в обема на СЕГА, е бил 45,9% (45/98) и 62,1% (41/66) на седмица 96 и 192 след започване на лечението с еверолимус. Също така, процентът на пациентите, постигнали поне 30% намаляване в обема на СЕГА, е бил 71,4% (70/98) и 77,3% (51/66) на седмица 96 и 192 след започване на лечението с еверолимус.

Анализът на първата ключова вторична крайна точка – промяна в честотата на гърчовете, е неубедителен; поради тази причина, въпреки факта, че резултатите, наблюдавани по отношение на останалите вторични крайни точки (време до прогресията на СЕГА и повлияване на кожните лезии) са положителни, те не могат да се докладват официално като статистически значими.

Медианата на времето до прогресия на СЕГА, въз основа на централен радиологичен преглед, не е достигната в нито едно от терапевтичните рамена. Прогресии са наблюдавани само в плацебо рамото (15,4%; $p=0,0002$). Изчисленият процент без прогресия на 6-ия месец е бил 100% в рамото на еверолимус и 85,7% в плацебо рамото. Дългосрочното проследяване на пациентите, рандомизирани на еверолимус, и пациентите, рандомизирани на плацебо и след това преминали на еверолимус, демонстрира траен отговор.

Към момента на първичния анализ еверолимус демонстрира клинично значимо подобрене на кожните лезии ($p=0,0004$), като процентът на повлияване е 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) в рамото на еверолимус и 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) в плацебо рамото. При крайния анализ степента на повлияване на кожните лезии нараства на 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

Фаза II проучване при пациенти със СЕГА

Проведено е проспективно, отворено, фаза II проучване с едно рамо (Проучване CRAD001C2485), за оценяване на безопасността и ефикасността на еверолимус при пациенти със СЕГА. За включване в проучването е било необходимо предоставянето на радиологични доказателства за нарастване на СЕГА в течение на времето.

Промените в обема на СЕГА по време на основната 6-месечна фаза на проучването са оценени чрез независимо централно радиологично изследване и са били първична крайна точка за ефикасност. След приключване на основната фаза, пациентите е можело да бъдат включени в продължение на проучването, при което на всеки 6 месеца е била правена оценка на обема на СЕГА.

Общо 28 пациенти са били подложени на лечение с еверолимус; медианата на възрастта е била 11 години (интервал 3 до 34), 61% мъже, 86% от бялата раса. Тринадесет пациенти (46%) са имали вторичен по-малък СЕГА, включително при 12 от тях в контралатералния вентрикул.

Обемът на първичния СЕГА е бил намален на 6-ия месец спрямо изходната стойност ($p<0,001$ [вж. Таблица 13]). При нито един от пациентите не е наблюдавано развитие на нови лезии, влошаване на хидроцефалията или повишаване на вътречерепното налягане, и при нито един не е била необходимо провеждането на оперативна резекция, или друг вид лечение на СЕГА.



Таблица 13 Промяна в обема на първичния СЕГА в течение на времето

Обем на СЕГА (cm ³)	Независим централен преглед						
	Изходна стойност n=28	6-ти месец n=27	12-ти месец n=26	24-ти месец n=24	36-ти месец n=23	48-ми месец n=24	60-ти месец n=23
Първоначален обем на тумора							
Средно (стандартно отклонение)	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)
Медиана	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Интервал	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
Намаляване спрямо изходните стойности							
Средно (стандартно отклонение)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Медиана		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Интервал		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Процентна промяна спрямо изходната стойност, n (%)							
≥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)
Без промяна		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Нарастване		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Пълнотата и последователността на първичния анализ се подкрепят от:

- промяната в обема на първичния СЕГА, според оценката на местния изследовател ($p < 0,001$), със 75,0% и 39,3% от пациентите с редукция, съответно $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$
- промяната в общия обем на СЕГА, според независимия централен преглед ($p < 0,001$) или оценката на местния изследовател ($p < 0,001$).

Един от пациентите е отговорил на предварително зададените критерии за успех на лечението ($>75\%$ намаляване на обема на СЕГА) и временно е снет от лечение, обаче, поради наличието на данни за повторно нарастване на обема на СЕГА при следващото оценяване на 4,5 месеца, лечението е възобновено.

Дългосрочното проследяване със средна продължителност от 67,8 месеца (интервал: 4,7 до 83,2) показва трайна ефикасност.

Други проучвания

Стоматитът е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти, лекувани с еверолимус (вж. точки 4.4 и 4.8). В постмаркетингово проучване с едно рамо при жени в постменопауза с авансирал рак на гърдата (N=92) на пациентките е прилагано локално лечение с дексаметазон 0,5 mg/5 ml перорален разтвор без алкохол под формата на вода за уста (4 пъти дневно през първите 8 седмици от лечението) от началото на лечението с еверолимус (10 mg/дневно) плюс екземестан (25 mg/ден), за да се намали честотата и тежестта на стоматит. Честотата на случаите на стоматит от Степен ≥ 2 на 8-ма седмица е 2,4% (n=2/85 изследвани пациенти), което е по-ниско от исторически съобщаваната. Честотата на случаите на стоматит от Степен 1 е 18,8% (n=16/85) и няма съобщения за случаи на стоматит от Степен 3 или 4. Цялостният профил на безопасност в това проучване съответства на установения за еверолимус при приложение в онкологията или при туберозна склероза - комплекс (ТС-К), с изключение на леко повишената честота на орална кандидоза, която се съобщава при 2,2% (n=2/92) от пациентите.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация при невроендокринни тумори от панкреатичен произход, торакални невроендокринни тумори и при бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация при ангиомиолипом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При пациенти с авансирани солидни тумори максимална плазмена концентрация на еверолимус (C_{max}) се достига при медиана 1 час след ежедневно приложение на 5 и 10 mg еверолимус на гладно или с лека закуска без мазнини. C_{max} е пропорционална на дозите между 5 и 10 mg. Еверолимус е субстрат и умерен инхибитор на Pgp.

Ефект на храната

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

При здрави доброволци богатите на мазнини храни намаляват системната експозиция на еверолимус 10 mg (измерена чрез AUC) с 22% и максимална плазмена концентрация C_{max} с 54%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 32% и C_{max} с 42%. Независимо от това, храната няма забележим ефект върху профила концентрация-време на постабсорбционната фаза.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

При здрави доброволци богатите на мазнини храни намаляват системната експозиция на еверолимус 10 mg таблетки (измерена чрез AUC) с 22% и пиковата концентрация в кръвта C_{max} с 54%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 32% и C_{max} с 42%.

При здрави доброволци, приели единична доза от 9 mg (3 x 3 mg) еверолимус диспергиращи се таблетки, под формата на суспензия, приемът на богати на мазнини храни е довел до намаляване на AUC с 11,7%, а на пиковата концентрация в кръвта C_{max} с 59,8%.

Нискомаслените храни намаляват AUC с 29,5%, а C_{max} с 50,2%.

Независимо от това, храната няма видим ефект върху профила концентрация-време на постабсорбционната фаза 24 часа след приема на всяка една от отделните дози.

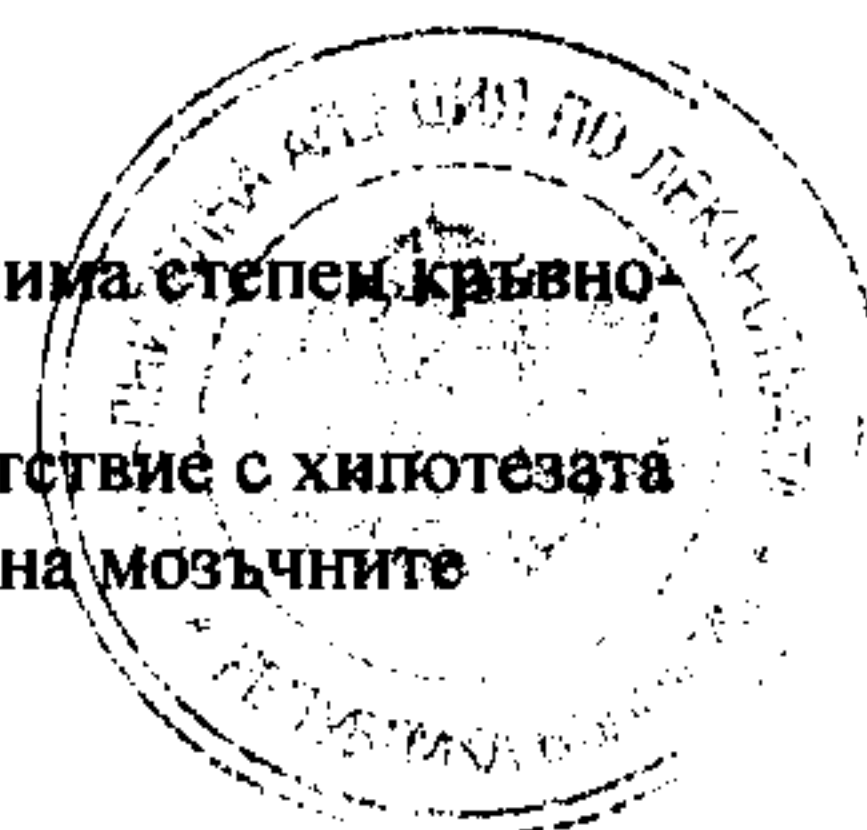
Разпределение

Съотношението кръв към плазма на еверолимус, което е дозозависимо в диапазона от 5 до 5,000 ng/ml, варира от 17% до 73%. При пациенти с рак, приемали еверолимус в доза 10 mg/ден приблизително 20% от концентрацията на еверолимус в цялата кръв е съсредоточена в плазмата. Свързването с плазмените протеини е приблизително 74% както при здрави доброволци, така и при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При пациенти с авансирани солидни тумори привидният V_d е 191 l в централния компартимент и 517 l в периферния компартимент.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Неклинични проучвания при плъхове показват:

- Бърз ъптейк на еверолимус в мозъка, последван от бавен ефлукс.
- Радиоактивните метаболити на [3H]еверолимус не преминават в значима степен кръвно-мозъчната бариера.
- Дозозависимо преминаване на еверолимус в мозъка, което е в съответствие с хипотезата за насищане на ефлукната помпа, намираща се в ендотелните клетки на мозъчните капиляри.



- Едновременното прилагане на PgP инхибитора циклоспорин повишава експозицията на еверолимус в мозъчната кора, което е свързано с инхибирането на PgP на кръвно-мозъчната бариера.

Няма клинични данни относно разпределението на еверолимус в мозъка. Неклиничните проучвания при плъхове демонстрират разпределение в мозъка и при двата пътя на въвеждане – интравенозен и перорален.

Биотрансформация

Еверолимус е субстрат на CYP3A4 и PgP. След перорален прием еверолимус е основният циркулиращ компонент в човешката кръв. Шест главни метаболита на еверолимус са били идентифицирани в човешка кръв, включващи три монохидроксиметаболита, два хидроксилирани продукта с отворен пръстен и фосфатидилхолинов конюгат на еверолимус. Тези метаболити са определени и при животни по време на проучвания за токсичност и показват приблизително 100 пъти по-слаба активност от самия еверолимус. Следователно се счита, че на еверолимус се дължи по-голямата част от общата фармакологична активност.

Елиминиране

Средният перорален клирънс (CL/F) на еверолимус при 10 mg дневна доза при пациенти с авансирани солидни тумори е 24,5 l/h. Средният елиминационен полуживот е приблизително 30 часа.

Не са провеждани конкретни проучвания за екскреция при пациенти, болни от рак, обаче има данни от проучвания при трансплантирани пациенти. След прилагане на единична доза радиоактивно белязан еверолимус заедно с циклоспорин, 80% от радиоактивността се открива във фецеса, а 5% се екскретира в урината. Изходното лекарствено вещество не се установява в урината или фецеса.

Фармакокинетика при равновесно състояние

След прилагане на еверолимус при пациенти с авансирани солидни тумори, $AUC_{0-\infty}$ е пропорционална на дозата в диапазона на дневна доза от 5 до 10 mg. Равновесно състояние се достига в рамките на две седмици. C_{max} е пропорционална на дозата между 5 и 10 mg. t_{max} настъпва 1 до 2 часа след прилагане на дозата. В равновесно състояние има сигнификантна корелация между $AUC_{0-\infty}$ и най-ниската концентрация преди прилагане на дозата.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на еверолимус са оценени по време на две проучвания, в които еверолимус таблетки се прилагат като единична перорална доза при 8 и 34 възрастни с нарушена чернодробна функция спрямо индивиди с нормална чернодробна функция.

В първото проучване средната AUC на еверолимус при 8-те индивида с умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) е два пъти по-висока от тази при 8-те индивида с нормална чернодробна функция.

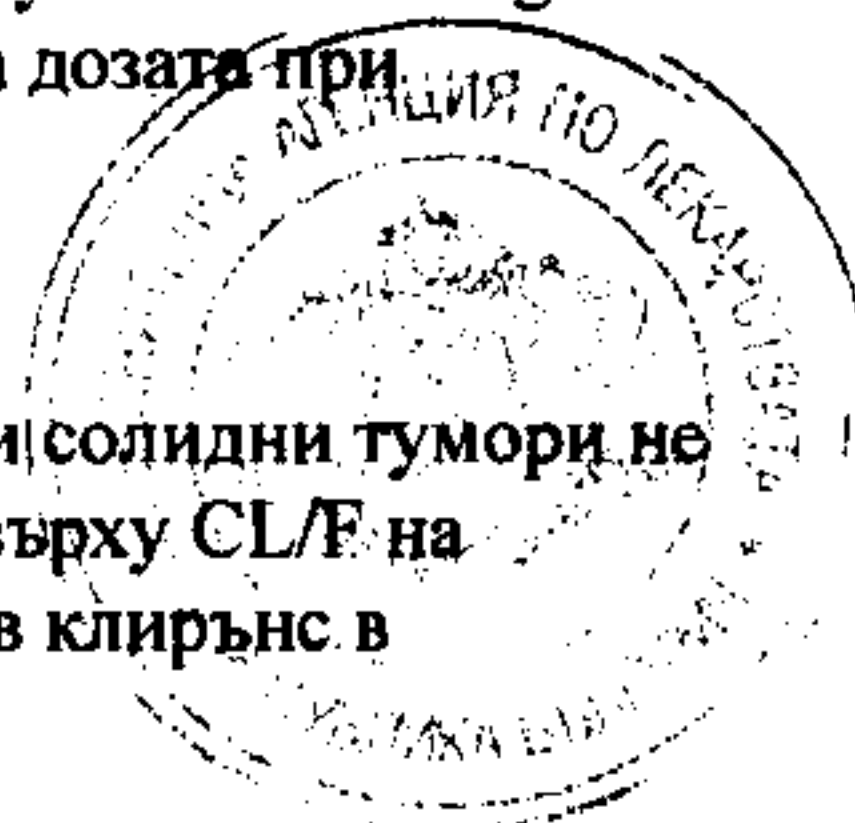
Във второто проучване при 34 индивида с различна степен на увреждане на чернодробната функция, при сравнение с индивидите с нормална чернодробна функция се наблюдава 1,6 пъти, 3,3 пъти и 3,6 пъти повишение на експозицията (т.е. $AUC_{0-\infty}$) съответно при индивидите с лека степен (клас A по Child-Pugh), умерена степен (клас B по Child-Pugh) и тежка степен (клас C по Child-Pugh) на чернодробно увреждане.

Симулиране на фармакокинетиката при многократно прилагане подкрепя препоръките относно дозата при индивиди с чернодробно увреждане в зависимост от техния статус по Child-Pugh.

На базата на резултатите от двете проучвания се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

При популационен фармакокинетичен анализ на 170 пациента с авансирани солидни тумори не е установено значимо влияние на креатининовия клирънс (25-178 ml/min) върху CL/F на еверолимус. Посттрансплантационните бъбречни увреждания (креатининов клирънс в



диапазона 11-107 ml/min) не оказват влияние върху фармакокинетиката на еверолимус при пациенти с трансплантация.

Бъбречен ангиомиолипом/СЕГА

Педиатрична популация

При пациенти със СЕГА, C_{min} на еверолимус е приблизително пропорционална на дозата, в рамките на дозовия интервал от 1,35 mg/m² до 14,4 mg/m².

При пациенти със СЕГА, геометричните средни стойности на C_{min} , в зависимост от приложената mg/m² доза, при пациенти на възраст <10 години и 10-18 години, са били по-ниски съответно с 54% и 40%, отколкото тези, наблюдавани при възрастни (на възраст >18 години), което предполага, че клирънсът на еверолимус е по-силно изразен при по-младите пациенти. Ограничените данни при пациенти на възраст <3 години (n=13) показват, че клирънсът, коригиран за телесна повърхност е около два пъти по-висок при пациентите с малка телесна повърхност (телесна повърхност от 0,556 m²) отколкото при възрастни. Поради тази причина се счита, че при пациентите на възраст <3 години може по-рано да се достигне стационарно състояние (вж. точка 4.2 за препоръки при дозиране).

Фармакокинетиката на еверолимус не е проучена при пациенти на възраст под 1 година. Съобщава се, че активността на CYP3A4 е понижена при раждането и се повишава през първата година от живота, което би могло да повлияе клирънса в тази пациентска популация.

Популационен фармакокинетичен анализ, включващ 111 пациенти със СЕГА на възраст от 1,0 до 27,4 години (включително 18 пациенти на възраст от 1 до под 3 години, с телесна повърхност от 0,42 m² до 0,74 m²) показва, че коригираният спрямо телесната повърхност клирънс като цяло е по-висок при по-младите пациенти. Симулации чрез популационни фармакокинетични модели показват, че ще е необходима начална доза от 7 mg/m², за да се постигне C_{min} в интервала от 5 до 15 ng/ml при пациенти на възраст под 3 години. Поради тази причина се препоръчва по-висока начална доза от 7 mg/m² при пациентите на възраст от 1 до под 3 години със СЕГА (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст

При популационна фармакокинетична оценка при болни от рак пациенти, не се установява значимо влияние на възрастта (27-85 години) върху пероралния клирънс на еверолимус.

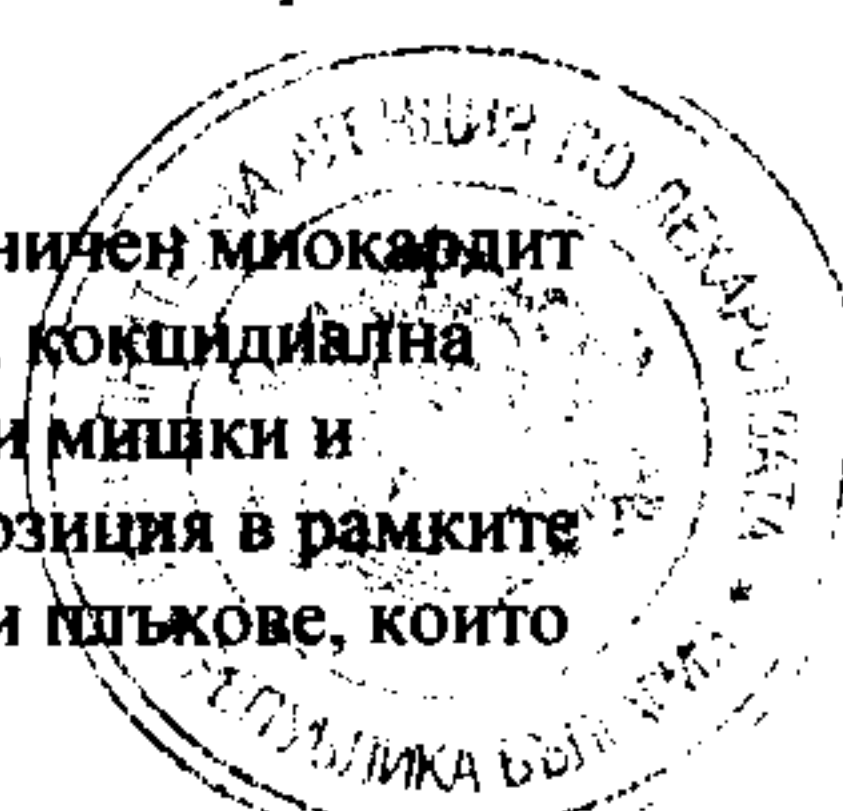
Етнически групи

Пероралният клирънс (CL/F) е сравним при болни от рак пациенти, японци и бели, със сравнима чернодробна функция. Въз основа на анализ на популационната фармакокинетика, CL/F е средно 20% по-висок при чернокожи трансплантирани пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на еверолимус е оценен при мишки, плъхове, прасета от мини порода, маймуни и зайци. Главните таргетни органи са били мъжка и женска репродуктивна система (дегенерация на тестикуларните тубули, намалено количество сперма в епидидимите и атрофия на матката) при някои от видовете; бели дробове (повишен брой алвеоларни макрофаги) при плъхове и мишки; панкреас (дегранулация и вакуолизация на екзокринните клетки, съответно при маймуни и мини порода прасета и дегенерация на островните клетки при маймуни); и очи (помътняване на лещата в областта на предната сутура) само при плъхове. Незначителни промени в бъбреците са били наблюдавани при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубулния епител, по-чести хидронефрози) и мишки (екзацербация на съществуващи лезии). Няма прояви на бъбречна токсичност при маймуни и минипрасета.

Еверолимус води до спонтанно обостряне на подлежащите заболявания (хроничен миокардит при плъхове, коксаки вирусна инфекция на плазмата и сърцето при маймуни, кокцидиална инфестация на гастроинтестиналния тракт при минипрасета, кожни лезии при мишки и маймуни). Тези находки като цяло се наблюдават при нива на системна експозиция в рамките на терапевтичната експозиция или по-високи, с изключение на находките при плъхове, които



възникват при нива по-ниски от терапевтичната експозиция поради високата степен на разпределение в тъканите.

Карцином на млечната жлеза/Невроендокринни тумори/Бъбречноклетъчен карцином

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки плъхове, увреждане на тестикуларната морфология се наблюдава при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броя на сперматозоидите и плазмените нива на тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което води до понижаване на фертилитета при мъжките. Има данни за обратимост.

Бъбречен ангиомиолипком/СЕГА

В проучване по отношение на мъжкия фертилитет при плъхове увреждане на тестикуларната морфология се наблюдава при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броят на сперматозоидите и плазмените нива на тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което е в диапазона на терапевтичната експозиция и води до понижаване на мъжкия фертилитет. Има данни за обратимост.

В проучвания за репродукцията при животни не се наблюдава засягане на фертилитета при женските. Независимо от това, пероралното приложение на еверолимус при женски плъхове в доза $\geq 0,1$ mg/kg (приблизително 4% от AUC_{0-24h} на пациенти, приемащи дневна доза от 10 mg) води до повишаване на предимплантационните загуби.

Еверолимус преминава през плацентата и е токсичен за плода. При плъхове еверолимус причинява ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтично ниво. Тя се проявява като смъртност или намалено тегло на плода. Честотата на скелетни вариации и малформации (напр. разцепване на стернума) се повишава при 0,3 и 0,9 mg/kg. При зайци ембриотоксичността се проявява като увеличен брой късни резорбции.

Бъбречен ангиомиолипком/СЕГА

Резултатите от проучвания за ювенилна токсичност при плъхове показват системна токсичност, която включва забавено наддаване на тегло, намален прием на храна и забавена поява на някои характерни белези на развитието, с пълно или частично възстановяване след спиране на приема на лекарството. С изключение на специфичните за плъховете находки по отношение на лещата (при които изглежда, че младите животни са по-чувствителни), изглежда, че няма значима разлика в чувствителността на младите животни към нежелани реакции на еверолимус спрямо възрастните животни. Проучванията за ювенилна токсичност при маймуни, не показват никаква клинично значима токсичност.

Проучванията за генотоксичност, покриващи съответни крайни точки за генотоксичност, не дават доказателства за кластогенна или мутагенна активност. Прилагането на еверолимус за период до 2 години не показва онкогенен потенциал при мишки и плъхове, при прилагане в най-високите дози, отговарящи съответно на 3,9 и 0,2 пъти очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутилхидрокситолуен (E321)

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Лактоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC – Алуминиеви блистери, които съдържат по 10, 30, 30x1, 50x1, 60 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170235

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2017 г.
Дата на последно подновяване: 04 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

