

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Everolimus Sandoz 2,5 mg tablety

Everolimus Sandoz 5 mg tablety

Everolimus Sandoz 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### **Everolimus Sandoz 2,5 mg tablety**

Jedna tableta obsahuje everolimusum 2,5 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 74,2 mg laktosy.

#### **Everolimus Sandoz 5 mg tablety**

Jedna tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 148,4 mg laktosy.

#### **Everolimus Sandoz 10 mg tablety**

Jedna tableta obsahuje everolimusum 10 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 296,8 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

#### **Everolimus Sandoz 2,5 mg tablety**

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s rozměry přibližně 10,1 x 4,1 mm se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým "LCL" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

#### **Everolimus Sandoz 5 mg tablety**

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s rozměry přibližně 12,1 x 4,9 mm se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým "5" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

#### **Everolimus Sandoz 10 mg tablety**

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s rozměry přibližně 15,1 x 6,0 mm se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým "UHE" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikace

### Hormonálně pozitivní pokročilý karcinom prsu

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

### Pankreatické neuroendokrinní tumory

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

### Gastrointestinální nebo plicní neuroendokrinní tumory

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

### Renální karcinom

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

Pro různé dávkovací režimy je Everolimus Sandoz dostupný jako tablety o síle 2,5 mg, 5 mg a 10 mg.

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

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

### *Úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků*

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

Tabulka 1 shrnuje doporučené úpravy dávkování pro specifické nežádoucí účinky (viz také bod 4.4).

**Tabulka 1 Doporučené úpravy dávkování přípravku Everolimus Sandoz**

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>1</sup>	Úprava dávky přípravku Everolimus Sandoz
Neinfekční pneumonitida	Stupeň 2	Zvažte přerušování léčby, dokud se příznaky nezlepší na stupeň $\leq 1$ . Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně. Ukončete léčbu, pokud nedojde k zotavení během 4 týdnů.
	Stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud se příznaky nezlepší na stupeň $\leq 1$ . Zvažte znovuzahájení léčby dávkou 5 mg denně. Pokud se znovu objeví toxicita na stupni 3, zvažte ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.

Stomatitida	Stupeň 2	Dočasně přerušte podávání až do zotavení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou. Pokud se stomatitida objeví znovu na stupni 2, přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 3	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Jiné nehematologické toxicity (s výjimkou metabolických příhod)	Stupeň 2	Pokud je toxicita tolerovatelná, není vyžadovaná úprava dávky. Pokud je toxicita netolerovatelná, přerušte dočasně léčbu do zlepšení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 2, přerušte léčbu až do zlepšení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 3	Dočasně přerušte léčbu až do zotavení na stupeň ≤1. Zvažte znovuzahájení léčby dávkou 5 mg denně. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 3, zvažte ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Metabolické příhody (např. hyperglykemie, dyslipidemie)	Stupeň 2	Není vyžadována úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasně přerušte podávání. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Trombocytopenie	Stupeň 2 (<math>75 \geq 50 \times 10^9/l</math>)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1 (>math>75 \times 10^9/l</math>). Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou.
	Stupně 3 & 4 (<math>50 \times 10^9/l</math>)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1 (>math>75 \times 10^9/l</math>). Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
Neutropenie	Stupeň 2 (>math>1 \times 10^9/l</math>)	Není vyžadována úprava dávky.
	Stupeň 3 (<math>1 \geq 0,5 \times 10^9/l</math>)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤2 (>math>1 \times 10^9/l</math>). Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou.
	Stupeň 4 (<math>0,5 \times 10^9/l</math>)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤2 (>math>1 \times 10^9/l</math>). Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
Febrilní neutropenie	Stupeň 3	Dočasně přerušte dávky do zotavení na stupeň ≤2 (>math>1,25 \times 10^9/l</math>) bez horečky. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
<sup>1</sup> Stupnice založená na terminologii „National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0”		

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (≥65 let)*

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

- Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A) - doporučená dávka je 7,5 mg denně
- Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh B) - doporučená dávka je 5 mg denně.

- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C) - Everolimus Sandoz je doporučen pouze v případě, kdy očekávaný prospěch z léčby převáží míru rizika. V tomto případě nesmí být překročena dávka 2,5 mg denně.

Pokud se během léčby změní stav funkce jater pacienta (Child-Pugh), má dojít k úpravě dávky (viz také body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Neinfekční pneumonitida

Neinfekční pneumonitida je skupinový účinek derivátů rapamycinu, včetně everolimu. Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění) byla často hlášena u pacientů užívajících everolimus (viz bod 4.8). Některé případy byly závažné a ve vzácných případech fatální. O diagnóze neinfekční pneumonitidy se má uvažovat u pacientů s přítomností nespecifických respiračních známek a příznaků, jako jsou hypoxie, pleurální výpotek, kašel nebo dušnost, a u kterých byly odpovídajícími vyšetřeními vyloučeny infekce, nádorová onemocnění a jiné nemedicínské příčiny. Při diferenciální diagnostice neinfekční pneumonitidy (viz "Infekce" níže) mají být vyloučeny oportunní infekce, jako je pneumonie způsobená pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili výskyt jakýchkoli nových respiračních příznaků nebo jejich zhoršení.

Pacienti, u kterých se rozvinou radiologické změny připomínající neinfekční pneumonitidu a mají málo příznaků nebo žádné příznaky, mohou pokračovat v léčbě přípravkem Everolimus Sandoz bez úpravy dávkování. Jestliže jsou příznaky středně těžké (stupeň 2) nebo těžké (stupeň 3), může být indikováno použití kortikosteroidů až do ústupu klinických příznaků.

U pacientů, kteří užívají kortikosteroidy k léčbě neinfekční pneumonitidy, má být zvažována profylaxe PJP, PCP.

#### Infekce

Everolimus má imunosupresivní vlastnosti a pacienti mohou být náchylnější k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny (viz bod 4.8). U pacientů užívajících everolimus byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní mykotické infekce, např. aspergilózy, kandidózy nebo PJP, PCP a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné (např. vedly k sepsi, respiračnímu nebo jaternímu selhání) a občas fatální.

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

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

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

#### Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s everolimem byly pozorovány hypersenzitivní reakce, které se projevují příznaky, jako je mimo jiné anafylaxe, dušnost, zrudnutí, bolest na hrudi nebo angioedém (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) (viz bod 4.3).

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

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

#### Stomatitida

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

#### Případy selhání ledvin

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

#### Laboratorní vyšetření a monitorování

##### *Funkce ledvin*

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

##### *Glukosa v krvi*

Byla hlášena hyperglykemie (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukosy nalačno před zahájením léčby přípravkem Everolimus Sandoz a poté pravidelně v jejím průběhu. Častější sledování se doporučuje při souběžném podávání přípravku Everolimus Sandoz s jinými léčivými přípravky, které mohou indukovat hyperglykémii. Pokud je to možné, má být před zahájením léčby přípravkem Everolimus Sandoz u pacienta dosaženo optimální kompenzace glykemie.

##### *Lipidy v krvi*

Byla hlášena dyslipidemie (zahrnující hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii). Před zahájením léčby přípravkem Everolimus Sandoz se doporučuje sledování hladin cholesterolu a triglyceridů v krvi a po zahájení léčby se doporučuje periodické sledování spolu se zavedením příslušné farmakologické terapie.

##### *Hematologické parametry*

Bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Everolimus Sandoz a pravidelně pak i v jejím průběhu se

doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz.

#### Funkční karcinoidy

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

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

U pacientů s nefunkčním gastrointestinálním nebo plicním neuroendokrinním tumorem a s dobrými prognostickými vstupními faktory (např. primární nádor v ileu a normální hodnota chromograninu A či bez kostního postižení) je třeba před zahájením léčby přípravkem Everolimus Sandoz individuálně posoudit přínosy a rizika léčby. Existují omezené důkazy o přínosech PFS u podskupiny pacientů s primárním původem nádoru v ileu (viz bod 5.1).

#### Interakce

Přípravek se nemá podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nesespecifickými efluxními pumpami P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout současnému podání středně silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Úpravu dávky přípravku Everolimus Sandoz lze zvážit podle odhadnuté AUC (viz bod 4.5).

Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4/PgP vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v plazmě (viz bod 4.5). V současné době nejsou k dispozici údaje, které by doporučily dávkování v tomto případě. Z tohoto důvodu se souběžná léčba přípravkem Everolimus Sandoz a silnými inhibitory nedoporučuje.

Při užívání přípravku Everolimus Sandoz v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je zapotřebí opatrnosti z důvodu potenciálních lékových interakcí. Pokud je Everolimus Sandoz užíván s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin nebo deriváty námelových alkaloidů), pacient má být sledován s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků popsanych v informacích o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5).

#### Porucha funkce jater

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

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se doporučuje užívat Everolimus Sandoz, pouze pokud potenciální prospěch z léčby převáží možná rizika (viz body 4.2 a 5.2).

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

#### Očkování

Během léčby přípravkem Everolimus Sandoz nemají být k očkování použity živé vakcíny (viz bod 4.5).

#### Přípravek Everolimus Sandoz obsahuje laktosu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpčí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### Komplikace při hojení ran

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

## Komplikace při radiační terapii

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

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

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

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

Znamé a teoretické interakce s vybranými inhibitory a induktory CYP3A4 a PgP jsou uvedené níže v tabulce 2.

#### Inhibitory CYP3A4 a PgP zvyšující koncentrace everolimu

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

#### Induktory CYP3A4 a PgP snižující koncentrace everolimu

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

**Tabulka 2 Účinky jiných léčivých látek na everolimus**

Léčivá látka dle interakce	Interakce – Změna AUC/C <sub>max</sub> everolimu Geometrický průměr (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
<b>Silné inhibitory CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑ 15,3násobná (rozmezí 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑ 4,1násobná (rozmezí 2,6-7,0)	Souběžná léčba přípravkem Everolimus Sandoz a silnými inhibitory není doporučena.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazné zvýšení koncentrací everolimu.	
<b>Telithromycin, klarithromycin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP</b>		
<b>Erythromycin</b>	AUC ↑ 4,4násobná (rozmezí 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑ 2,0násobná (rozmezí 0,9-3,5)	Pokud nelze vyloučit souběžnou léčbu se středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, je třeba dbát

<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7násobná C <sub>max</sub> ↑ 2,2násobná	opatrnosti. Pokud je u pacientů potřebné současné podávání středně PgP, má se zvážít snížení dávky na 5 mg denně nebo 2,5 mg denně. Nicméně nejsou dostupné klinické údaje spojené s touto úpravou dávky. Doporučené úpravy dávky nemusí být optimální pro všechny jedince z důvodu variability pacientů. Proto se doporučuje bedlivé sledování nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4). Při ukončení podávání středně silného inhibitoru zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní (průměrná doba eliminace pro většinu běžně užívaných středně silných inhibitorů) před návratem dávky přípravku Everolimus Sandoz na dávku používanou před zahájením souběžné léčby.
<b>Verapamil</b>	AUC ↑ 3,5násobná (rozmezí 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑ 2,3násobná (rozmezí 1,3-3,8)	
<b>Cyklosporin perorální podání</b>	AUC ↑ 2,7násobná (rozmezí 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑ 1,8násobná	
<b>Kanabidiol (inhibitor P-gp)</b>	AUC ↑ 2,5krát C <sub>max</sub> ↑ 2,5krát	
<b>Flukonazol</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
<b>Diltiazem</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
<b>Dronedaron</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	Kombinace má být vyloučena.
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
<b>Grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici (účinky se mohou výrazně lišit).	
<b>Silné a středně silné induktory CYP3A4/PgP</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓ 63 % (rozmezí 0-80 %) C <sub>max</sub> ↓ 58 % (rozmezí 10-70 %)	Vyvarujte se souběžné léčbě silnými induktory CYP3A4. Pokud je u pacientů potřebné souběžné podávání silných induktorů CYP3A4, má se zvážít zvýšení dávky přípravku Everolimus Sandoz z 10 mg denně až na 20 mg denně postupným zvyšováním dávky po 5 mg nebo méně čtvrtý a osmý den od počátku podávání induktoru. Tato dávka přípravku Everolimus Sandoz je predikována k vyrovnání AUC na rozmezí pozorované bez induktorů. Nicméně klinické údaje spojené s touto úpravou dávkování nejsou k dispozici. Pokud je léčba induktorem přerušena, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 3 až 5 dní (dostatečná doba pro výraznou enzymovou deindukci) před návratem dávky přípravku Everolimus Sandoz na dávku používanou před zahájením souběžné léčby.
<b>Dexamethason</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
<b>Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	

<b>Třezalka tečkovaná</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazně sníženou expozici.	Během léčby everolimem se nemají užívat přípravky obsahující třezalku tečkovanou.
--	---	---

#### Látky, jejichž koncentrace v plazmě může být everolimem pozměněna

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

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

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

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

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) mají zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

#### Očkování

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

#### Radioterapie

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

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

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

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci (např. perorální, injekční nebo hormonální implantační metodu kontroly početí bez estrogenu, progesteronovou antikoncepci, hysterektomii, podvaz vejcovodů, úplnou sexuální abstinenci, bariérové metody, nitroděložní tělíčko [IUD – intrauterine device] a/nebo ženskou/mužskou sterilizaci). Pacientům mužského pohlaví není nutné zakazovat snahy o početí.

#### Těhotenství

Příslušné údaje o použití everolimu u těhotných žen nejsou dostupné. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně embryotoxicity a fetotoxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

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

## Kojení

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

## Fertilita

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

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

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na poolovaných datech od 2 879 pacientů léčených everolimem v jedenácti klinických studiích: pěti randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III a šesti otevřených studiích fáze I a fáze II spojených se schválenými indikacemi.

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

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

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

**Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce <sup>a *</sup>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Anemie
Časté	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
Méně časté	Pancytopenie
Vzácné	Aplazie erytrocytů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie

Časté	Hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Dysgeuzie, bolest hlavy
Méně časté	Ageuzie
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Edém očních víček
Méně časté	Konjunktivitida
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Měsnavé srdeční selhání
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hemoragie <sup>b</sup> , hypertenze, lymfedém <sup>g</sup>
Méně časté	Zrudnutí, hluboká žilní trombóza
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Pneumonitida <sup>c</sup> , epistaxe, kašel
Časté	Dušnost
Méně časté	Hemoptýza, plicní embolie
Vzácné	Syndrom akutní dechové tísně
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Stomatitida <sup>d</sup> , průjem, nauzea
Časté	Zvracení, sucho v ústech, bolest břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	Vyrážka, svědění
Časté	Suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (syndrom ruka-noha), kožní exfoliace, kožní léze
Vzácné	Angioedém*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté	Artralgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Proteinurie*, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin*
Méně časté	Zvýšený denní výdej moči, akutní selhání ledvin*
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Nepravidelný menstruační cyklus <sup>e</sup>
Méně časté	Amenorea <sup>e, *</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava, astenie, periferní otoky
Časté	Pyrexie
Méně časté	Nekardiální bolest na hrudi, porucha hojení ran
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté	Úbytek tělesné hmotnosti
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Není známo <sup>f</sup>	Radiační recall syndrom, zesílení radiační reakce

- \* Viz také bod “Popis vybraných nežádoucích účinků”
- <sup>a</sup> Zahrnuje všechny reakce třídy orgánových systémů “infekce a infestace” včetně (častých) pneumonie, infekce močových cest; (méně častých) bronchitida, herpes zoster, sepse, absces a ojedinělé případy oportunních infekcí [například aspergilóza, kandidóza, PJP/PCP a hepatitida B (viz také bod 4.4)] a (vzácně) virová myokarditida
- <sup>b</sup> Zahrnuje odlišné typy krvácení z různých míst, které nejsou uvedené individuálně
- <sup>c</sup> Včetně (velmi častých) pneumonitidy, (častých) intersticiálního plicního onemocnění, infiltrace plic a (vzácných) plicní alveolární hemoragie, plicní toxicity a alveolitidy
- <sup>d</sup> Včetně (velmi častých) stomatitidy, (častých) aftózní stomatitidy, ulcerací úst a jazyka a (méně častých) glosodynii, glositida
- <sup>e</sup> Četnost založená na skupině žen ve věku od 10 do 55 let v poolovaných datech
- <sup>f</sup> Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.
- <sup>g</sup> Nežádoucí účinek byl stanoven na základě postmarketingových hlášení. Frekvence byla stanovena na základě souhrnného hodnocení bezpečnosti v onkologických studiích.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických studiích a v postmarketingových spontánních hlášeních bylo použití everolimu spojeno s vážnými případy reaktivace hepatitidy B, včetně fatálních následků. Reaktivace infekce je očekávaný účinek během období imunosuprese.

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

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy amenorey (sekundární amenorea a jiné nepravidelnosti menstruačního cyklu).

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy PJP, PCP, některé měly fatální následky (viz bod 4.4).

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

#### Starší pacienti

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

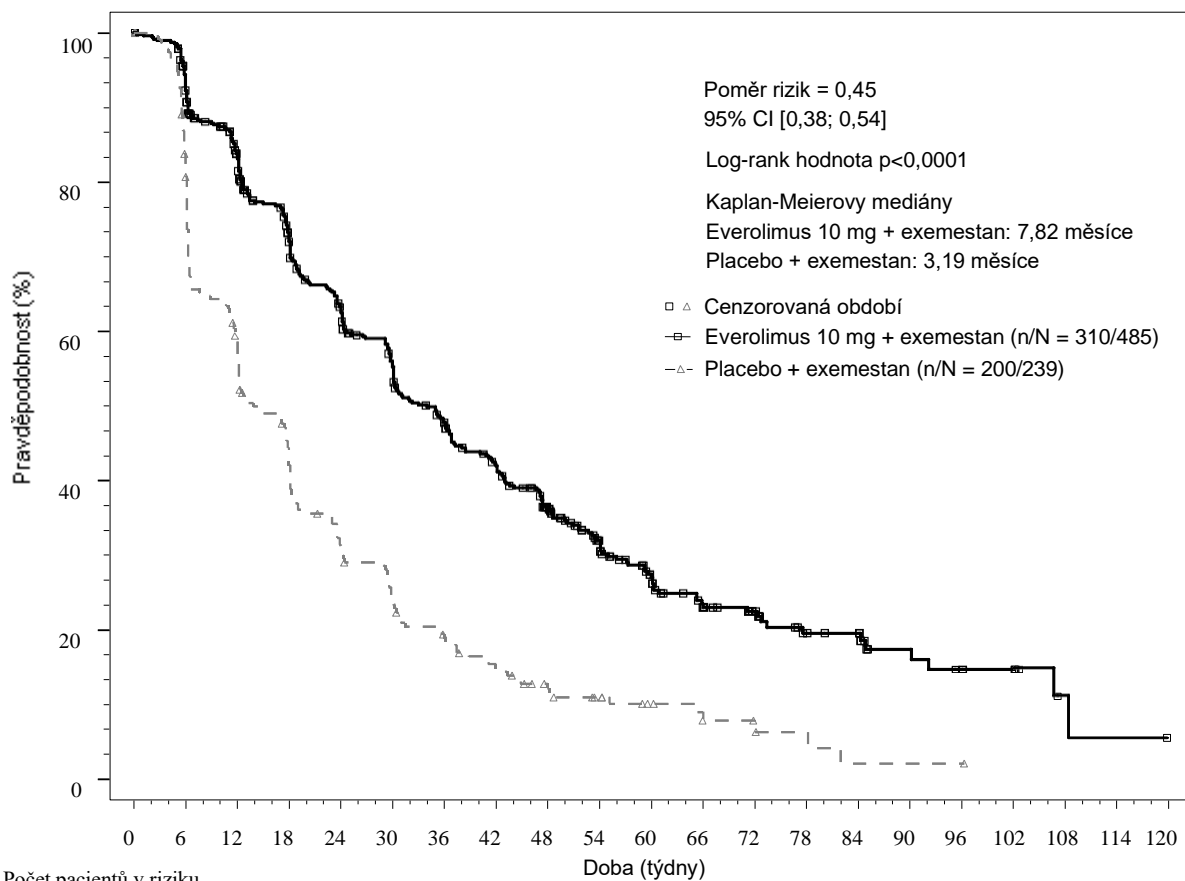
Výsledky účinnosti pro primární cílový parametr byly získány na základě finální analýzy PFS (viz tabulka 4 a obrázek 1). V době progresse onemocnění pacientky v rameni s placebem a exemestanem nemohly přecházet do ramene s everolimem.

**Tabulka 4 BOLERO-2 výsledky účinnosti**

Hodnocené parametry	Everolimus <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup> n=239	Poměr rizik	p-hodnota
---------------------	-------------------------	-------------------------------	-------------	-----------

<b>Medián přežití bez progresu onemocnění (měsíce) (95% CI)</b>				
Radiologické hodnocení vyšetřujícím	7,8 (6,9 až 8,5)	3,2 (2,8 až 4,1)	0,45 (0,38 až 0,54)	<0,0001
Nezávislé radiologické hodnocení	11,0 (9,7 až 15,0)	4,1 (2,9 až 5,6)	0,38 (0,31 až 0,48)	<0,0001
<b>Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)</b>				
Medián celkového přežití	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Nejlepší celková odpověď (%) (95% CI)</b>				
Výskyt objektivní odpovědi <sup>b</sup>	12,6 % (9,8 až 15,9)	1,7 % (0,5 až 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Výskyt klinického prospěchu <sup>c</sup>	51,3 % (46,8 až 55,9)	26,4 % (20,9 až 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup>	Plus exemestan			
<sup>b</sup>	Výskyt objektivní odpovědi = podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí			
<sup>c</sup>	Výskyt klinického prospěchu = podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí nebo stabilizací onemocnění $\geq 24$ týdnů			
<sup>d</sup>	Není relevantní			
<sup>e</sup>	p-hodnota je získána exaktním Cochran-Mantel-Haenszelovým testem za použití stratifikované verze permutačního testu dle Cochran-Armitage.			

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



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

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

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

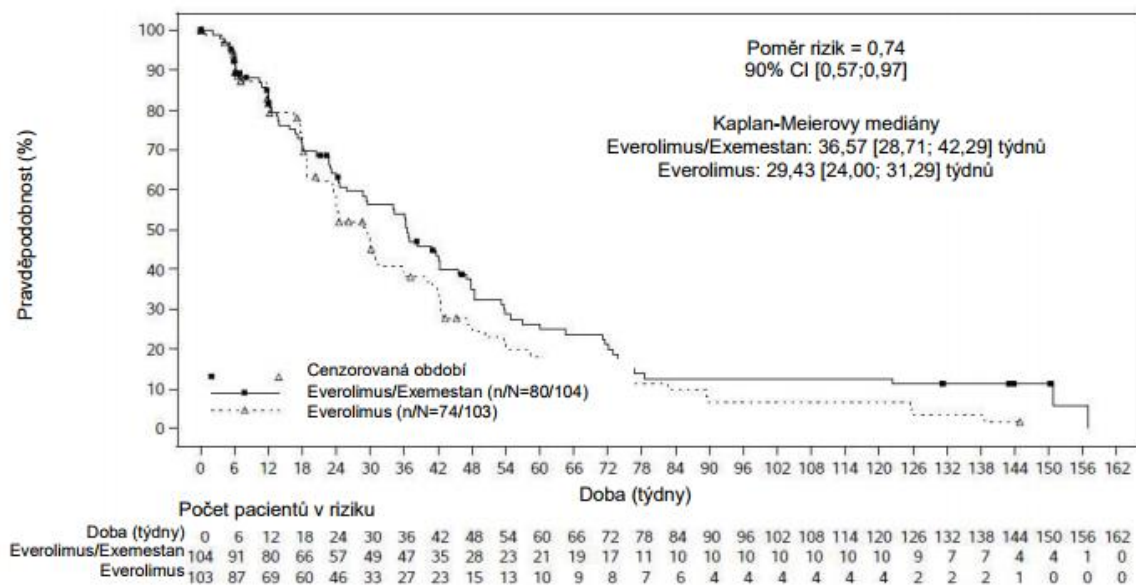
Primárním cílem studie bylo odhadnout HR pro přežití bez progresu pro everolimus + exemestan oproti everolimu v monoterapii. Klíčovým sekundárním cílem bylo odhadnout HR pro přežití bez progresu pro everolimus + exemestan oproti kapecitabinu.

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

Celkem 309 pacientek bylo randomizováno v poměru 1:1:1 do tří ramen: kombinace everolimus (10 mg denně) + exemestan (25 mg denně) (n=104), everolimus v monoterapii (10 mg denně) (n=103) nebo kapecitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> 2krát denně po dobu 2 týdnů následovaný týdnem bez léčby, 3týdenní cyklus) (n=102). V době ukončení sběru dat byl medián trvání léčby 27,5 týdne (rozsah 2,0-165,7) v rameni everolimus + exemestan, 20 týdnů (1,3-145,0) v rameni s everolimem a 26,7 týdnů (1,4-177,1) v rameni s kapecitabinem.

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

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



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

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

### Pokročilé pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III RADIANT-3 (studie CRAD001C2324) porovnávající everolimus s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC) oproti placebu s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s pokročilým pankreatickým neuroendokrinním tumorem prokázala statisticky významný klinický prospěch everolimu oproti placebu 2,4násobným prodloužením mediánu přežití bez progresce (PFS) (11,04 měsíce oproti 4,6 měsíce), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; p<0,0001) (viz tabulka 5 a obrázek 3).

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

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce dokumentované pomocí RECIST kritérií

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti odslepeni zkoušejícím lékařem. Ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat everolimus v otevřené fázi studie.

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

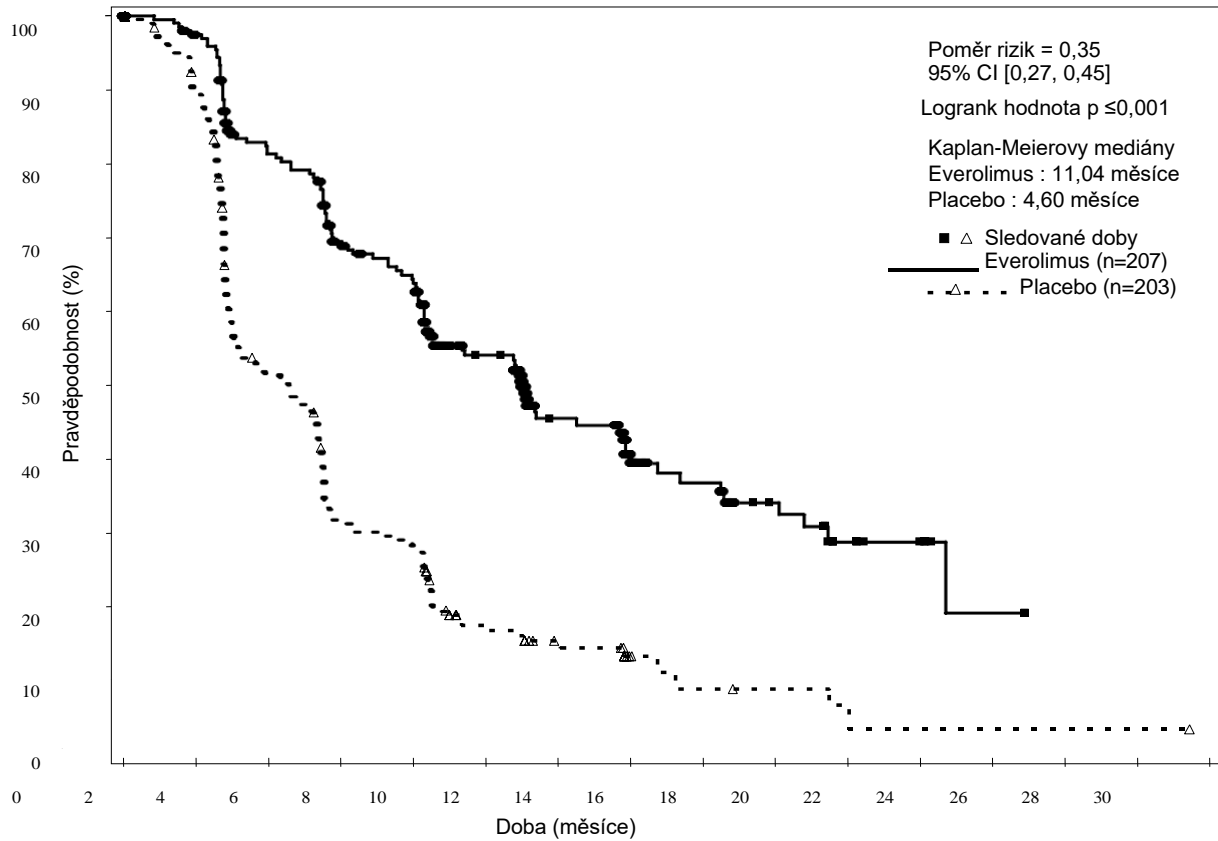
Celkem bylo randomizováno 410 pacientů v poměru 1:1 k užívání everolimu v dávce 10 mg/den (n=207) nebo placebo (n=203). Demograficky bylo rozdělení dobře vyvážené (medián věku 58 let, 55 % mužů, 78,5 % bílé rasy). Padesát osm procent pacientů v obou ramenech užívalo před vstupem do studie systémovou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

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

**Tabulka 5 RADIANT-3 – výsledky účinnosti**

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

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



Počet pacientů v riziku

Everolimus	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

#### *Pokročilý neuroendokrinní tumor gastrointestinálního nebo plicního původu*

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

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

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

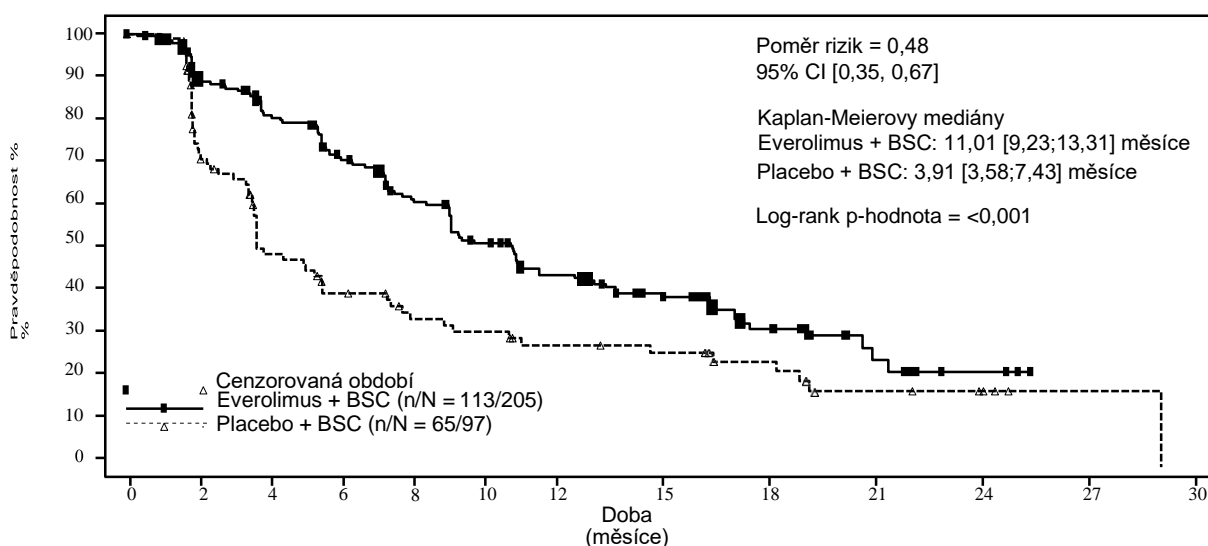
Výsledky účinnosti pro primární cílový parametr studie PFS (nezávislé radiologické hodnocení) byly získány z konečné analýzy PFS (viz tabulka 6 a obrázek 4). Výsledky účinnosti pro PFS (radiologické hodnocení zkoušejícím) byly získány z konečné analýzy OS (viz tabulka 6).

**Tabulka 6 RADIANT-4 – Výsledky přežití bez progresse onemocnění**

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

<sup>a</sup> Jednostranná p-hodnota získaná ze stratifikovaného log-rank testu

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

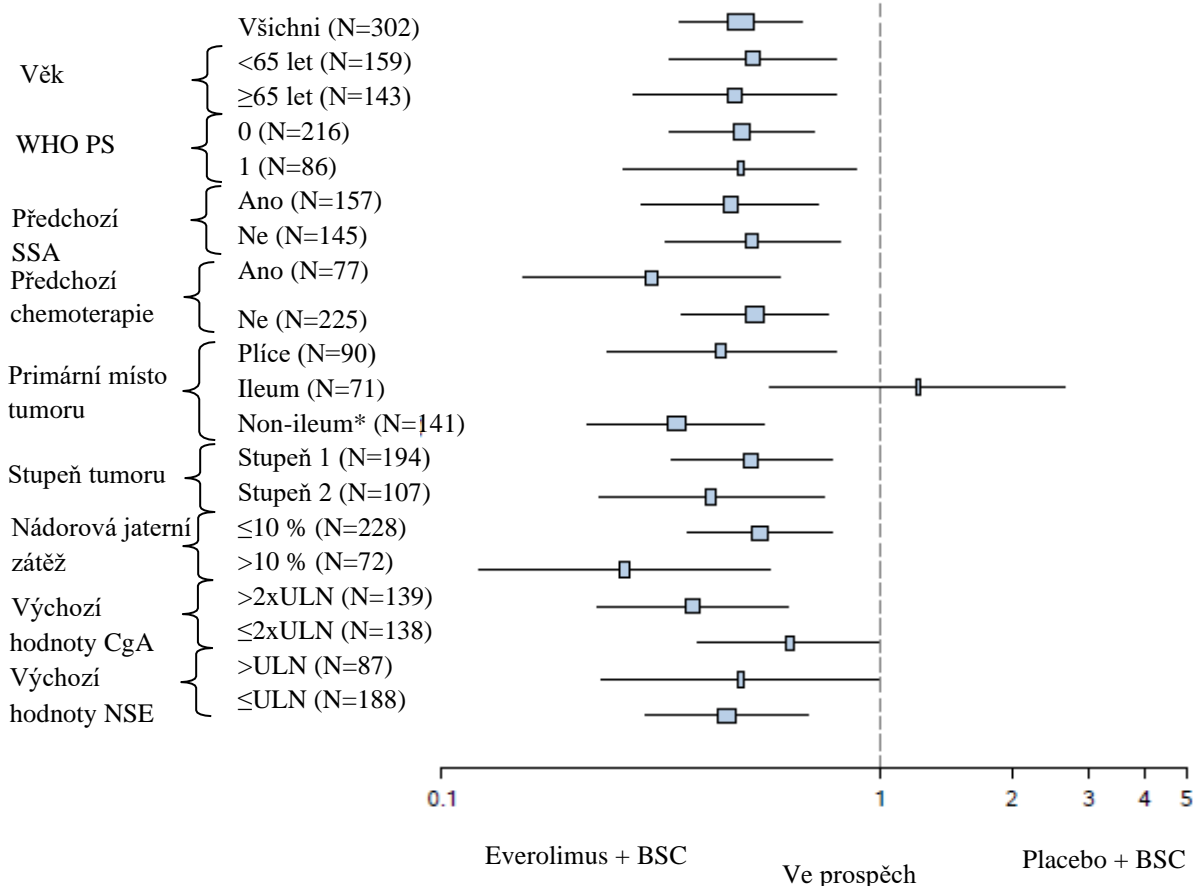


Počet pacientů v riziku

Doba(měsíce)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

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

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



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

ULN: Horní hranice normálu

CgA: Chromogranin A

NSE: Neuron-specifická enoláza

Poměr rizik (95% CI) dle stratifikovaného Coxova modelu

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

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

#### *Pokročilý renální karcinom*

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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progrese onemocnění, dokumentované pomocí RECIST

kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a hodnocené prostřednictvím zaslepené, nezávislé centrální hodnotící komise. Sekundární cílové parametry zahrnovaly bezpečnost, výskyt objektivní odpovědi nádoru, celkové přežití, příznaky související s onemocněním a kvalitu života. Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti odslepeni zkoušejícím: ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat everolimus v dávce 10 mg/den v otevřené fázi studie. Nezávislá komise monitorující data (Independent Data Monitoring Committee) doporučila ukončit tuto studii v době druhé interim analýzy, jelikož bylo dosaženo primárního cílového parametru.

Celkem bylo randomizováno 416 pacientů v poměru 2:1 k užívání everolimu (n=277) nebo placebo (n=139).

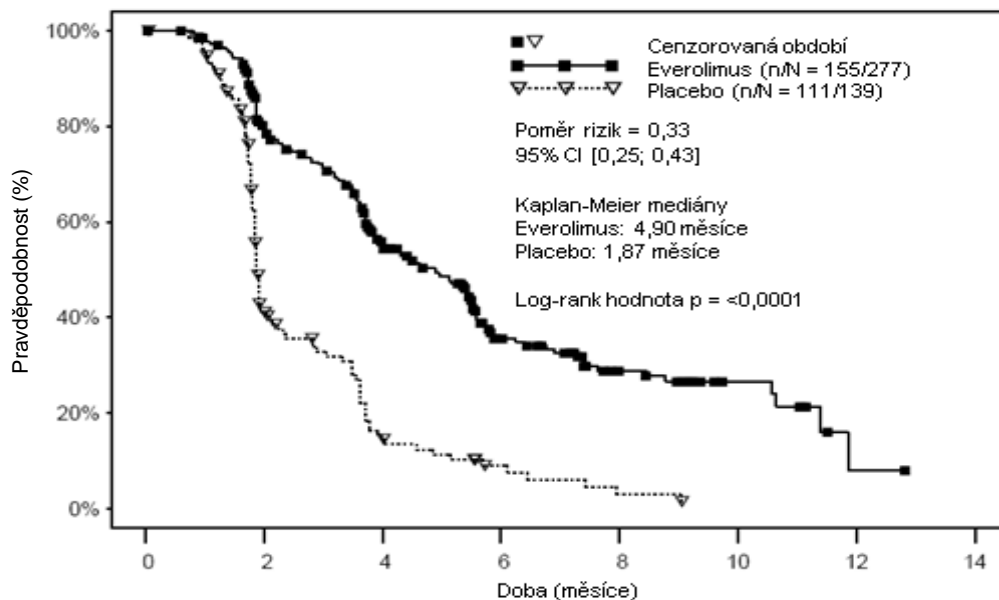
Demograficky bylo rozdělení dobře vyvážené (celkový medián věku [61 let; rozmezí 27-85], 78 % mužů, 88 % bílé rasy, počet předchozí VEGFR-TKI léčby [1-74 %, 2-26 %]). Medián trvání léčby v zaslepené studii byl 141 dní (rozmezí 19-451 dní) pro pacienty užívající everolimus a 60 dní (rozmezí 21-295 dní) pro pacienty užívající placebo.

Everolimus oproti placebo prokázal vyšší účinnost ve smyslu dosažení primárního cílového parametru, přežití bez progresse onemocnění, se statisticky významným 67% snížením rizika progresse nebo úmrtí (viz tabulka 7 a obrázek 6).

**Tabulka 7 RECORD-1 - Výsledky přežití bez progresse onemocnění**

Populace	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota
		<b>Medián přežití bez progresse onemocnění (měsíce) (95% CI)</b>			
<b>Primární analýza</b>					
Všichni (zaslepená, nezávislá centrální hodnotící komise)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Podpůrná analýza/analýza sensitivity</b>					
Všichni (lokální hodnocení zkoušejícím)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>MSKCC prognostické skóre (zaslepená nezávislá centrální hodnotící komise)</i>					
Příznivé riziko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Střední riziko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Vysoké riziko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratifikovaný log-rank test					

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



Počet pacientů dosud v riziku								
Doba (měsíce)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

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

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

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

#### *Ostatní studie*

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

#### Pediatriká populace

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

### *Vliv potravy*

U zdravých jedinců snížila potrava s vysokým obsahem tuků systémovou expozici k everolimu v dávce 10 mg (měřeno plochou pod křivkou AUC) o 22 % a maximální plazmatickou koncentraci  $C_{max}$  o 54 %. Potrava s mírným obsahem tuků snížila AUC o 32 % a  $C_{max}$  o 42 %. Potrava však neměla zjevný účinek na časový profil koncentrace postabsorpční fáze.

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

Průměr clearance po perorálním podání CL/F everolimu po dávce 10 mg denně byl u pacientů s pokročilými solidními nádory 24,5 l/hod. Průměrný eliminační poločas everolimu je přibližně 30 hodin.

U pacientů s nádory nebyly provedeny žádné specifické studie vylučování. Jsou však dostupné údaje ze studií u pacientů po transplantaci. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného everolimu v kombinaci s cyklosporinem bylo 80 % radioaktivity nalezeno ve stolici a pouze 5 % bylo vyloučeno močí. Původní látka nebyla detekována ani ve stolici, ani v moči.

### Farmakokinetika v rovnovážném stavu

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

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

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

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

Simulace farmakokinetiky po opakovaném podávání podporuje doporučené dávkování u subjektů s poruchou funkce jater na základě jejich Child-Pugh klasifikace.

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

#### *Porucha funkce ledvin*

V populační farmakokinetické analýze 170 pacientů s pokročilými solidními nádory nebyl zjištěn významný vliv clearance kreatininu (25-178 ml/min) na CL/F everolimu. Porucha funkce ledvin po transplantaci (clearance kreatininu v rozmezí 11-107 ml/min) neovlivnila farmakokinetiku everolimu u transplantovaných pacientů.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Etnický původ*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Butylhydroxytoluen (E 321)

Magnesium-stearát

Laktosa

Hypromelosa

Krospovidon

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Uchovávejte při teplotě pod 30 °C.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny do Al/PA/Al/PVC blistrů a vloženy do krabičky.

Velikosti balení:

Blistr: 10, 30, 90 tablet

Jednodávkový blistr: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 tableta

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

*Everolimus Sandoz 2,5 mg tablety: 44/580/17-C*

*Everolimus Sandoz 5 mg tablety: 44/581/17-C*

*Everolimus Sandoz 10 mg tablety: 44/582/17-C*

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

Datum první registrace: 20. 2. 2019

Datum posledního prodloužení: 9. 6. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024