

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Everolimus Teva 2,5 mg
Everolimus Teva 5 mg
Everolimus Teva 7,5 mg
Everolimus Teva 10 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.
Každá tableta obsahuje 5 mg everolimu.
Každá tableta obsahuje 7,5 mg everolimu.
Každá tableta obsahuje 10 mg everolimu.

Pomocná látka so známym účinkom

2,5 mg: Každá tableta obsahuje 74 mg laktózy.
5 mg: Každá tableta obsahuje 149 mg laktózy.
7,5 mg: Každá tableta obsahuje 223 mg laktózy.
10 mg: Každá tableta obsahuje 297 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

2,5 mg: Biele, podlhovasté, ploché tablety so skosenými hranami, približne 10 mm dlhé a 4 mm široké, s označením „EV“ na jednej strane a „2,5“ na druhej strane.
5 mg: Biele, podlhovasté, ploché tablety so skosenými hranami, približne 12 mm dlhé a 5 mm široké, s označením „EV“ na jednej strane a „5“ na druhej strane.
7,5 mg: Biele, podlhovasté, ploché tablety so skosenými hranami, približne 14 mm dlhé a 5,5 mm široké, s označením „EV“ na jednej strane a „7,5“ na druhej strane.
10 mg: Biele, podlhovasté, ploché tablety so skosenými hranami, približne 15 mm dlhé a 6 mm široké, s označením „EV“ na jednej strane a „10“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pokročilý karcinóm prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov

Everolimus Teva je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou HER2/neu v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien bez symptomatického viscerálneho postihnutia po recidíve alebo progresii ochorenia po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy.

Neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu

Everolimus Teva je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre alebo stredne diferencovaných neuroendokrinných nádorov pankreatického pôvodu u dospelých s progresiou ochorenia.

Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

Everolimus Teva je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných (stupeň malignity G1 alebo G2), nefunkčných neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu u dospelých s progresiou ochorenia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Karcinóm obličky

Everolimus Teva je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličky, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po cielenej liečbe zameranej na VEGF.

Renálny angiomyolipóm súvisiaci s komplexom tuberózne sklerózy (TSC)

Everolimus Teva je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s renálnym angiomyolipómom s TSC, u ktorých je riziko komplikácií (na základe faktorov ako veľkosť tumoru alebo prítomnosť aneuryzmy alebo prítomnosť mnohonásobných alebo bilaterálnych tumorov) a ktorí nevyžadujú okamžitú operáciu. Dôkaz je založený na analýze v zmene súhrnného objemu angiomyolipómu.

Subependymálny obrovskobunkový astrocytóm (SEGA) súvisiaci s TSC

Everolimus Teva je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov so SEGA súvisiacim s TSC, u ktorých je potrebný terapeutický zásah, no nie je možná operácia. Dôkaz je založený na analýze v zmene objemu SEGA. Ďalší klinický prínos, ako napr. zlepšenie príznakov spojených s ochorením, nebol preukázaný.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Liečbu Everolimom Teva má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie schémy je Everolimus Teva dostupný vo forme 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg tabliet.

Odporúčaná dávka je 10 mg everolimu jedenkrát denne. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ je stále klinicky prospešná, alebo pokiaľ nevznikne neprijateľná toxicita.

Ak pacient vynechá dávku, nemá ju užiť s oneskorením, ale má užiť až ďalšiu predpísanú dávku vo zvyčajnom čase.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Liečba závažných a/alebo netolerovateľných suspektných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávky a/alebo dočasné prerušenie liečby everolimom. V prípade nežiaducich reakcií 1. stupňa závažnosti zvyčajne nie je potrebná úprava dávky. Ak je potrebné znížiť dávku, odporúčaná dávka je 5 mg denne a nesmie sa znížiť na menej ako 5 mg denne.

V tabuľke 1 sú zhrnuté odporúčania na úpravu dávky pri špecifických nežiaducich reakciách (pozri aj časť 4.4).

Tabuľka 1 Odporúčania na úpravu dávky everolimu

Nežiaduca reakcia	Závažnosť¹	Úprava dávky everolimu
Neinfekčná pneumonitída	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, až kým sa príznaky nezmiernia na ≤ 1. stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne. Ukončíte liečbu, ak nedôjde k úprave stavu v priebehu 4 týždňov.

	3. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, až kým sa príznaky nezmiernia na ≤ 1 . stupeň. Zvážte opätovné začatie liečby dávkou 5 mg denne. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 3. stupňa, zvážte ukončenie liečby.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.
Stomatitída	2. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou. Ak sa znovu vyskytne stomatitída 2. stupňa, prerušte podávanie lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.
Ďalšie príznaky nehematologickej toxicity (okrem metabolických príhod)	2. stupeň	Ak sú príznaky toxicity tolerovateľné, nie je potrebná žiadna úprava dávky. Ak sa príznaky toxicity stanú netolerovateľnými, dočasne prerušte podávanie lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 2. stupňa, prerušte liečbu až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň. Zvážte opätovné začatie liečby dávkou 5 mg denne. Ak sa znovu vyskytnú príznaky toxicity 3. stupňa, zvážte ukončenie liečby.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.
Metabolické príhody (napr. hyperglykémia, dyslipidémia)	2. stupeň	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.
Trombocytopenia	2. stupeň (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou.
	3. a 4. stupeň ($< 50 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 1 . stupeň ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
Neutropénia	2. stupeň ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
	3. stupeň (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 2 . stupeň ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu rovnakou dávkou.
	4. stupeň ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 2 . stupeň ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
Febrilná neutropénia	3. stupeň	Dočasné prerušenie podávania lieku až do úpravy stavu na ≤ 2 . stupeň ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) a vymiznutia horúčky. Znovu začnite liečbu dávkou 5 mg denne.
	4. stupeň	Ukončite liečbu.

¹ Stupne závažnosti sú stanovené podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny, verzia 3 (*National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0*)

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

- Mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) - odporúčaná dávka je 7,5 mg denne.
- Stredne závažná porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) - odporúčaná dávka je 5 mg denne.
- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) - everolimus sa odporúča, iba ak požadovaný prínos prevažuje riziko. V tomto prípade sa nesmie prekročiť dávka 2,5 mg denne.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť everolimu u detí vo veku od 0 do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Angiomyolipóm obličiek/SEGA

Liečbu Everolimom Teva má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s TSC a s terapeutickým sledovaním lieku.

Dávkovanie

Renálny angiomyolipóm súvisiaci s TSC

Odporúčaná dávka je 10 mg everolimu raz denne. Liečba má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyvinú neprijateľné príznaky toxicity. Po vynechaní dávky si pacient nemá vziať dávku navyše, ale má užiť zvyčajnú predpísanú najbližšiu dávku.

SEGA súvisiaci s TSC

Pre dosiahnutie optimálneho terapeutického účinku môže byť potrebná opatrná titrácia. Dávka, ktorá je dobre znášaná a účinná sa medzi jednotlivými pacientmi líši. Súbežná liečba antiepileptikami môže ovplyvniť metabolizmus everolimu a môže zvýrazniť tieto rozdiely (pozri časť 4.5). Dávkovanie je individuálne, vypočíta sa na základe plochy povrchu tela (BSA) pomocou vzorca podľa Dubois, kde je telesná hmotnosť (m) v kilogramoch a výška (h) v centimetroch:

$$BSA = (m^{0,425} \times h^{0,725}) \times 0,007184$$

Odporúčaná počiatočná dávka Everolimu Teva v liečbe pacientov so SEGA je 4,5 mg/m². Vyššia počiatočná dávka 7 mg/m² sa odporúča u pacientov vo veku od 1 do menej ako 3 rokov na základe farmakokinetických simulácií (pozri časť 5.2). Rôzne sily tabliet Everolimu Teva sa môžu kombinovať za účelom dosiahnutia požadovanej dávky.

Celkové koncentrácie everolimu v krvi sa majú vyšetriť najneskôr 1 týždeň od začatia liečby. Dávka sa má titrovať, aby sa dosiahla koncentrácia 5 až 15 ng/ml. Na dosiahnutie vyššej minimálnej

koncentrácie v cieľovom rozmedzí sa môže dávka zvýšiť, aby sa získala optimálna účinnosť, v závislosti na tolerancii.

Individualizované dávkovanie sa má titrovať zvyšovaním dávky o 2,5 mg, aby sa dosiahla cieľová minimálna koncentrácia pre optimálnu klinickú odpoveď. Účinnosť, bezpečnosť, súbežná liečba a súčasná minimálna koncentrácia sa majú zväžiť pri plánovaní titrácie dávky. Individualizovaná titrácia dávky môže byť založená na jednoduchom pomere:

$$\text{Nová dávka everolimu} = \text{súčasná dávka} \times (\text{cieľová koncentrácia} / \text{súčasná koncentrácia})$$

Napríklad pacientova súčasná dávka na základe BSA je 2,5 mg s koncentráciou v rovnovážnom stave 4 ng/ml. Na dosiahnutie cieľovej koncentrácie nad nižšou hranicou $C_{\min}$ 5 ng/ml, napr. 8 ng/ml, bude nová dávka everolimu 5 mg (zvýšenie o 2,5 mg zo súčasnej dennej dávky). V prípadoch keď revidovaná dávka nie je násobok 2,5 mg, má sa zaokrúhliť na najbližšiu dostupnú liekovú silu.

Odporúčané dávkovania pre pediatrických pacientov so SEGA sú zhodné s tými, ktoré sú platné pre dospelých, okrem pacientov vo veku od 1 do menej ako 3 rokov a pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť „Porucha funkcie pečene“ a časť 5.2).

Objem SEGA sa má vyhodnotiť približne po 3 mesiacoch od začatia liečby Everolimom Teva, následná úprava dávky má zohľadňovať zmeny v objeme SEGA, koncentráciu a znášanlivosť dávky.

Hneď po dosiahnutí stabilnej dávky sa majú počas trvania liečby monitorovať minimálne koncentrácie každých 3 až 6 mesiacov u pacientov so zmenenou BSA alebo každých 6 až 12 mesiacov u pacientov so stabilnou BSA.

Liečba má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyvinú neprijateľné príznaky toxicity.

Po vynechaní dávky si pacient nemá vziať dávku navyše, ale má užiť zvyčajnú predpísanú najbližšiu dávku.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Zvládnutie závažných a/alebo netolerovateľných podozrivých nežiaducich reakcií môže vyžadovať zníženie a/alebo dočasné prerušenie liečby everolimom. Pri nežiaducich reakciách 1. stupňa zvyčajne nie je potrebná úprava dávky. V prípade potreby zníženia dávky je odporúčaná dávka približne o 50 % nižšia, ako bola posledná podaná denná dávka. Pri úprave dávky nižšej, ako je najnižšia dostupná sila, je možné zväžiť dávkovanie každý druhý deň.

Tabuľka 2 uvádza sumár odporúčaní pre úpravu dávky pri špecifických nežiaducich reakciách (pozri tiež časť 4.4).

Tabuľka 2 Odporúčania pre úpravu dávky everolimu

Nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Úprava dávky everolimu
Neinfekčná pneumonitída	Stupeň 2	Zvážte prerušenie liečby až do zlepšenia príznakov na stupeň ≤ 1 . Opätovne začnite liečbu Everolimom Teva pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka. Ukončíte liečbu, ak nedôjde do 4 týždňov k zotaveniu.
	Stupeň 3	Prerušte liečbu Everolimom Teva až do zlepšenia príznakov na stupeň ≤ 1 . Zvážte opätovný začiatok liečby Everolimom Teva pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka. Ak dôjde k výskytu toxických reakcií stupňa 3, zvážte ukončenie liečby.

	Stupeň 4	Ukončíte liečbu everolimom.
Stomatitída	Stupeň 2	Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 . Opätovne začnite liečbu everolimom s rovnakou dávkou. Pri rekurencii stomatitídy stupňa 2 prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 . Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
	Stupeň 3	Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 . Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu everolimom.
Iné nehematologické toxicity (vynímajúc metabolické príhody)	Stupeň 2	Ak je toxicita dobre znášaná, nie je potrebná úprava dávky. Ak je toxicita zle tolerovaná, dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 . Opätovne začnite liečbu everolimom s rovnakou dávkou. Pri rekurencii toxicity stupňa 2 prerušte dávkovanie everolimom až do zotavenia na stupeň ≤ 1 . Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
	Stupeň 3	Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 . Zvážte opätovný začiatok liečby everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka. Ak dôjde k výskytu toxických reakcií stupňa 3, zvážte ukončenie liečby.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu everolimom.
Metabolické príhody (napr. hyperglykémia, dyslipidémia)	Stupeň 2	Nie je potrebná úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasne prerušte dávkovanie. Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu everolimom.
Trombocytopénia	Stupeň 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9 /l$). Opätovne začnite liečbu everolimom s rovnakou dávkou.
	Stupeň 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9 /l$). Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
Neutropénia	Stupeň 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Nie je potrebná úprava dávky.
	Stupeň 3 ($<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$)	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9 /l$). Opätovne začnite liečbu everolimom s rovnakou dávkou.
	Stupeň 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9 /l$). Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
Febrilná neutropénia	Stupeň 3	Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9 /l$) a bez horúčky. Opätovne začnite liečbu everolimom pri dávke približne o 50 % nižšej, ako bola posledná podaná denná dávka.
	Stupeň 4	Ukončíte liečbu everolimom.
¹ Stupňovanie podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzia 3		

U pacientov liečených na SEGA sa vyžaduje terapeutické sledovanie koncentrácií everolimu v krvi pomocou validovaného testu. Koncentrácie sa majú vyšetriť najneskôr 1 týždeň od prvej dávky, po akejkolvek zmene v dávkovaní alebo liekovej formy, po začatí alebo zmene súbežného podávania CYP3A4 inhibítorov (pozri časti 4.4 a 4.5) alebo pri akejkolvek zmene stavu pečene (podľa Childa-Pugha) (pozri časť „Porucha funkcie pečene“ nižšie a časť 5.2). Minimálne koncentrácie sa majú hodnotiť 2 až 4 týždne po začatí alebo zmene súbežného podávania CYP3A4 induktorov (pozri časti 4.4 a 4.5), pretože je potrebné zohľadniť prirodzený čas rozkladu indukovaných enzýmov.

Terapeutické sledovanie koncentrácií everolimu v krvi pomocou validovaného testu je voľbou na zváženie pri pacientoch liečených na renálny angiomyolipóm súvisiaci s TSC (pozri časť 5.1) po začatí alebo zmene súbežného podávania induktorov alebo inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.4 a 4.5) alebo pri zmene stavu funkcie pečene (podľa Childa-Pugha) (pozri časť „Porucha funkcie pečene“ nižšie a časť 5.2).

Ak je to možné, v priebehu celej liečby sa má používať na terapeutické sledovanie lieku rovnaký test a laboratórne vyšetrenie.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

- Pacienti s renálnym angiomyolipómom súvisiacim s TSC:
 - Mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha): odporúčaná dávka je 7,5 mg denne.
 - Stredne ťažká porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha): odporúčaná dávka je 5 mg denne.
 - Ťažká porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha): Everolimus sa odporúča iba ak požadovaný prínos prevažuje riziko. V takom prípade nesmie byť prekročená dávka 2,5 mg denne (pozri časti 4.4 a 5.2). V prípade zmeny stavu pacientovej poruchy funkcie pečene (podľa Childa-Pugha) musí byť dávka upravená.
- Pacienti so SEGA súvisiacim s TSC:
 - Pacienti vo veku < 18 rokov: Everolimus sa neodporúča pacientom vo veku < 18 rokov so SEGA a poruchou funkcie pečene.
 - Pacienti vo veku ≥ 18 rokov:
 - Mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha): 75 % odporúčanej začiatkovej dávky vypočítané podľa povrchu tela (zaokrúhlené na najbližšiu silu lieku)
 - Stredne ťažká porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha): 50 % odporúčanej začiatkovej dávky vypočítané podľa povrchu tela (zaokrúhlené na najbližšiu silu lieku)
 - Ťažká porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha): Everolimus sa odporúča iba ak požadovaný prínos prevyšuje riziko. V tomto prípade sa nesmie prekročiť 25 % dávky vypočítanej podľa povrchu tela (zaokrúhlené na najbližšiu silu). Najnižšie celkové koncentrácie everolimu v krvi sa majú vyšetriť najneskôr 1 týždeň pri akejkolvek zmene stavu pečene (podľa Childa-Pugha).

Pediatrická populácia

- Bezpečnosť a účinnosť everolimu u detí vo veku od 0 do 18 rokov s renálnym angiomyolipómom súvisiacim s TSC bez SEGA neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.
- Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetický profil everolimu u detí vo veku menej ako 1 rok so SEGA súvisiacim s TSC neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časti 5.1 a 5.2). Výsledky klinických skúšaní nepreukázali vplyv everolimu na rast a pubertálny vývoj.

Spôsob podávania

Everolimus Teva sa má podávať perorálne jedenkrát denne v rovnakom čase každý deň a dôsledne buď vždy s jedlom, alebo vždy bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť pohárom vody. Tablety sa nemajú rozhrýzť ani drviť.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Pre pacientov s TSC, ktorí majú SEGA a ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety, sa tableta (tablety) môže tesne pred vypitím úplne rozpustiť v pohári s približne 30 ml vody jemným miešaním až do úplného rozpustenia tablety (tablet) (približne 8,5 minúty). Akýkoľvek zvyšok v pohári sa musí rozpustiť v rovnakom objeme vody a prehltnúť (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné deriváty rapamycínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neinfekčná pneumonitída

Neinfekčná pneumonitída je skupinovým účinkom derivátov rapamycínu vrátane everolimu.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Neinfekčná pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc) bola u pacientov užívajúcich everolimus hlásená často (pozri časť 4.8).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Neinfekčná pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc) bola opísaná veľmi často u pacientov užívajúcich everolimus v podmienkach pokročilého karcinómu obličkových buniek (RCC) (pozri časť 4.8).

Niektoré prípady boli závažné a zriedkavo sa skončili úmrtím. Diagnóza neinfekčnej pneumonitídy sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sú prítomné nešpecifické respiračné prejavy a príznaky, napríklad hypoxia, pleurálny výpotok, kašeľ alebo dyspnoe, a u ktorých sa prostredníctvom náležitých vyšetrení vylúči, že ich príčinou je infekcia, nádorové ochorenie alebo iné stavy nemedicínskeho charakteru. V rámci diferenciálnej diagnózy neinfekčnej pneumonitídy sa majú vylúčiť oportúnne infekcie, napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (predtým *Pneumocystis carinii*) (PJP/PCP) (pozri „Infekcie“ uvedené nižšie). Je potrebné upozorniť pacientov, aby okamžite ohlásili výskyt akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa respiračných príznakov.

Pacienti, u ktorých vzniknú rádiologické zmeny poukazujúce na neinfekčnú pneumonitídu a ktorí majú málo alebo nemajú žiadne príznaky, môžu pokračovať v liečbe everolimom bez úprav dávky.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Ak sú príznaky stredne závažné (2. stupeň) alebo závažné (3. stupeň), môže byť indikované podávanie kortikosteroidov až do odznenia klinických príznakov.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Ak sú symptómy stredne závažné, má sa zvážiť prerušenie liečby, kým sa symptómy nezlepšia. Môže byť indikované použitie kortikosteroidov. Everolimus sa môže znovu začať s dennou dávkou približne o 50 % nižšou, ako bola predtým podávaná dávka.

V prípadoch, keď sú príznaky neinfekčnej pneumonitídy závažné, sa má liečba everolimom prerušiť a môže byť indikované použitie kortikosteroidov až do vymiznutia klinických príznakov. Everolimus sa môže znovu začať podávať v dennej dávke približne o 50 % nižšej ako bola predtým podávaná dávka v závislosti od individuálnych klinických okolností.

U pacientov, u ktorých je potrebné podávanie kortikosteroidov na liečbu neinfekčnej pneumonitídy, sa môže zväziť profylaxia PJP/PCP.

Infekcie

Everolimus má imunosupresívne vlastnosti a môže zvýšiť náchylnosť pacientov na bakteriálne, mykotické, vírusové alebo protozoárne (parazitárne) infekcie vrátane infekcií spôsobených oportúnnymi patogénmi (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich everolimus sa zaznamenali lokálne a systémové infekcie zahŕňajúce pneumóniu, iné bakteriálne infekcie, invazívne mykotické infekcie, napríklad aspergilózu, kandidózu alebo PJP/PCP, a vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu hepatitídy B.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Niektoré z týchto infekcií boli závažné (napr. viedli k sepe, k zlyhaniu dýchania alebo pečene) a občas smrteľné.

Renálny angiomylóm/SEGA

Niektoré z týchto infekcií boli závažné (napríklad vedúce k sepe [vrátane septického šoku], respiračnému alebo hepatálnemu zlyhaniu) a príležitostne smrteľné u dospelých a pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Lekári a pacienti si majú byť vedomí zvýšeného rizika vzniku infekcie počas liečby everolimom. Už existujúce infekcie sa majú náležite liečiť a pred začiatkom liečby everolimom musia byť úplne vyliečené. Počas liečby everolimom sa musia aktívne vyhľadávať príznaky a prejavy infekcie; ak sa diagnostikuje infekcia, má sa okamžite začať vhodná liečba a zväziť prerušenie alebo ukončenie liečby everolimom.

Ak sa diagnostikuje invazívna systémová mykotická infekcia, liečba everolimom sa musí okamžite a natrvalo ukončiť a pacient má dostať vhodnú antimykotickú liečbu.

U pacientov liečených everolimom boli hlásené prípady PJP/PCP a niektoré z nich boli smrteľné. PJP/PCP môže súvisieť so súbežným podávaním kortikosteroidov alebo iných imunosupresív. Ak je potrebné súbežné podávanie kortikosteroidov alebo iných imunosupresív, má sa zväziť profylaxia PJP/PCP.

Reakcie z precitlivenosti

Pri liečbe everolimom sa pozorovali reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa príznakmi, ktoré zahŕňali, ale neobmedzovali sa len na anafylaxiu, dyspnoe, sčervenenie, bolesť na hrudníku alebo angioedém (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, so zhoršením dýchania alebo bez neho) (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti, ktorí sú súbežne liečení inhibítorom ACE (napr. ramiprilom), môžu mať zvýšené riziko vzniku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, so zhoršením dýchania alebo bez neho) (pozri časť 4.5).

Stomatitída

Stomatitída, vrátane ulcerácií ústnej dutiny a orálnej mukozitídy, je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených everolimom (pozri časť 4.8). Stomatitída sa väčšinou vyskytuje počas prvých 8 týždňov liečby. Štúdia s jedným ramenom u postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených everolimom a exemestánom ukázala, že orálny roztok kortikosteroidu neobsahujúci alkohol, ktorý sa používa na vyplachovanie ústnej dutiny počas prvých 8 týždňov liečby, môže znížiť incidenciu a závažnosť stomatitídy (pozri časť 5.1). Zvládnutie stomatitídy preto môže zahŕňať profylaktické (u dospelých) a/alebo terapeutické použitie topických liekov, ako je orálny roztok kortikosteroidu neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny. Je však potrebné vyhnúť sa produktom obsahujúcim alkohol, peroxid vodíka, jód a tymián, pretože môžu stav zhoršiť. Odporúča sa monitorovanie a liečba hubovej infekcie, hlavne u pacientov liečených liekmi obsahujúcimi steroidy. Fungicídne látky sa nemajú používať, pokiaľ sa nediagnostikovala hubová infekcia (pozri časť 4.5).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Krvácanie

U onkologických pacientov liečených everolimom boli hlásené závažné prípady krvácania, niektoré s fatálnymi následkami. U pacientov s TSC neboli hlásené žiadne závažné prípady renálneho krvácania. U pacientov užívajúcich everolimus sa odporúča opatrnosť, najmä pri súbežnom používaní liečiv so známym účinkom na funkciu krvných doštičiek alebo u liečiv, ktoré zvyšujú riziko krvácania ako aj u pacientov s poruchami zrážavosti v anamnéze. Zdravotnícki pracovníci a pacienti musia starostlivo sledovať prejavy a príznaky krvácania počas celého trvania liečby, najmä v prípade kombinovaných rizík krvácania.

Prípady zlyhania obličiek

U pacientov liečených everolimom sa zaznamenali prípady zlyhania obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) a niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Funkcia obličiek sa má monitorovať najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré môžu prispievať k zhoršeniu funkcie obličiek.

Laboratórne testy a monitorovanie

Funkcia obličiek

Hlásené boli vzostupy hladiny kreatinínu v sére, zvyčajne mierne, a proteinúria (pozri časť 4.8). Monitorovanie funkcie obličiek vrátane stanovenia hladiny dusíka močoviny v krvi (BUN), prítomnosti bielkoviny v moči alebo hladiny kreatinínu v sére sa odporúča pred začiatkom liečby everolimom a následne v pravidelných intervaloch.

Hladina glukózy v krvi

Hlásená bola hyperglykémia (pozri časť 4.8). Monitorovanie koncentrácie glukózy v sére nalačno sa odporúča pred začiatkom liečby everolimom a následne v pravidelných intervaloch. Častejšie monitorovanie sa odporúča, keď sa everolimus podáva súbežne s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hyperglykémiu. Ak je to možné, pacient má dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu pred začiatkom liečby everolimom.

Hladiny lipidov v krvi

Hlásená bola dyslipidémia (vrátane hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie). Monitorovanie hladín cholesterolu a triacylglycerolov v krvi sa odporúča pred začiatkom liečby everolimom a následne v pravidelných intervaloch, a takisto sa odporúča úprava ich hladín pomocou vhodnej medikamentózne liečby.

Hematologické parametre

Hlásená bola znížená hladina hemoglobínu a znížený počet lymfocytov, neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). Monitorovanie kompletného krvného obrazu sa odporúča pred začiatkom liečby everolimom a následne v pravidelných intervaloch.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Funkčné karcinoidné nádory

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa everolimus v kombinácii s depotným oktreotidom porovnával s placebom v kombinácii s depotným oktreotidom. V štúdií sa nedosiahol primárny koncový ukazovateľ účinnosti (prežívanie bez príznakov progresie ochorenia [*progression-free-survival*, PFS]) a priebežná analýza celkového prežívania (*overall survival*, OS) ukázala numericky priaznivejšie výsledky v skupine s placebom v kombinácii s depotným oktreotidom. Bezpečnosť a účinnosť everolimu u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa preto nestanovili.

Prognostické faktory pri neuroendokrinných nádoroch gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

U pacientov s nefunkčnými neuroendokrinnými nádormi gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu a s dobrými východiskovými prognostickými faktormi, napr. ileum ako primárne miesto vzniku nádoru a normálne hodnoty chromogranínu A alebo neprítomnosť postihnutia kostí, sa má vykonať individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika pred začiatkom liečby everolimom. V podskupine pacientov s ileom ako primárnym miestom vzniku nádoru sa získali obmedzené dôkazy o prínose z hľadiska PFS (pozri časť 5.1).

Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu inhibítorov a induktorov CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínu (PgP), ktorý pôsobí ako nešpecifická efluxná pumpa. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu **stredne silného** inhibítora alebo induktora CYP3A4 a/alebo PgP, klinický stav pacienta sa má pozorne sledovať.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Môže sa zväziť úprava dávky everolimu na základe predpokladanej hodnoty AUC (pozri časť 4.5).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Môže byť potrebné sledovanie everolimu prostredníctvom koncentrácií a úpravy dávky everolimu (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba **silnými** inhibítormi CYP3A4/PgP vedie k výrazne zvýšeným plazmatickým koncentráciám everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje umožňujúce uviesť odporúčania na dávkovanie pri tejto kombinácii. Súbežná liečba everolimom a **silnými** inhibítormi sa preto neodporúča.

Pri podávaní everolimu v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom je potrebná obozretnosť vzhľadom na možnosť liekových interakcií.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Ak sa everolimus užíva súbežne s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. s pimoizidom, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, chinidínom alebo s derivátmi námeľových alkaloidov), pacient má byť sledovaný kvôli nežiaducim účinkom uvedeným v informáciách o lieku, ktorý je perorálne podávaným substrátom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Ak sa everolimus užíva s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. pimoizidom, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, chinidínom, derivátmi námeľových alkaloidov alebo karbamazepínom), pacienta je potrebné sledovať pre nežiaduce účinky opísané v informácii o lieku perorálne podávaného substrátu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Expozícia everolimu bola zvýšená u pacientov s miernou (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), so stredne závažnou (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a so závažnou (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Everolimus sa odporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), iba ak možný prínos prevažuje riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnosti alebo účinnosti, ktoré podporujú odporúčania na úpravu dávky pri liečbe nežiaducich reakcií u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Everolimus sa neodporúča používať u pacientov:

- **≥ 18 rokov** a súbežnou ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), pokiaľ potenciálny prínos neprevažuje nad rizikom (pozri časti 4.2 a 5.2).
- **< 18 rokov** so SEGA a súbežnou poruchou funkcie pečene (trieda A, B, C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Očkovanie

Počas liečby everolimom je potrebné vyhnúť sa použitiu živých očkovacích látok (pozri časť 4.5).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

U pediatrických pacientov so SEGA, ktorí si nevyžadujú okamžitú liečbu, sa pred začiatkom liečby odporúča dokončiť odporúčanú sériu očkovania živým vírusom v detstve podľa miestnych liečebných pokynov.

Komplikácie pri hojení rán

Zhoršené hojenie rán je skupinovým účinkom derivátov rapamycínu vrátane everolimu. Pri podávaní everolimu v perioperačnom období je preto potrebná obozretnosť.

Komplikácie súvisiace s radiačnou terapiou

Pri užívaní everolimu počas rádioterapie alebo krátko po nej boli hlásené vážne a závažné radiačné reakcie (ako napr. radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída a radiačné poškodenie kože) vrátane smrteľných prípadov. Z dôvodu potencionovania toxicity radiačnej terapie je preto potrebná opatrnosť u pacientov užívajúcich everolimus v úzkej časovej súvislosti s radiačnou terapiou.

Okrem toho bol u pacientov užívajúcich everolimus, ktorí boli predtým liečení rádioterapiou, hlásený návrat reakcie z ožarovania (radiation recall syndrome, RRS). V prípade RSS je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby everolimom.

Pomocná látka

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Everolimus je substrátom CYP3A4 a tiež je substrátom a stredne silým inhibítorom PgP. Z tohto dôvodu môže byť absorpcia a následná eliminácia everolimu ovplyvnená liekmi, ktoré majú vplyv na aktivitu CYP3A4 a/alebo PgP. V podmienkach *in vitro* je everolimus kompetitívnym inhibítorom CYP3A4 a zmiešaným inhibítorom CYP2D6.

Známe a teoretické interakcie s vybranými inhibítormi a induktormi CYP3A4 a PgP sú uvedené nižšie v tabuľke 3.

Inhibítory CYP3A4 a PgP, ktoré zvyšujú koncentrácie everolimu

Látky, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo PgP, môžu zvýšiť koncentrácie everolimu v krvi znížením metabolizmu alebo efluxu everolimu z črevných buniek.

Induktory CYP3A4 a PgP, ktoré znižujú koncentrácie everolimu

Látky, ktoré sú induktormi CYP3A4 alebo PgP, môžu znížiť koncentrácie everolimu v krvi zvýšením metabolizmu alebo efluxu everolimu z črevných buniek.

Tabuľka 3 Účinky iných liečiv na everolimus

Liečivo podľa interakcie	Interakcia - zmena AUC/C _{max} everolimu Pomer geometrických priemerov (pozorované rozmedzie)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Silné inhibítory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-násobné (rozmedzie 11,2 – 22,5) C _{max} ↑4,1-násobné (rozmedzie 2,6 – 7,0)	Súbežná liečba everolimom a silnými inhibítormi sa neodporúča.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Neskúmalo sa. Očakáva sa výrazné zvýšenie koncentrácie everolimu.	
Telitromycín, klaritromycín		
Nefazodón		
Ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP		
Erytromycín	AUC ↑4,4-násobné (rozmedzie 2,0 – 12,6) C _{max} ↑2,0-násobné (rozmedzie 0,9 – 3,5)	Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu stredne silných inhibítorov CYP3A4 alebo PgP, je potrebná obozretnosť. Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek/Renálny angiomyolipóm Ak je u pacientov potrebné súbežné podávanie stredne silného inhibítora CYP3A4 alebo PgP, môže sa zväziť zníženie dávky na 5 mg denne alebo 2,5 denne. K dispozícii však nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky. Vzhľadom na interindividuálnu variabilitu nemusia byť odporúčané úpravy dávky optimálne pre všetky osoby, preto sa odporúča pozorné sledovanie vedľajších účinkov (pozri časti 4.2 a 4.4). Po ukončení liečby stredne silným inhibítorom sa má zväziť vymývacie (washout) obdobie trvajúce aspoň 2 až 3 dni (priemerný čas potrebný na elimináciu väčšiny bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka everolimu vráti
Imatinib	AUC ↑ 3,7-násobné C _{max} ↑ 2,2-násobné	
Verapamil	AUC ↑3,5-násobné (rozmedzie 2,2 – 6,3) C _{max} ↑2,3-násobné (rozmedzie 1,3 – 3,8)	
Cyklosporín, podávaný perorálne	AUC ↑2,7-násobné (rozmedzie 1,5 – 4,7) C _{max} ↑1,8-násobné (rozmedzie 1,3 – 2,6)	
Kanabidiol (inhibítor PgP)	AUC ↑ 2,5-násobné C _{max} ↑ 2,5-násobné	
Flukonazol	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Diltiazem		
Dronedarón	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	
Amprenavir, fosamprenavir	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.	

		na dávku používanú pred začatím súbežného podávania. <i>Pre pacientov s renálnym angiomyolipómom spojeným s TSC</i> Pozri tiež „Terapeutické monitorovanie liekov“ v časti 4.2. Renálny angiomyolipóm/SEGA <i>Pacienti so SEGA súvisiacim s TSC:</i> Ak sa u pacientov vyžaduje súbežné podávanie so stredne silným inhibítorom CYP3A4 alebo PgP, znížte dennú dávku o približne 50 %. Kvôli liečbe nežiaducich reakcií môže byť potrebné ďalšie zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Koncentrácie everolimu sa majú vyšetrovať najneskôr 1 týždeň po pridaní stredne silného inhibítora CYP3A4 alebo PgP. Ak sa ukončí užívanie stredne silného inhibítora, je potrebné zvážiť čas na vyplavenie v dĺžke aspoň 2 až 3 dní (priemerný eliminačný polčas pre väčšinu bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka everolimu vráti na dávku užívanú pred začatím súbežného podávania. Minimálna koncentrácia everolimu sa má hodnotiť najneskôr o 1 týždeň (pozri časti 4.2 a 4.4).
Grapefruitová šťava alebo iné jedlo ovplyvňujúce aktivitu CYP3A4/PgP	Neskúmalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinnok je značne premenlivý).	Je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii.
Silné a stredne silné induktory CYP3A4		
Rifampicín	AUC ↓63 % (rozmedzie 0 – 80 %) C _{max} ↓58 % (rozmedzie 10 – 70 %)	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4.
Dexametazón	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek/Renálny angiomyolipóm
Antiepileptiká (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín)	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
Efavirenz, nevirapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.	
		Ak je u pacientov potrebné súbežné podávanie silného induktora CYP3A4, má sa

		zvážiť postupné zvýšenie dávky everolimu z 10 mg denne až na 20 mg denne tak, že sa zvýši o 5 mg alebo menej na 4. deň a 8. deň po začatí liečby induktorom. Predpokladá sa, že pri podávaní tejto dávky everolimu sa hodnota AUC upraví tak, že bude v rozmedzí hodnôt pozorovaných v neprítomnosti induktorov. K dispozícii však nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa tejto úpravy dávky. Po ukončení liečby induktorom sa má zvážiť vymývacie (washout) obdobie trvajúce aspoň 3 až 5 dní (dostatočný čas na významnú enzýmovú deindukciu) predtým, ako sa dávka everolimu vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania. <i>Pre pacientov s renálnym angiomyolipómom spojeným s TSC</i> Pozri tiež „Terapeutické monitorovanie liekov“ v časti 4.2. Renálny angiomyolipóm/SEGA Pre pacientov so SEGA spojenou s TSC Pacienti, ktorí súbežne dostávajú silné induktory CYP3A4, môžu potrebovať zvýšenú dávku everolimu na dosiahnutie rovnakej expozície ako pacienti, ktorí neužívajú silné induktory. Dávkovanie sa má titrovať tak, aby sa dosiahli minimálne koncentrácie 5 až 15 ng/ml. Ak sú koncentrácie nižšie ako 5 ng/ml, denná dávka sa môže zvýšiť o 2,5 mg každé 2 týždne, pričom sa pred zvýšením dávky skontroluje minimálna hladina a posúdi sa znášanlivosť. Pridanie ďalšieho súbežne silného induktora CYP3A4 si nemusí vyžadovať dodatočnú úpravu dávky. Zhodnotte minimálnu hladinu everolimu 2 týždne po nasadení ďalšieho induktora. V prípade potreby
--	--	---

		upravte dávku o 2,5 mg, aby ste udržali cieľovú minimálnu koncentráciu. Prerušenie liečby jedným z viacerých silných induktorov CYP3A4 si nemusí vyžadovať dodatočnú úpravu dávky. Stanovte minimálnu hladinu everolimu 2 týždne po vysadení jedného z viacerých silných induktorov CYP3A4. Ak sa vysadia všetky silné induktory, zvažte vymývacie obdobie najmenej 3 až 5 dní (primeraný čas na významnú enzýmovú deindukciu), kým sa dávka everolimu vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania. Minimálne koncentrácie everolimu sa majú vyhodnotiť o 2 až 4 týždne neskôr, pretože sa musí brať do úvahy prirodzená doba degradácie indukovaných enzýmov (pozri časti 4.2 a 4.4).
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Neskúmalo sa. Očakáva sa výrazné zvýšenie expozície.	Počas liečby everolimom sa nemajú používať prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný.

Účinné látky, ktorých plazmatická koncentrácia sa môže zmeniť vplyvom everolimu

Na základe výsledkov *in vitro* je nepravdepodobné, že systémové koncentrácie dosiahnuté po perorálnom podávaní 10 mg dennej dávky spôsobia inhibíciu PgP, CYP3A4 a CYP2D6. Inhibíciu CYP3A4 a PgP v čreve však nie je možné vylúčiť. Štúdia liekových interakcií vykonaná u zdravých jedincov preukázala, že súbežné podanie perorálnej dávky midazolamu, citlivého skúšobného substrátu CYP3A, s everolimom viedlo k 25 % zvýšeniu C_{max} midazolamu a k 30 % zvýšeniu $C_{(0-inf)}$ midazolamu. Tento účinok je pravdepodobne dôsledkom inhibície črevného CYP3A4 everolimom. Everolimus preto môže ovplyvniť biologickú dostupnosť perorálne podávaných substrátov CYP3A4. Neočakáva sa však klinicky významný vplyv na expozíciu systémovo podávaných substrátov CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Súbežné podávanie everolimu a depotného oktreotidu zvýšilo C_{min} oktreotidu, pričom pomer geometrických priemerov (everolimus/placebo) bol 1,47. Klinicky významný vplyv na účinnosť everolimu u pacientov s neuroendokrinnými nádormi nebolo možné stanoviť. Súbežné podávanie everolimu a exemestánu zvýšilo C_{min} exemestánu o 45 % a C_{2h} o 64 %. Zodpovedajúce hladiny estradiolu v rovnovážnom stave (dosiahnutom po 4 týždňoch) sa však medzi dvomi liečenými skupinami nelíšili. U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov, ktorým sa podávala táto kombinácia, sa nepozorovalo zvýšenie nežiaducich reakcií súvisiacich s exemestánom. Zvýšenie hladín exemestánu pravdepodobne nemá vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť.

Renálny angiomylipóm/SEGA

V štúdií EXIST-3 (CRAD001M2304) everolimus zvýšil koncentrácie pred podaním dávky antiepileptík, ako sú karbamazepín, klobazam a metabolitu klobazamu N-desmetylklobazamu približne o 10 %. Zvýšenie koncentrácií pred podaním dávky týchto antiepileptík nemusí byť klinicky významné, ale môže sa zväžiť úprava dávok antiepileptík s úzkym terapeutickým indexom, napr. karbamazepínu. Everolimus nemal žiadny vplyv na koncentrácie pred podaním

dávky antiepileptík, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamát a zonisamid).

Súbežné podávanie inhibítorov ACE inhibítorov

Pacienti, ktorí súbežne užívajú inhibítor ACE (napr. ramipril), môžu mať zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

Očkovanie

Imunitná odpoveď na očkovanie môže byť ovplyvnená, a preto môže byť očkovanie počas liečby everolimom menej účinné. Počas liečby everolimom je potrebné vyhnúť sa použitiu živých očkovacích látok (pozri časť 4.4). Príklady živých očkovacích látok sú: intranazálna očkovacia látka proti chrípke, očkovacia látka proti osýpkam, mumpsu, ružienke, perorálna očkovacia látka proti poliomyelitíde, BCG (Bacillus Calmette-Guérin) očkovacia látka proti tuberkulóze, očkovacia látka proti žltej zimnici, očkovacia látka proti ovčím kiahňam a očkovacia látka proti týfusu (kmeň TY21a).

Radiačná terapia

U pacientov užívajúcich everolimus bolo hlásené potencovanie toxicity radiačnej terapie (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (napr. hormonálna antikoncepcia bez obsahu estrogénov používaná vo forme perorálnych tabliet, injekcií alebo implantátu, antikoncepcia založená na progesteróne, hysterektómia, podviazanie vajčikovodov, úplná sexuálna abstinencia, bariérové metódy, vnútromaternicové teliesko [IUD] a/alebo ženská/mužská sterilizácia) počas liečby everolimom a až do 8 týždňov po ukončení liečby. Pacientom mužského pohlavia sa nemá zakázať snaženie sa o splodenie detí.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití everolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane embryotoxicity a fetotoxicity (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Everolimus sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa everolimus vylučuje do ľudského materského mlieka. U potkanov však everolimus a/alebo jeho metabolity ľahko prechádzajú do mlieka (pozri časť 5.3). Ženy užívajúce everolimus preto nemajú dojčiť počas liečby a počas 2 týždňov od poslednej dávky.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Fertilita

Schopnosť everolimu spôsobiť neplodnosť u pacientov a pacientok nie je známa, u pacientok sa však pozorovala amenorea (sekundárna amenorea a iné nepravidelnosti menštruačného cyklu) a s ňou súvisiaca nerovnováha medzi luteinizačným hormónom (LH) a folikuly stimulujúcim hormónom (FSH). Podľa predklinických zistení liečba everolimom môže zhoršiť samčiu a samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Fertilita

Nie je známe, či everolimus môže zapríčiniť u pacientov mužského a ženského pohlavia neplodnosť, u pacientov ženského pohlavia však bola pozorovaná sekundárna amenorea a s ňou spojená nerovnováha medzi luteinizačným hormónom (LH) a folikuly stimulujúcim hormónom (FSH) (pozri tiež časť 5.3 pre predklinické nálezy na mužský a ženský reprodukčný systém).

Podľa predklinických nálezov môže byť mužská a ženská fertilita pri liečbe everolimom oslabená (pozri časť 5.3)

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Everolimus má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, ak sa u nich počas liečby Everolimom Teva vyskytne únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil je založený na súhrnných údajoch od 2 879 pacientov liečených everolimom v jedenástich klinických štúdiách, ktoré pozostávajú z šiestich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií fázy III a piatich otvorených štúdií fázy I a fázy II, týkajúcich sa schválených indikácií.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (výskyt $\geq 1/10$) zistené na základe súhrnných údajov o bezpečnosti boli (v poradí klesajúcej závažnosti): stomatitída, vyrážka, únava, hnačka, infekcie, nauzea, znížená chuť do jedla, anémia, dysgeúzia, pneumonitída, periférny edém, hyperglykémia, asténia, pruritus, zníženie telesnej hmotnosti, hypercholesterolémia, epistaxa, kašeľ a bolesť hlavy.

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa (výskyt $\geq 1/100$ až $< 1/10$) boli stomatitída, anémia, hyperglykémia, infekcie, únava, hnačka, pneumonitída, asténia, trombocytopenia, neutropénia, dyspnoe, proteinúria, lymfopénia, krvácanie, hypofosfatémia, vyrážka, hypertenzia, pneumónia, zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a diabetes mellitus. Stupne závažnosti sú určené podľa CTCAE, verzia 3.0 a 4.03.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 je prezentovaný výskyt frekvencie nežiaducich reakcií udávaný na základe analýzy súhrnných údajov o bezpečnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcie ^{a, *}
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Anémia
Časté	Trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, lymfopénia
Menej časté	Pancytopenia
Zriedkavé	Čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypercholesterolémia

Časté	Hypertriglyceridémia, hypofosfatémia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, hypokaliémia, dehydratácia, hypokalcémia
Psychické poruchy	
Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Dysgeúzia, bolesť hlavy
Menej časté	Ageúzia
Poruchy oka	
Časté	Edém očných viečok
Menej časté	Konjunktivitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Kongestívne srdcové zlyhávanie
Poruchy ciev	
Časté	Krvácanie ^b , hypertenzia, lymfedém ^g
Menej časté	Sčervenenie, hlboká žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Pneumonitída ^e , epistaxa, kašeľ
Časté	Dyspnoe
Menej časté	Hemoptýza, pľúcna embólia
Zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Stomatitída ^d , hnačka, nauzea
Časté	Vracanie, suchosť v ústach, bolesť brucha, zápal slizníc, bolesť v ústach, dyspepsia, dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Vyrážka, pruritus
Časté	Suchosť kože, ochorenie nechtov, mierna alopecia, akné, erytém, onychoklázia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, exfoliácia kože, kožná lézia
Zriedkavé	Angioedém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Proteinúria*, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek*
Menej časté	Zvýšená denná frekvencia močenia, akútne zlyhanie obličiek*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté	Nepravidelná menštruácia ^e
Menej časté	Amenorea ^{e*}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava, asténia, periférny edém
Časté	Pyrexia
Menej časté	Nekardiálna bolesť na hrudníku, zhoršené hojenie rán
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Neznáme	Návrat reakcie z ožarovania, potencovanie reakcie z ožarovania ^f

*	Pozri tiež podčasť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“
a	Zahŕňa všetky reakcie patriace do triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy“, ktoré zahŕňajú (časté) pneumóniu, infekciu močových ciest; (menej časté) bronchitídu, herpes zoster, sepsu, absces a ojedinelé prípady oportúnnych infekcií [napr. aspergilózu, kandidózu, PJP/PCPa hepatitídu B (pozri aj časť 4.4)] a (zriedkavé) vírusovú myokarditídu
b	Zahŕňa rôzne typy krvácania na rôznych miestach, ktoré nie sú vymenované jednotlivo
c	Zahŕňa (veľmi časté) pneumonitídu, intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcnu infiltráciu a (časté) krvácanie do pľúcnych alveol, pľúcnu toxicitu a alveolitídu
d	Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, (časté) aftóznú stomatitídu, ulcerácie v ústach a na jazyku a (menej časté) glosodýniu, glositídu
e	Frekvencia výskytu je určená na základe počtu žien vo veku od 10 do 55 rokov zahrnutých v analýze súhrnných údajov
f	Nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh
g	Nežiaduca reakcia bola stanovená na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe bezpečnostného súboru onkologických štúdií.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti so závažnými prípadmi reaktivácie vírusu hepatitídy B vrátane smrteľných prípadov. V obdobiach imunosupresie sa očakáva reaktivácia infekcie.

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi zlyhania obličiek (vrátane smrteľných prípadov) a proteinúrie. Odporúča sa monitorovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi amenorey (sekundárna amenorea a ďalšie nepravidelnosti menštruačného cyklu).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi PJP/PCP, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach z obdobia po uvedení lieku bol hlásený angioedém pri súbežnej liečbe s inhibítormi ACE aj pri liečbe bez nich (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

V analýze súhrnných údajov o bezpečnosti bolo zahrnutých 37 % pacientov liečených everolimom, ktorí boli vo veku ≥ 65 rokov. Počet pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia vedúca k ukončeniu liečby, bol vyšší v skupine pacientov vo veku ≥ 65 rokov (20 % v porovnaní s 13 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc), stomatitída, únava a dyspnoe.

Renálny angiomylipóm/SEGA

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil everolimu je založený na troch randomizovaných, dvojito zaslepených pivotných štúdiách fázy III, zahŕňajúcich dvojito zaslepené a otvorené liečebné cykly a jednej nerandomizovanej otvorenej štúdii fázy II s jedným ramenom (n=612, vrátane 409 pacientov vo veku <18 rokov; priemerná doba expozície 36,8 mesiacov [rozsah 0,5 až 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, kontrolovanú štúdiu fázy III porovnávajúcu podpornú liečbu nízkej a vysokej expozície everolimu (nízky rozsah koncentrácií [LT] 3 – 7 ng/ml [n=117] a vysoký rozsah koncentrácií [HT] 9 – 15 ng/ml [n=130] oproti placebo (n=119) u pacientov s TSC a refraktrnými parciálnymi záchvatmi liečených 1

- až 3 antiepileptikami. Medián trvania dvojito zaslepenej fázy v štúdiu bol 18 týždňov. Medián kumulatívneho trvania expozície everolimu (361 pacientov, ktorí užili aspoň jednu dávku everolimu) bol 30,4 mesiacov (rozsah 0,5 až 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, kontrolovanú štúdiu fázy III s everolimom (n=79) oproti placebo (n=39) u pacientov s TSC a s renálnym angiomyolipómom (n=113) alebo so sporadickou lymfangioleiomyomatózou (LAM) a s renálnym angiomyolipómom (n=5). Medián trvania zaslepenej liečby v štúdiu bol 48,1 týždňa (rozmedzie 2 až 115) u pacientov liečených everolimom a 45,0 týždňov (rozmedzie 9 až 115) u pacientov liečených placebo. Medián kumulatívneho trvania expozície everolimu (112 pacientov, ktorí užili aspoň jednu dávku everolimu) bol 46,9 mesiacov (rozsah 0,5 až 63,9).
 - **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, kontrolovanú štúdiu fázy III s everolimom (n=78) oproti placebo (n=39) u pacientov s TSC a so SEGAs, bez ohľadu na vek. Medián trvania zaslepenej liečby v štúdiu bol 52,2 týždňa (rozmedzie 24 až 89) u pacientov užívajúcich everolimus a 46,6 týždňa (rozmedzie 14 až 88) u pacientov užívajúcich placebo. Medián kumulatívneho trvania expozície everolimu (111 pacientov, ktorí užili aspoň jednu dávku everolimu) bol 47,1 mesiacov (rozsah 1,9 až 58,3).
 - **CRAD001C2485:** Išlo o prospektívnu, nezaslepenú, jednoramennú štúdiu fázy II s everolimom u pacientov so SEGAs (n=28). Medián trvania expozície bol 67,8 mesiacov (rozsah 4,7 až 83,2).

Nežiaduce udalosti považované za súvisiace s používaním everolimu (nežiaduce reakcie), vyplývajúce z posudku a lekárskeho hodnotenia všetkých nežiaducich udalostí vo vyššie uvedených štúdiách, sú uvedené nižšie.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 1/10$) zo združených dát o bezpečnosti sú (v klesajúcom poradí): stomatitída, pyrexia, nazofaryngitída, hnačka, infekcia horných dýchacích ciest, vracanie, kašeľ, exantém, bolesť hlavy, amenorea, akné, pneumónia, infekcia močových ciest, sinusitída, nepravidelná menštruácia, faryngitída, znížená chuť do jedla, únava, hypercholesterolémia a hypertenzia.

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa (incidencia $\geq 1\%$) boli pneumónia, stomatitída, amenorea, neutropénia, pyrexia, nepravidelná menštruácia, hypofosfatémia, hnačka a celulitída. Stupne sú podľa konvencie CTCAE Verzia 3.0 a 4.03.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 5 uvádza incidenciu nežiaducich reakcií na základe zlúčených dát pacientov užívajúcich everolimus z troch štúdií s TSC (vrátane oboch dvojito zaslepených štúdií a otvorenej časti predĺženia štúdie podľa vhodnosti). Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiách s TSC

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, pneumónia ^a , infekcia močových ciest, sinusitída, faryngitída
Časté	Otitis media, celulitída, streptokoková faryngitída, vírusová gastroenteritída, gingivitída
Menej časté	Herpes zoster, sepsa, vírusová bronchitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia, lymfopénia
Poruchy imunitného systému	
Časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hypercholesterolémia

Časté	Hypertriglyceridémia, hyperlipidémia, hypofosfatémia, hyperglykémia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť, agresivita, podráždenosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Dysgeúzia
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Hypertenzia
Časté	Lymfedém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Kašeľ
Časté	Epistaxa, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Stomatitída ^b , hnačka, vracanie
Časté	Zápcha, nauzea, bolesť brucha, flatulencia, bolesť v ústach, gastritída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Exantém ^c , akné
Časté	Suchosť kože, akneiformná dermatitída, pruritus, alopecia
Menej časté	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Veľmi časté	Amenorea ^d , nepravidelná menštruácia ^d
Common	Menoragia, cysty na vaječníkoch, vaginálne krvácanie
Uncommon	Oneskorená menštruácia ^d
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia, únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšené hladiny luteinizačného hormónu, zníženie telesnej hmotnosti
Menej časté	Zvýšené hladiny hormónu stimulujúceho folikuly v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Neznáme ^e	Návrat reakcie z ožarovania, potencovanie reakcie z ožarovania
^a Zahŕňa PJP/PCP ^b Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, vriedky v ústach, aftózne ulcerácie; (časté) ulcerácie na jazyku, ulcerácie na perách a (menej časté) bolesť ďasien, glositídu ^c Zahŕňa (veľmi časté) exantém, (časté) erytematózny exantém, erytém a (menej časté) generalizovaný exantém, makulopapulózny exantém, makulózny exantém ^d Frekvencia zo združených údajov na základe počtu žien vo veku 10 až 55 rokov počas liečby ^e Nežiaduce reakcie zistené po uvedení na trh	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Everolimus sa v klinických štúdiách dával do súvislosti so závažnými prípadmi reaktívacie hepatitídy B, vrátane úmrtia. Reaktívacia infekcie je očakávaná reakcia v obdobiach imunosupresie.

V klinických štúdiách a spontánných hláseniach po uvedení na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi zlyhania obličiek (vrátane fatálnych), proteinúriou a zvýšením sérového kreatinínu.

Odporúča sa monitorovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

V klinickom skúšaní bolo použitie everolimu spojené s prípadmi krvácania. V zriedkavých prípadoch boli u onkologických pacientov zaznamenané fatálne prípady (pozri časť 4.4). U pacientov s TCS neboli zaznamenané závažné prípady renálneho krvácania.

V klinických skúšaniach a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh bolo používanie everolimu spojené s prípadmi PJP/PCP), niektoré s fatálnym koncom (pozri časť 4.4).

Ďalšie významné nežiaduce reakcie zaznamenané v onkologických klinických skúšaniach a zo spontánných hlásení po uvedení lieku na trh zahŕňajú srdcové zlyhanie, pľúcnu embóliu, hlbokú žilovú trombózu, zhoršené hojenie rán a hyperglykémiu.

V klinických štúdiách a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh bol zaznamenaný angioedém pri súbežnom používaní ACE inhibítorov aj bez neho (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V pivotnej štúdii fázy II bolo 22 z 28 pacientov so SEGA mladších ako 18 rokov a v pivotnej štúdii fázy III bolo 101 zo 117 pacientov so SEGA mladších ako 18 rokov. V pivotnej štúdii fázy III bolo 299 z 366 pacientov s TSC a refraktérnymi záchvatmi mladších ako 18 rokov. Celkový typ, frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií pozorovaných u detí a dospievajúcich vo všeobecnosti v súlade s tými, ktoré boli pozorované u dospelých, s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené s vyššou frekvenciou a závažnosťou a to u detí do 6 rokov. Celkovo 49 zo 137 pacientov (36 %) vo veku < 6 rokov malo infekcie stupňa 3/4, v porovnaní s 53 z 272 pacientov (19 %) vo veku 6 až < 18 rokov a 27 z 203 pacientov (13 %) vo veku ≥ 18 rokov. V dôsledku infekcie boli hlásené dva fatálne prípady z celkového počtu 409 pacientov vo veku < 18 rokov užívajúcich everolimus.

Starší ľudia

Podľa združených onkologických bezpečnostných dát bolo 37 % pacientov liečených everolimom vo veku ≥ 65 rokov. Počet onkologických pacientov, u ktorých bola ukončená liečba kvôli nežiaducim reakciám, bol vyšší u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (20 % oproti 13 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc), únava, dyspnoe a stomatitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Hlásené skúsenosti s predávkovaním u ľudí sú veľmi obmedzené. Jednotlivé dávky až do 70 mg boli podané s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa majú začať všeobecné podporné opatrenia.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Hlásené skúsenosti s predávkovaním u ľudí sú veľmi obmedzené. Jednotlivé dávky až do 70 mg boli podané u dospeljej populácie s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. V prípade suspektného predávkovania je dôležité vyhodnotiť hladinu everolimu v krvi. Everolimus sa nepovažuje za dialyzovateľný v relevantnej miere (menej ako 10 % bolo odstránených po 6 hodinách hemodialýzy).

Pediatrická populácia

Obmedzený počet detí a dospievajúcich bol vystavený dávkam vyšším ako 10 mg/m²/deň. V týchto prípadoch neboli hlásené žiadne príznaky akútnej toxicity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EG02

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Mechanizmus účinku

Everolimus je selektívny inhibítor mTOR (cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu). mTOR je kľúčová serín/treonínová kináza, ktorej aktivita je zvýšená pri niekoľkých ľudských zhubných nádoroch. Everolimus sa naviaže na intracelulárny proteín FKBP-12, a tým sa vytvorí komplex, ktorý inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibícia signálnej dráhy mTORC1 narúša transláciu a syntézu proteínov znížením aktivity kinázy ribozómálneho proteínu S6 (S6K1) a proteínu viažuceho sa na eukaryotický elongačný faktor 4E (4EBP-1), ktoré regulujú proteíny zúčastňujúce sa na bunkovom cykle, angiogenéze a glykolýze. Usudzuje sa, že S6K1 fosforyluje aktivačnú funkčnú doménu 1 estrogénového receptora, ktorá je zodpovedná za aktiváciu receptora nezávislú od ligandu. Everolimus znižuje hladiny cievneho endotelového rastového faktora (VEGF), ktorý potencuje nádorovú angiogenézu. Everolimus je silný inhibítor rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek, fibroblastov a buniek hladkej svaloviny ciev a preukázalo sa, že znižuje glykolýzu v solídnych nádoroch *in vitro* a *in vivo*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pokročilý karcinóm prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov

BOLERO-2 (štúdia CRAD001Y2301), randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III s everolimom v kombinácii s exemestánom v porovnaní s placebom v kombinácii s exemestánom, sa uskutočnila u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívou estrogénových receptorov a negativitou HER2/neu, u ktorých došlo k recidíve alebo progresii ochorenia po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa zdokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a podľa prítomnosti viscerálnych metastáz. Citlivosť na predchádzajúcu hormonálnu liečbu bola definovaná ako buď (1) zdokumentovaná klinická prospešnosť (kompletná remisia [*complete response*, CR], parciálna remisia [*partial response*, PR], stabilizácia ochorenia trvajúca ≥ 24 týždňov) aspoň jednej predchádzajúcej hormonálnej liečby pokročilého ochorenia, alebo (2) aspoň 24-mesačná adjuvantná hormonálna liečba pred recidívou ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) hodnotené pomocou RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch), a to na základe hodnotenia vykonaného skúšajúcim lekárom (lokálne rádiologické hodnotenie). Podporné analýzy PFS boli založené na nezávislom centrálnom rádiologickom hodnotení.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (*overall survival*, OS), výskyt objektívnej odpovede na liečbu, výskyt klinickej prospešnosti, bezpečnosť, zmenu kvality života (*quality of life*, QoL) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu (*performance status*, PS) podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Celkovo 724 pacientok bolo randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s everolimom (10 mg denne) v kombinácii s exemestánom (25 mg denne) (n = 485), alebo do skupiny s placebom

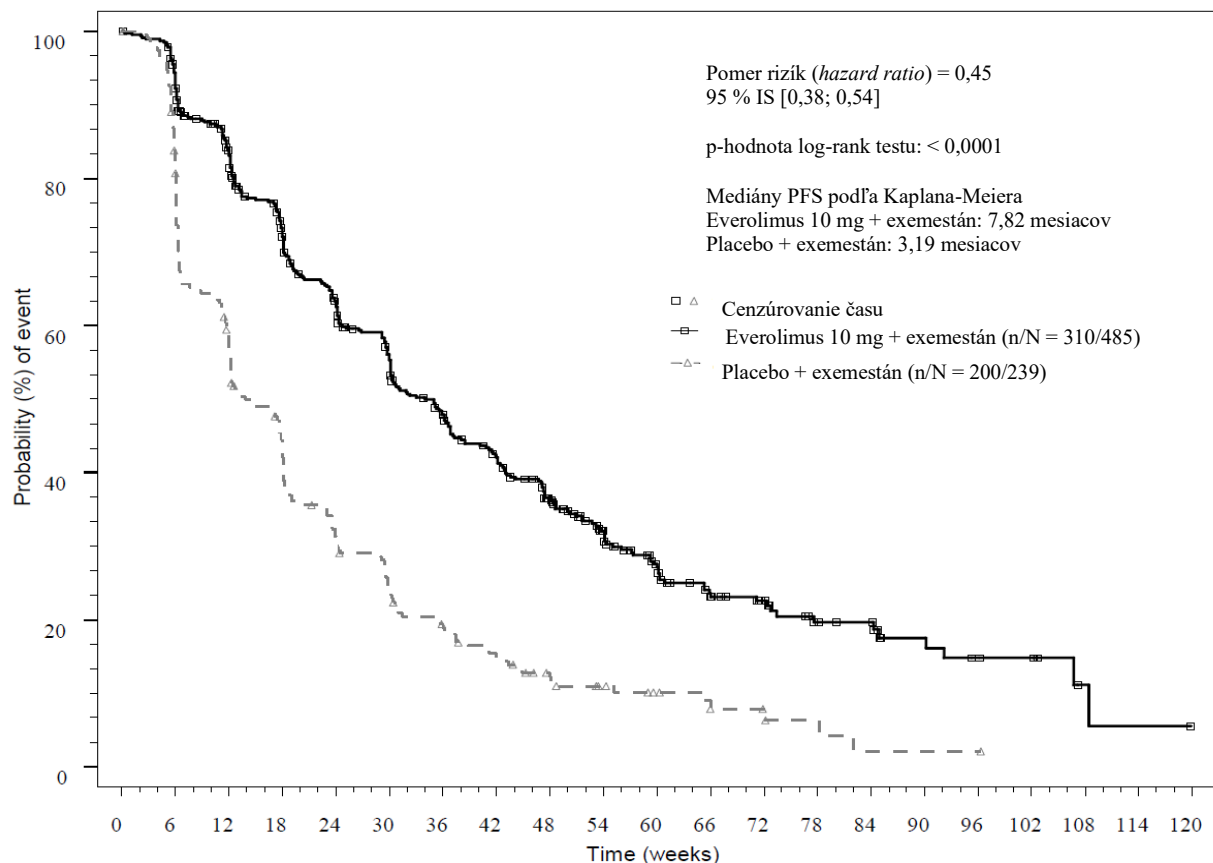
v kombinácii s exemestánom (25 mg denne) (n = 239). V čase záverečnej analýzy OS bol medián trvania liečby everolimom 24,0 týždňov (rozmedie 1,0 – 199,1 týždňov). Medián trvania liečby exemestánom bol dlhší v skupine s everolimom v kombinácii s exemestánom, a to 29,5 týždňov (1,0 – 199,1) v porovnaní s 14,1 týždňov (1,0 – 156,0) v skupine s placebom v kombinácii s exemestánom.

Výsledky účinnosti z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa sa získali zo záverečnej analýzy PFS (pozri tabuľku 4 a graf 1). Pacientky v skupine s placebom v kombinácii s exemestánom neprešli na liečbu everolimom v čase progresie ochorenia.

Tabuľka 6 BOLERO-2 – výsledky účinnosti

Analýza	Everolimus ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	Pomer rizík (hazard ratio)	p-hodnota
Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)				
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	7,8 (6,9 až 8,5)	3,2 (2,8 až 4,1)	0,45 (0,38 až 0,54)	< 0,0001
Nezávislé rádiologické hodnotenie	11,0 (9,7 až 15,0)	4,1 (2,9 až 5,6)	0,38 (0,31 až 0,48)	< 0,0001
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)				
Medián celkového prežívania	31,0 (28,0 - 34,6)	26,6 (22,6 - 33,1)	0,89 (0,7 - 1,10)	0,1426
Najlepšia celková odpoveď na liečbu (%) (95 % IS)				
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu ^b	12,6 % (9,8 až 15,9)	1,7 % (0,5 až 4,2)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
Výskyt klinickej prospešnosti ^c	51,3 % (46,8 až 55,9)	26,4 % (20,9 až 32,4)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
^a V kombinácii s exemestánom ^b Výskyt objektívnej odpovede na liečbu = percentuálny podiel pacientok s kompletnou alebo parciálnou remisiou ^c Výskyt klinickej prospešnosti = percentuálny podiel pacientok s kompletnou alebo parciálnou remisiou alebo so stabilizáciou ochorenia trvajúcou ≥ 24 týždňov ^d Neaplikovateľné ^e p-hodnota sa získala z presného testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela s využitím stratifikovanej verzie permutačného testu podľa Cochran-Armitagea.				

Graf 1 BOLERO-2 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Pravdepodobnosť (%) udalosti (Probability (%) of event); Čas (týždne) (Time (weeks))

Počet pacientok s pretrvávajúcím rizikom

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

Efekt liečby z hľadiska odhadovaného PFS sa potvrdil v plánovanej analýze podskupín zameranej na PFS hodnotené skúšajúcim lekárom. Vo všetkých analyzovaných podskupinách (vytvorených podľa veku, citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, počtu postihnutých orgánov, stavu lézií postihujúcich iba kosti pri zaradení do štúdie a prítomnosti viscerálnych metastáz a v podskupinách vytvorených podľa hlavných demografických charakteristík a prognostických faktorov) sa pozoroval pozitívny efekt liečby pri podávaní everolimu v kombinácii s exemestánom s odhadovaným pomerom rizík (*hazard ratio*-HR) v porovnaní s placebom v kombinácii s exemestánom pohybujúcim sa v rozmedzí od 0,25 do 0,60.

Medzi dvomi liečenými skupinami sa nepozorovali rozdiely v čase do $\geq 5\%$ zhoršenia skóre celkového zdravotného stavu a skóre funkčných domén dotazníka QLQ-C30.

BOLERO-6 (štúdia CRAD001Y2201), trojramenné, randomizované, otvorené skúšanie fázy II s everolimom v kombinácii s exemestánom oproti samotnému everolimu a oproti kapecitabínu v liečbe postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov a negativitou HER2/neu pri recidíve alebo progresii po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom.

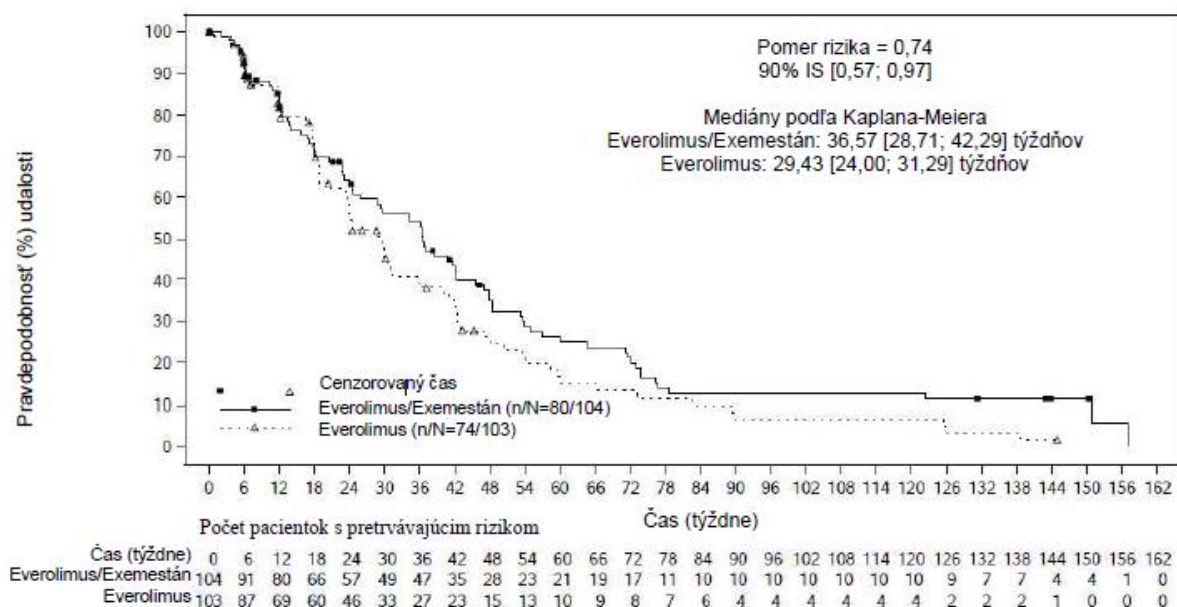
Primárnym ukazovateľom v klinickom skúšaní bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti everolimu samotnému. Hlavným sekundárnym ukazovateľom bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti kapecitabínu.

Ďalšie sekundárne ukazovatele zahŕňali OS, podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa ECOG, čas do zhoršenia QoL a spokojnosť s liečbou (TSQM). Formálne štatistické porovnanie nebolo naplánované.

Celkovo bolo randomizovaných 309 pacientok v pomere 1:1:1 na liečbu kombináciou everolimus (10 mg denne) + exemestán (25 mg denne) (n = 104), samotným everolimom (10 mg denne) (n = 103) alebo kapecitabínom (dávka 1250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov a následne jeden týždeň bez liečby, 3-týždňový cyklus) (n = 102). V čase ukončenia zberu údajov bol medián trvania liečby 27,5 týždňov (rozsah 2,0 – 165,7) v ramene s everolimom + exemestán, 20 týždňov (1,3 – 145,0) v ramene so samotným everolimom a 26,7 týždňov (1,4 – 177,1) v ramene s kapecitabínom.

Výsledok finálnej PFS analýzy po zaznamenaní 154 udalostí PFS na základe hodnotenia lokálneho skúšajúceho lekára preukázal odhadovaný HR v hodnote 0,74 (90% IS: 0,57; 0,97) v prospech ramena everolimus + exemestán oproti ramenu so samotným everolimom. Medián PFS bol 8,4 mesiacov (90% IS: 6,6; 9,7) a 6,8 mesiacov (90% IS: 5,5; 7,2) v uvedenom poradí.

Graf 2 BOLERO-6 krivky prežívania bez progresie ochorenia podľa Kaplana-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Pri celkovom počte 148 zaznamenaných udalostí bol pri hlavnom sekundárnom ukazovateli PFS odhadovaný HR 1,26 (90% IS: 0,96; 1,66) v prospech ramena s kapecitabínom oproti ramenu everolimus + exemestán.

Výsledky pre sekundárny ukazovateľ OS neboli konzistentné s primárnym ukazovateľom PFS, bol zaznamenaný trend v prospech ramena so samotným everolimom. Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi ramenom so samotným everolimom a ramenom s kombináciou everolimus + exemestán bol 1,27 (90% IS: 0,95; 1,70). Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi ramenom s kombináciou everolimus + exemestán a ramenom s kapecitabínom bol 1,33 (90% IS: 0,99; 1,79).

Pokročilé neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu (pNET)

RADIANT-3 (štúdia CRAD001C2324), multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III s everolimom v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (*best supportive care*, BSC) v porovnaní s placebom v kombinácii s BSC u pacientov s pokročilými pNET, preukázala štatisticky významnú klinickú prospešnosť everolimu v porovnaní s placebom, spočívajúcu v 2,4-násobnom predĺžení mediánu prežívania bez príznakov progresie ochorenia (PFS) (11,04 mesiaca v porovnaní so 4,6 mesiaca), (HR 0,35; 95 % IS: 0,27; 0,45; $p < 0,0001$) (pozri tabuľku 5 a graf 3).

RADIANT-3 zahŕňala pacientov s dobre a stredne diferencovanými pokročilými pNET, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcich 12 mesiacov. Liečba analógmi somatostatínu bola povolená ako súčasť BSC.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo PFS hodnotené pomocou RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Po zdokumentovaní rádiologickej progresie skúšajúci lekár mohol u pacientov vykonať odslepenie liečby. Tí pacienti, ktorí boli randomizovaní na placebo, mohli následne dostávať otvorenú liečbu everolimom.

Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali bezpečnosť, výskyt objektívnej odpovede na liečbu, trvanie odpovede na liečbu a celkové prežívanie (OS).

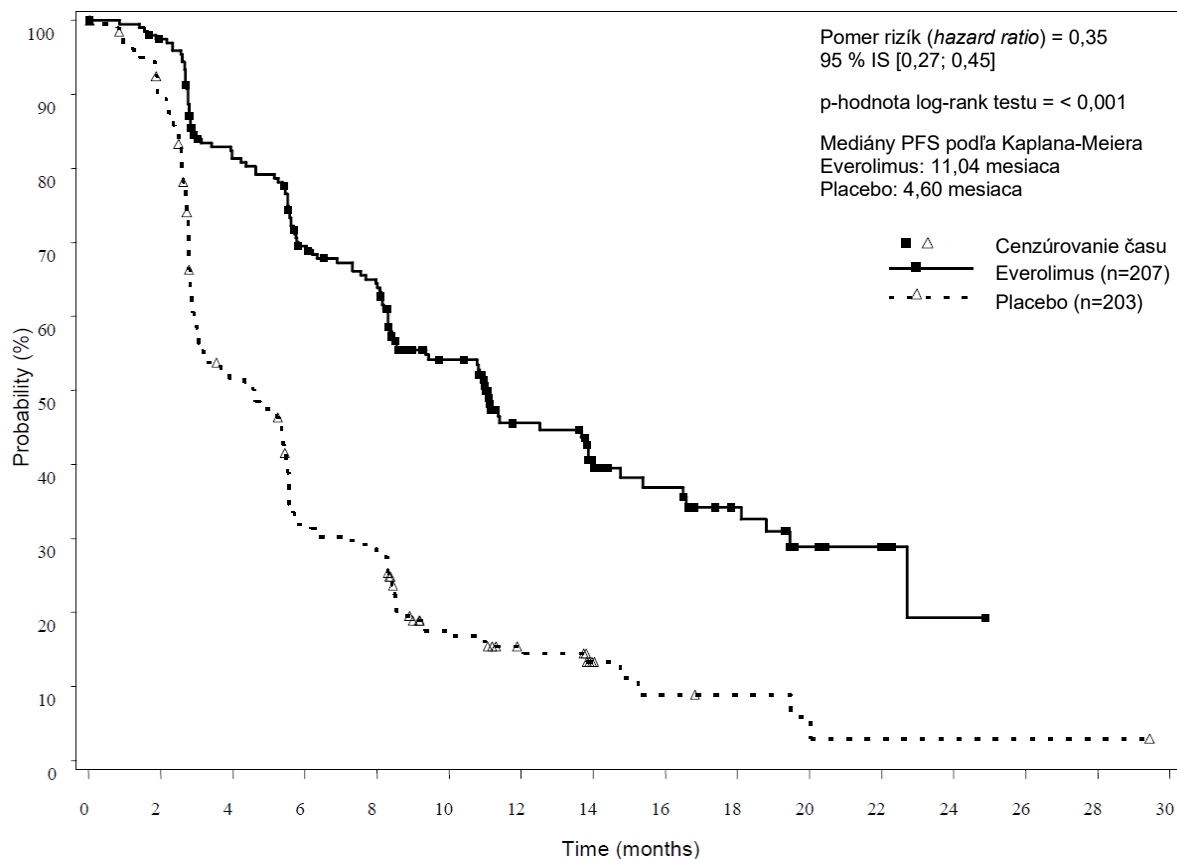
Celkovo 410 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie buď everolimu 10 mg/deň ($n = 207$), alebo placeba ($n = 203$). Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku 58 rokov, 55 % mužov, 78,5 % belochov). Päťdesiatosem percent pacientov v oboch skupinách podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu. Medián trvania zaslepenej skúšanej liečby bol 37,8 týždňa (rozmedzie 1,1 - 129,9 týždňa) u pacientov, ktorým sa podával everolimus, a 16,1 týždňa (rozmedzie 0,4 - 147,0 týždňa) u pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Po progresii ochorenia alebo po odslepení štúdie prešlo 172 z 203 pacientov (84,7 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na placebo, na otvorenú liečbu everolimom. Medián trvania otvorenej liečby bol 47,7 týždňa u všetkých pacientov; 67,1 týždňa u 53 pacientov randomizovaných na everolimus, ktorí prešli na otvorenú liečbu everolimom, a 44,1 týždňa u 172 pacientov randomizovaných na placebo, ktorí prešli na otvorenú liečbu everolimom.

Tabuľka 5 RADIANT-3 – výsledky účinnosti

Populácia	Everolimus n = 207	Placebo n = 203	Pomer rizík (hazard ratio)	p-hodnota
Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)				
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	< 0,0001
Nezávislé rádiologické hodnotenie	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	< 0,0001
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % IS)				
Medián celkového prežívania	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Graf 3 RADIANT-3 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)



Pravdepodobnosť (%) (Probability (%)); Čas (mesiace) (Time (months))

Počet pacientov s pretrvávajúcím rizikom

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

Pokročilé neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

RADIANT-4 (štúdia CRAD001T2302), randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III s everolimom v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (BSC) v porovnaní s placebom v kombinácii s BSC, sa uskutočnila u pacientov s pokročilými, dobre diferencovanými (stupeň malignity G1 alebo G2) nefunkčnými neuroendokrinnými nádormi gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu bez predošlej anamnézy a bez aktívnych príznakov súvisiacich s karcinoidným syndrómom.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) hodnotené pomocou RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), a to na základe nezávislého rádiologického hodnotenia. Podporná analýza PFS bola založená na lokálnom hodnotení skúšajúcim lekárom. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), výskyt celkovej odpovede na liečbu, mieru kontroly ochorenia (*disease control rate*, DCR), bezpečnosť, zmenu kvality života (FACT-G) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu (PS) podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

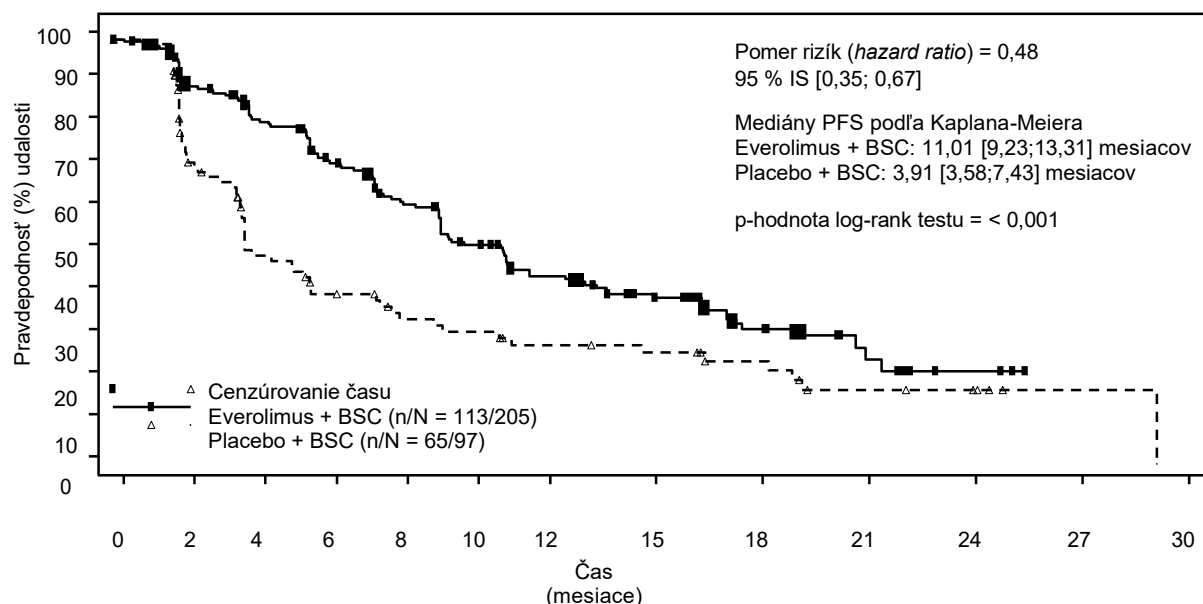
Celkovo 302 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie buď everolimu (10 mg denne) (n = 205), alebo placeba (n = 97). Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli dobre vyvážené (medián veku 63 rokov [rozmedzie 22 až 86], 76 % belochov, predchádzajúce použitie analógov somatostatínu [SSA] v anamnéze). Medián trvania zaslepenej liečby bol 40,4 týždňov u pacientov, ktorým sa podával everolimus, a 19,6 týždňov u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Po primárnej analýze PFS prestúpilo 6 pacientov z ramena s placebom do ramena s everolimom.

Výsledky účinnosti z hľadiska PFS (primárneho koncového ukazovateľa) sa získali zo záverečnej analýzy PFS (pozri tabuľku 8 a graf 4). Výsledky účinnosti pre PFS (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom) boli získané zo záverečnej analýzy OS (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8 RADIANT-4 - Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia

Populácia	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Pomer rizík (hazard ratio) (95 % IS)	p-hodnota ^a
Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)				
Nezávislé rádiologické hodnotenie	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,0001
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,0001
^a p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu				

Graf 4 RADIANT-4 - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (nezávislé rádiologické hodnotenie)

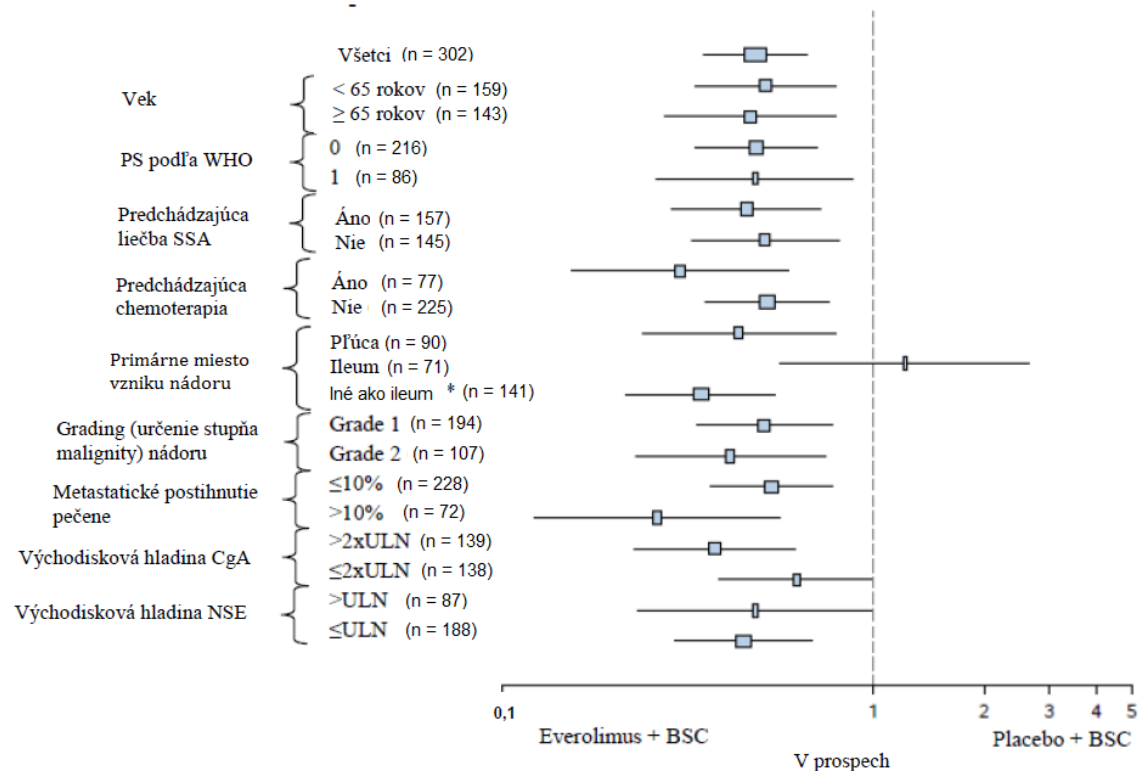


Počet pacientov s pretrvávajúcim rizikom

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

V podporných analýzach sa pozitívny efekt liečby pozoroval vo všetkých podskupinách okrem podskupiny pacientov s ileom ako primárnym miestom vzniku nádoru (ileum: HR = 1,22 [95 % IS: 0,56 až 2,65]; iné ako ileum: HR = 0,34 [95 % IS: 0,22 až 0,54]; pľúca: HR = 0,43 [95 % IS: 0,24 až 0,79]) (pozri graf 4).

Graf 5 RADIANT-4 – Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa vopred špecifikovaných podskupín pacientov (nezávislé radiologické hodnotenie)



*Iné ako ileum: žalúdok, hrubé črevo, rektum, appendix, cékum, duodenum, jejunum, zhubný nádor z neznámeho primárneho ložiska a iného gastrointestinálneho pôvodu

ULN: horná hranica referenčného rozpätia (*upper limit of normal*)

CgA: chromogranín A

NSE: neurón špecifická enoláza

Pomer rizík (*hazard ratio*) (95 % IS) zo stratifikovaného Coxovho modelu

Záverečná analýza celkového prežívania (OS) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi pacientmi, ktorí užívali everolimus alebo placebo počas zaslepeného liečebného obdobia štúdie (HR = 0,90 [95 % IS: 0,66 až 1,22]).

Medzi dvomi liečenými skupinami sa nepozoroval rozdiel v čase do definitívneho zhoršenia PS podľa WHO PS (HR = 1,02; [95 % IS: 0,65; 1,61]) a v čase do definitívneho zhoršenia kvality života (celkové skóre dotazníka FACT-G HR = 0,74; [95 % IS: 0,50; 1,10]).

Pokročilý karcinóm obličky

RECORD-1 (štúdia CRAD001C2240), medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdiá fázy III porovnávajúca everolimus 10 mg/denne s placebom, obidva sa podávali v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou, sa uskutočnila u pacientov s metastatickým karcinómom obličky, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe VEGFR-TKI (inhibitorom tyrozínkinázy receptora pre cievny endotelový rastový faktor) (sunitinibom, sorafenibom alebo kombináciou sunitinib a sorafenib). Povolena bola aj predchádzajúca liečba bevacizumabom a interferónom- α . Pacienti boli stratifikovaní podľa prognostických skupín určených podľa MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (riziková skupina s priaznivou prognózou vs riziková skupina s intermediárnou prognózou vs riziková skupina s nepriaznivou prognózou) a predchádzajúcej protinádorovej liečby (1 vs 2 predchádzajúce VEGFR-TKI).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia, zdokumentované pomocou RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) a posúdené prostredníctvom zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali bezpečnosť, výskyt objektívnej odpovede nádoru na liečbu, celkové prežívanie, príznaky

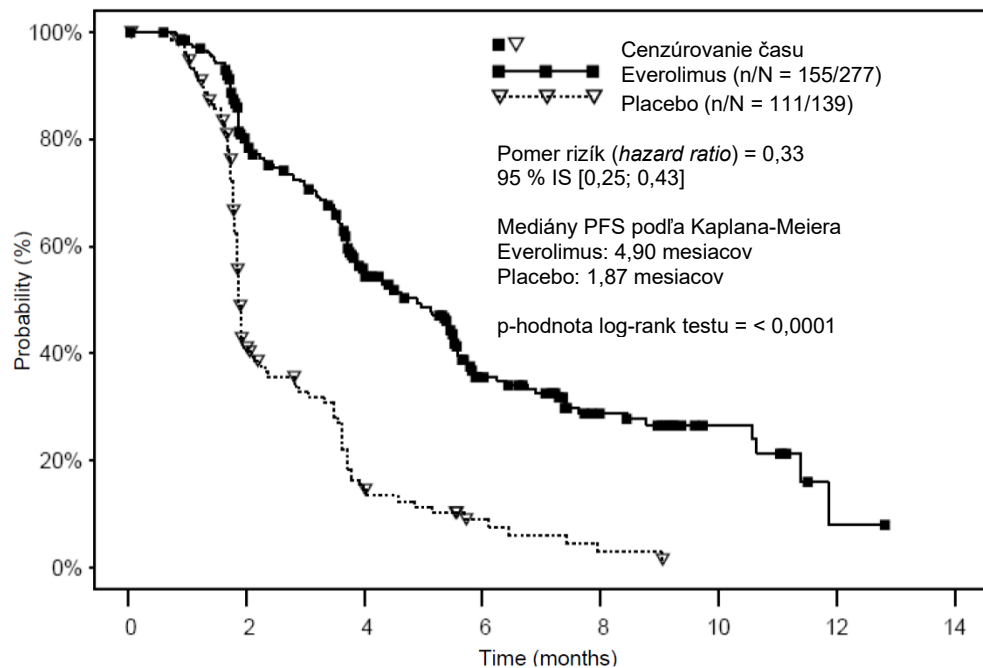
súvisiace s ochorením a kvalitu života. Po zdokumentovaní rádiologickej progresie skúšajúci lekár mohol u pacientov vykonať odslepenie liečby: tí pacienti, ktorí boli randomizovaní na placebo, mohli následne dostávať otvorenú liečbu everolimom 10 mg/deň. Nezávislá komisia na monitorovanie údajov odporučila ukončenie tohto klinického skúšania v čase druhej priebežnej analýzy, pretože sa dosiahol primárny cieľový ukazovateľ.

Celkovo 416 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie everolimu (n = 277), alebo placebo (n = 139). Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku celej populácie [61 rokov; rozmedzie 27 – 85], 78 % mužov, 88 % belochov, počet predchádzajúcich terapií VEGFR-TKI [1 – 74 %, 2 – 26 %]). Medián trvania zaslepenej skúšanej liečby bol 141 dní (rozmedzie 19 – 451 dní) u pacientov, ktorým sa podával everolimus, a 60 dní (rozmedzie 21 – 295 dní) u pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Everolimus bol superiórny v porovnaní s placebom z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa, ktorým bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia, pričom sa dosiahlo štatisticky významné 67 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia (pozri tabuľku 9 a graf 6).

Tabuľka 9 RECORD-1 – Výsledky prežívania bez príznakov progresie ochorenia

Populácia	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Pomer rizík (hazard ratio) (95 % IS)	p-hodnota
		Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (mesiace) (95 % IS)			
Primárna analýza					
Všetci pacienti (zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie)	416	4,9 (4,0 – 5,5)	1,9 (1,8 – 1,9)	0,33 (0,25 – 0,43)	< 0,0001 ^a
Podporné analýzy/analýzy citlivosti					
Všetci pacienti (lokálne hodnotenie skúšajúcim lekárom)	416	5,5 (4,6 – 5,8)	1,9 (1,8 – 2,2)	0,32 (0,25 – 0,41)	< 0,0001 ^a
Prognostické skupiny podľa MSKCC (zaslepené nezávislé centrálného hodnotenie)					
Riziková skupina s priaznivou prognózou	120	5,8 (4,0 – 7,4)	1,9 (1,9 – 2,8)	0,31 (0,19 – 0,50)	< 0,0001
Riziková skupina s intermediárnou prognózou	235	4,5 (3,8 – 5,5)	1,8 (1,8 – 1,9)	0,32 (0,22 – 0,44)	< 0,0001
Riziková skupina s nepriaznivou prognózou	61	3,6 (1,9 – 4,6)	1,8 (1,8 – 3,6)	0,44 (0,22 – 0,85)	0,007
^a Stratifikovaný log-rank test					

Graf 6 RECORD-1 - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez príznakov progresie ochorenia (nezávislé centrálné hodnotenie)

Pravdepodobnosť (%) (Probability (%)); Čas (mesiace) (Time (months))

Počet pacientov s pretrvávajúcim rizikom

Čas (mesiace)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Šesťmesačné PFS sa dosiahlo u 36 % pacientov liečených everolimom v porovnaní s 9 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Potvrdená objektívna odpoveď nádoru na liečbu sa zistila u 5 pacientov (2 %), ktorým sa podával everolimus, a nezistila sa u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Výhoda z hľadiska prežívania bez príznakov progresie ochorenia sa preto vzťahuje hlavne na populáciu so stabilizáciou ochorenia (čo zodpovedá 67 % pacientov z liečenej skupiny s everolimom).

Nezaznamenal sa žiadny štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní súvisiaci s liečbou (pomer rizík (*hazard ratio*) 0,87; interval spoľahlivosti: 0,65 – 1,17; $p = 0,177$). Prechod na otvorenú liečbu everolimom po progresii ochorenia u pacientov, ktorým bolo pôvodne priradené podávanie placebo, sťažil zistenie akéhokoľvek rozdielu v celkovom prežívaní súvisiaceho s liečbou.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Mechanizmus účinku

Everolimus je selektívny inhibítor mTOR (cieľ rapamycínu u cicavcov). mTOR je kľúčová seríntreonínkináza, o aktivite ktorej je známe, že je zvýšená pri niekoľkých druhoch rakoviny u ľudí. Everolimus sa viaže na vnútrobunkovú bielkovinu FKBP-12, čím tvorí komplex, ktorý inhibuje aktivitu komplexu-1 mTOR (mTORC1). Inhibícia signálnej dráhy mTORC1 narúša transláciu a syntézu bielkovín znížením aktivity ribozómovej proteínkinázy S6 (S6K1) a proteínu viažuceho 4E eukaryotického elongačného faktora (4EBP-1), ktoré regulujú bielkoviny podieľajúce sa na bunkovom cykle, angiogenéze a glykolýze. Everolimus môže znížiť hladiny rastového faktora cievneho endotelu (VEGF). U pacientov s TSC liečba everolimom zvyšuje hladiny VEGF-A a znižuje hladiny VEGF-D. Everolimus je účinný inhibítor rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek, fibroblastov a buniek hladkého svalstva súvisiacich s krvnými cievami a preukázalo sa, že znižuje glykolýzu v solídnych nádoroch *in vitro* a *in vivo*.

Dvoma primárnymi regulátormi signalizácie mTORC1 sú supresory onkogénov komplexu tuberóznej sklerózy 1 a 2 (TSC1, TSC2). Strata či už TSC1 alebo TSC2 vedie k zvýšeným

hladinám rheb-GTP, GTPázy zo skupiny ras, ktorá interaguje s komplexom mTORC1 a spôsobí jeho aktiváciu. Aktivácia mTORC1 vedie ku spusteniu „downstream“ kaskády signalizácie kinázy, vrátane aktivácie S6 kináz. Pri syndróme TSC vedú deaktivčné mutácie TSC1 alebo TSC2 génu k tvorbe hamartómov po celom tele.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Renálny angiomyolipóm súvisiaci s TSC

EXIST-2 (skúšanie CRAD001M2302), randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III vykonaná na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti everolimu bola uskutočnená u pacientov s TSC a s renálnym angiomyolipómom. Ako vstupné kritérium bola požadovaná prítomnosť aspoň jedného angiomyolipómu v priemere ≥ 3 cm s použitím CT/MRI (na základe lokálneho rádiologického zhodnotenia).

Primárny koncový ukazovateľ pre zhodnotenie účinnosti bola miera odpovede angiomyolipómu na základe nezávislého centrálného rádiologického posúdenia. Analýza bola stratifikovaná podľa použitia antiepileptík indukujúcich enzým pri randomizácii (áno/nie).

Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli čas do progresie angiomyolipómu a miera odpovede kožných lézií.

Celkovo bolo randomizovaných 118 pacientov, 79 na everolimus 10 mg denne a 39 na placebo. Medián veku bol 31 rokov (rozmedzie: 18 až 61 rokov; 46,6 % malo pri náboře < 30 rokov), 33,9 % boli muži a 89,0 % bolo kaukazskej rasy. Spomedzi všetkých zahrnutých pacientov malo 83,1 % angiomyolipómy ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % malo bilaterálne angiomyolipómy a 39,0 % predtým podstúpilo renálnu embolizáciu/nefrektómiu; 96,6 % malo pri vstupe kožné lézie a 44,1 % malo SEGA (aspoň jeden SEGA ≥ 1 cm v priemere).

Výsledky preukázali, že primárny cieľ spojený s najlepšou celkovou odpoveďou angiomyolipómu bol dosiahnutý pri miere najlepšej odpovedi 41,8 % (95 % IS: 30,8; 53,4) v ramene s everolimom v porovnaní s 0 % (95 % IS: 0,0; 9,0) v ramene s placebom ($p < 0,0001$) (Tabuľka 10).

Pacientom počiatočne liečeným placebom bolo v čase progresie angiomyolipómu umožnené prestúpiť na everolimus po zistení, že liečba everolimom je účinnejšia ako placebo. V čase finálnej analýzy (4 roky po randomizácii posledného pacienta), bol medián trvania expozície everolimu 204,1 týždňov (rozsah 2 až 278). Miera najlepšej odpovede angiomyolipómu sa zvýšila na 58,0 % (95 % IS: 48,3; 67,3), s mierou stabilizácie ochorenia 30,4 % (Tabuľka 10).

U pacientov liečených everolimom bol počas štúdie hlásený len jeden prípad renálnej embólie a ani jeden prípad nefrektómie spojené s angiomyolipómom.

Tabuľka 10 EXIST-2 – Odpoveď angiomyolipómu

	Primárna analýza ³			Finálna analýza ⁴
	Everolimus n=79	Placebo n=39	p- hodnota	Everolimus n=112
Primárna analýza				
Miera odpovede angiomyolipómu^{1,2} - %	41,8	0	$< 0,0001$	58,0
95 % CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Najlepšia celková odpoveď angiomyolipómu- %				

Odpoveď	41,8	0	58,0
Stabilizácia ochorenia	40,5	79,5	30,4
Progresia	1,3	5,1	0,9
Nehodnotiteľné	16,5	15,4	10,7

¹ Podľa nezávislého centrálného rádiologického hodnotenia

² Odpoveď angiomyolipómu bola potvrdená opakovaným snímaním. Odpoveď bola definovaná ako: ≥ 50 % redukcia súhrnného objemu angiomyolipómu v porovnaní s východiskovou hodnotou plus neprítomnosť nového angiomyolipómu $\geq 1,0$ cm v priemere plus nezväčšenie objemu obličiek > 20 % v porovnaní s najnižšou hodnotou, plus neprítomnosť krvácania stupňa ≥ 2 spojeného s angiomyolipómom.

³ Primárna analýza pre fázu dvojitého zaslepenia

⁴ Finálna analýza zahŕňa pacientov, ktorí prestúpili zo skupiny s placebom; medián trvania expozície na everolimus bol 204,1 týždňov.

Pretrvávajúci liečebný účinok miery odpovede angiomyolipómu bol pozorovaný vo všetkých vyhodnotených podskupinách (napr. použitie antiepileptík indukujúcich enzým vs. nepoužitie antiepileptík indukujúcich enzým, pohlavie, vek a rasa) v primárnej analýze účinnosti.

Vo finálnej analýze sa redukcia objemu angiomyolipómu zvýšila pri dlhodobej liečbe everolimom. V 12., 96. a 192. týždni, zmenšenie objemu ≥ 30 % bolo pozorované u 75,0 %, 80,6 % a 85,2 % liečených pacientov, v uvedenom poradí. Podobne, v rovnakých časových úsekoch, bolo ≥ 50 % zmenšenie objemu pozorované u 44,2 %, 63,3 % a 68,9 % liečených pacientov, v uvedenom poradí.

Medián času do progresie angiomyolipómu bol 11,4 mesiaca v ramene s placebom, v ramene s everolimom nebol dosiahnutý (HR 0,08; 95 % IS: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Progresia sa pozorovala u 3,8 % pacientov v ramene s everolimom v porovnaní s 20,5 % pacientov v ramene s placebom. V 6. mesiaci bol odhadovaný pomer bez progresie 98,4 % v ramene s everolimom a 83,4 % v ramene s placebom. Vo finálnej analýze medián času do progresie angiomyolipómu nebol dosiahnutý. Progresia angiomyolipómu sa pozorovala u 14,3 % pacientov. V 24. mesiaci bol odhadovaný pomer bez progresie angiomyolipómu 91,6 % a v 48. mesiaci 83,1 %.

V primárnej analýze, pozorovaná miera odpovede kožných lézií bola 26,0 % (95 % IS: 16,6; 37,2) v ramene s everolimom a 0 % (95 % IS: 0,0; 9,5) v ramene s placebom ($p = 0,0002$). Vo finálnej analýze, miera odpovede kožných lézií sa zvýšila na 68,2 % (95 % IS: 58,5; 76,9), u jedného pacienta bola hlásená potvrdená úplná klinická odpoveď kožných lézií a u žiadneho pacienta sa nezaznamenala pri najlepšej odpovedi progredujúca choroba.

V predbežnej analýze pacientov s TSC s angiomyolipómom ktorí mali zároveň SEGA, bola miera odpovede SEGA (počet pacientov s ≥ 50 % poklesom oproti vstupu v objeme cieľových lézií bez prítomnosti progresie) 10,3 % v ramene s everolimom v primárnej analýze (verzus žiadna odpoveď hlásená u 13 pacientov randomizovaných placebom so SEGA léziami pri vstupe) a zvýšenie na 48 % vo finálnej analýze.

Post-hoc podskupinová analýza štúdie EXIST-2 (CRAD001M2302), realizovaná v čase primárnej analýzy, preukázala, že miera odpovede angiomyolipómu bola znížená pod hraničnou hodnotou 5 ng/ml (Tabuľka 11).

Tabuľka 11 EXIST-2 – Miera odpovede angiomyolipómu podľa triedy časového priemeru C_{min} , v primárnej analýze

Trieda časového priemeru C_{min}	Počet pacientov	Miera odpovede	95% interval spoľahlivosti
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675

Difference ¹	-0,224	-0,475; 0,027
¹ Rozdiel je “≤5 ng/ml” mínus “>5 ng/ml”		

SEGA súvisiaci s TSC*Štúdia fázy III u pacientov so SEGA*

EXIST-1 (Štúdia CRAD001M2301), randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III everolimu v porovnaní s placebom bola vykonaná u pacientov so SEGA bez ohľadu na vek. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1, dostávajúci buď liek everolimus alebo placebo. Pre zápis bola potrebná prítomnosť aspoň jednej lézie s $\geq 1,0$ cm v najdlhšom priemere použitím MRI (na základe lokálneho rádiologického vyšetrenia). Okrem toho boli pre zápis potrebné viacnásobné rádiologické dôkazy o raste SEGA, prítomnosť novej SEGA lézie $\geq 1,0$ cm v najdlhšom priemere alebo nový, či zhoršujúci sa hydrocefalus.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede SEGA na základe nezávislého rádiologického skúmania. Analýza bola stratifikovaná použitím enzým-indukujúcich antiepileptík pri randomizácii (áno/nie).

Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele v hierarchickom poradí skúšok, zahŕňali absolútnu zmenu frekvencie celkových prípadov záchvatov za 24 hodín, EEG od začiatku do 24. týždňa, čas do progresie ochorenia SEGA a mieru odpovede kožných lézií.

Celkovo bolo randomizovaných 117 pacientov, 78 s everolimom a 39 s placebom. Dve liečebné skupiny boli všeobecne dobre vyvážené s ohľadom na demografické a základné charakteristiky ochorenia a históriu predchádzajúcich terapií proti SEGA. Z celkovej populácie bolo 57,3 % mužského pohlavia a 93,2 % bolo kaukazskej rasy. Vekový medián pre celkovú populáciu bol 9,5 roka (rozmedzie v ramene s everolimom 1,0 až 23,9 a v ramene s placebom 0,8 až 26,6); 69,2 % zaradených pacientov malo od 3 do < 18 rokov a 17,1 % zaradených malo < 3 roky.

Zo zaregistrovaných pacientov malo 79,5 % SEGA bilaterálne, 42,7 % malo ≥ 2 cieľových SEGA lézií, 25,6 % malo nižší vzrast, u 9,4% bola preukázaná hlboká parenchýmová invázia, 6,8 % malo rádiografický dôkaz hydrocefalu a 6,8 % predtým podstúpilo chirurgický zákrok súvisiaci so SEGA. 94,0 % malo na začiatku kožné lézie a 37,6 % malo cieľové angiomyolipómové lézie obličiek (aspoň jeden angiomyolipóm ≥ 1 cm v najdlhšom priemere).

Medián trvania liečby zaslepenej štúdie bol 9,6 mesiaca (rozmedzie 5,5 až 18,1) u pacientov liečených liekom everolimus a 8,3 mesiaca (rozmedzie 3,2 až 18,3) u tých, ktorí dostávali placebo.

Výsledky preukázali, že everolimus bol účinnejší ako placebo v primárnom koncovom ukazovateli celkovej najlepšej SEGA odpovede ($p < 0,0001$). Pomer odpovedí bol 34,6 % (95 % IS: 24,2; 46,2) pre skupinu s everolimom v porovnaní s 0 % (95 % IS: 0,0; 9,0) pre skupinu s placebom (Tabuľka 12). Okrem toho, u všetkých 8 pacientov v skupine s everolimom, ktorí mali na začiatku rádiografický dôkaz hydrocefalu, došlo ku zmenšeniu komorového objemu.

Pacientom počiatočne liečeným placebom bolo v čase progresie SEGA za potvrdenia, že liečba everolimom je účinnejšia ako placebo, umožnené prestúpiť na everolimus. Všetci pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku everolimu, boli sledovaní až do ukončenia podávania lieku alebo ukončenia štúdie. V čase finálnej analýzy bol medián trvania expozície u týchto pacientov 204,9 týždňov (rozsah: 8,1 až 253,7). Miera najlepšej celkovej odpovede SEGA vzrástla vo finálnej analýze na 57,7 % (95 % IS: 47,9; 67,0).

Žiaden pacient nepotreboval počas celeho priebehu štúdie kvôli SEGA chirurgický zákrok.

Tabuľka 12 EXIST-1 – Odpoveď SEGA

	Primárna analýza ³			Finálna analýza ⁴
	Everolimus N=78	Placebo N=39	p-hodnota	Everolimus N=111
Miera odpovede SEGA 1,2 – %	34,6	0	<0,0001	57,7
95 % IS	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Best overall SEGA response - (%)				
Odpoveď	34,6	0		57,7
Stabilizácia ochorenia	62,8	92,3		39,6
Progresia	0	7,7		0
Not evaluable	2,6	0		2,7
¹ Podľa nezávislého centrálného rádiologického hodnotenia				
² Odpoveď SEGA bola potvrdená opakovaným snímaním. Odpoveď bola definovaná ako: ≥ 50 % redukcia súhrnného objemu SEGA v porovnaní s východiskovou hodnotou a navyše nejednoznačné zhoršenie necieľových SEGA lézií, plus absencia nového SEGA $\geq 1,0$ cm v najdlhšom priemere, plus žiadny nový alebo zhoršujúci sa hydrocefalus				
³ Primárna analýza pre fázu dvojitého zaslepenia				
⁴ Finálna analýza zahŕňa pacientov, ktorí prestúpili zo skupiny s placebom; medián trvania expozície na everolimus bol 204,9 týždňov				

V primárnej analýze boli konzistentné liečebné účinky pozorované vo všetkých hodnotených podskupinách (t.j. použitie antiepileptík indukujúcich enzým oproti nepoužitiu antiepileptík indukujúcich enzým, pohlavie a vek).

Počas prvých 12 týždňov liečby everolimom vo fáze dvojitého zaslepenia bola redukcia objemu SEGA evidentná: 29,7 % (22/74) pacientov malo ≥ 50 % redukciiu objemu a 73,0 % (54/74) malo ≥ 30 % zníženie objemu. Trvalé zníženie bolo evidentné v 24. týždni, 41,9 % (31/74) pacientov malo ≥ 50 % redukciiu a 78,4 % (58/74) pacientov malo ≥ 30 % zníženie objemu SEGA.

V populácii liečenej everolimom v štúdií (N=111), vrátane pacientov, ktorí prestúpili z placebovej skupiny, sa odpoveď tumoru pri liečbe everolimom pozorovala už v 12. týždni a pretrvala aj v ďalších časových intervaloch. Podiel pacientov, ktorí dosiahli minimálne 50 % redukciiu objemu SEGA bol 45,9 % (45/98) v 96. týždni a 62,1 % (41/66) v 192. týždni po začatí liečby everolimom. Podobne tak podiel pacientov, ktorí dosiahli minimálne 30 % redukciiu objemu SEGA bol 71,4 % (70/98) v 96. týždni a 77,3 % (51/66) v 192. týždni po začatí liečby everolimom.

Analýza prvého kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa, zmeny frekvencie záchvatov, nič nedokázala, a tak aj napriek skutočnosti, že sa v dvoch nasledujúcich koncových ukazovateľoch (čas do progresie SEGA a miera odpovedí kožných lézií) pozorovali pozitívne výsledky, nemôžu byť oficiálne vyhlásené za štatisticky významné.

Medián času do progresie SEGA na základe centrálného rádiologického posudku sa nedosiahol v žiadnej liečebnej skupine. Progresie sa pozorovali len v skupine s placebom (15,4 %; $p=0,0002$). Odhadovaný výskyt bez progresie bol po 6 mesiacoch v skupine s everolimom 100 % a v skupine s placebom 85,7 %. Dlhodobé sledovanie pacientov randomizovaných na everolimus a pacientov randomizovaných na placebo, ktorí následne prestúpili na everolimus, preukázalo pretrvávajúce odpovede.

V čase primárnej analýzy everolimus preukázal klinicky významné zlepšenia v odpovedi kožných lézií ($p=0,0004$), s mierou odpovede v skupine s everolimom 41,7 % (95 % IS: 30,2; 53,9) a v skupine s placebom 10,5% (95 % IS: 2,9; 24,8). V čase finálnej analýzy sa miera odpovede kožných lézií zvýšila na 58,1 % (95 % IS: 48,1; 67,7).

Štúdia fázy II u pacientov so SEGA

Na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti everolimu u pacientov so SEGA bola realizovaná prospektívna, otvorená, jednoramenná štúdia fázy II (štúdia CRAD001C2485). Pre vstup do štúdie boli potrebné rádiologické dôkazy o pokračujúcom raste SEGA.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena objemu SEGA počas základnej 6-mesačnej fázy liečby, hodnotená prostredníctvom nezávislého centrálného rádiologického posudku. Po základnej fáze liečby sa pacienti mohli zaradiť do predlžujúcej fázy, v ktorej sa objem SEGA vyhodnocoval každých 6 mesiacov.

Celkovo sa everolimom liečilo 28 pacientov, medián veku bol 11 rokov (rozmedzie od 3 do 34), 61 % mužského pohlavia, 86 % kaukazskej rasy. Trinásť pacientov (46 %) malo sekundárny menší SEGA, vrátane 12 v kontralaterálnej komore.

Primárny objem SEGA bol v šiestom mesiaci znížený v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p < 0,001$ [pozri Tabuľku 13]). U žiadneho z pacientov sa nevyskytla nová lézia, zhoršenie hydrocefalu alebo zvýšenie intrakraniálneho tlaku a žiaden nepotreboval chirurgickú resekciu alebo inú liečbu SEGA.ft

Tabuľka 13 Zmena v primárnom objeme SEGA v priebehu času

Objem SEGA (cm ³)	Nezávislý centrálny posudok						
	Vstup n=28	6. mesiac n=27	12. mesiac n=26	24. mesiac n=24	36. mesiac n=23	48. mesiac n=24	60. mesiac n=23
Primárny objem nádoru							
Priemer	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(štandardná odchýlka)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Medián	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Rozpätie	0,49 – 14, 23	0,31 – 7,9 8	0,29 – 8,1 8	0,20 – 4,6 3	0,22 – 6,5 2	0,18 – 4,1 9	0,21 – 4,3 9
Pokles oproti vstupu							
Priemer		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(štandardná odchýlka)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Medián		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Rozpätie		0,06 – 6,2 5	0,02 – 6,0 5	-0,55 – 9,6 0	0,15 – 7,7 1	0,00 – 10, 96	-0,74 – 9,8 4
Percentuálny pokles oproti vstupu, 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)
Žiadna zmena		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Nárast		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robustnosť a konzistenciu primárnej analýzy podporili aj:

- zmena objemu primárneho SEGA podľa hodnotení lokálneho výskumníka ($p < 0,001$), podľa ktorých 75,0 % pacientov zaznamenalo pokles o ≥ 30 % a 39,3 % pacientov o ≥ 50 %
- zmena v objeme všetkých SEGA podľa hodnotení nezávislého centrálného posudku ($p < 0,001$) alebo podľa hodnotení lokálneho výskumníka ($p < 0,001$).

Jeden z pacientov splnil vopred stanovené kritérium úspešnosti liečby (> 75 % pokles objemu SEGA) a skúšaná liečba sa mu dočasne vysadila, avšak pri ďalšom hodnotení po 4,5 mesiacoch bol evidentný opätovný rast SEGA a liečba sa opäť obnovila.

Dlhodobé sledovanie až do mediánu trvania 67,8 mesiacov (rozmedzie: 4,7 až 83,2) preukázalo trvalú účinnosť.

Iné štúdie

Stomatitída je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených everolimom (pozri časti 4.4 a 4.8). Po uvedení lieku na trh sa v štúdiu s jedným ramenom u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka (N = 92) ako topická liečba použil orálny roztok dexametazónu 0,5 mg/5 ml neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny (4-krát denne počas prvých 8 týždňov liečby), ktorý sa pacientkám podával na začiatku liečby Everolimom Teva (10 mg/deň) a exemestánom (25 mg/deň) na zníženie incidencie a závažnosti stomatitídy. Incidencia stomatitídy stupňa ≥ 2 po 8 týždňoch bola 2,4 % (n = 2/85 vyhodnotiteľných pacientok), čo bolo menej ako historicky hlásené hodnoty. Incidencia stomatitídy stupňa 1 bola 18,8 % (n = 16/85) a neboli hlásené prípady stomatitídy stupňa 3 alebo 4. Celkový profil bezpečnosti v tejto štúdiu sa zhodoval s tým, ktorý sa stanovil pre everolimus pri liečbe onkologických chorôb a TSC, s výnimkou mierne zvýšeného výskytu orálnej kandidózy, ktorá sa zaznamenala u 2,2 % (n = 2/92) pacientok.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom (RefMP) vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s neuroendokrinnými nádormi pankreatického pôvodu, pľúc a týmusu a s karcinómom obličky (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre angiomyolipóm (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi sa maximálne koncentrácie everolimu ($C_{\max}$) dosiahnu v priemere do 1 hodiny po podaní 5 a 10 mg dennej dávky everolimu nalačno alebo s ľahkým jedlom bez obsahu tuku. $C_{\max}$ je úmerná dávke v rozmedzí od 5 do 10 mg. Everolimus je substrátom a stredne silným inhibítorom PgP.

Vplyv jedla

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

U zdravých jedincov jedlo s vysokým obsahom tuku znížilo systémovú expozíciu dosiahnutú po podaní 10 mg everolimu (stanovenú na základe AUC) o 22 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu $C_{\max}$ o 54 %. Jedlo s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 32 % a $C_{\max}$ o 42 %. Jedlo však nemalo žiadny zjavný vplyv na profil časového priebehu koncentrácie v postabsorpcnej fáze.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

U zdravých osôb jedlá s vysokým obsahom tuku znížovali systémovú expozíciu tabletám everolimu 10 mg (stanovené ako AUC) o 22 % a maximálnu koncentráciu $C_{\max}$ v krvi o 54 %. Jedlá s nízkym obsahom tuku znížovali AUC o 32 % a $C_{\max}$ o 42 %.

U zdravých osôb, ktoré užili jednorazovú dávku 9 mg (3 x 3 mg) dispergovateľných tabliet everolimu vo forme suspenzie, jedlá s vysokým obsahom tuku znížili AUC o 11,7 % a maximálnu koncentráciu $C_{\max}$ v krvi o 59,8 %. Jedlá s nízkym obsahom tuku znížili AUC o 29,5 % a $C_{\max}$ o 50,2 %.

Jedlo však zjavne nemalo účinkov na časový profil koncentrácie v postabsorpčnej fáze 24 hodín po podaní ktorejkoľvek liekovej formy.

Distribúcia

Pomer everolimu v krvi a v plazme, ktorý je závislý od koncentrácie v rozmedzí od 5 do 5 000 ng/ml, je 17 % k 73 %. U pacientov s onkologickým ochorením, ktorým sa podáva everolimus v dávke 10 mg/deň, približne 20 % koncentrácie everolimu v celkovej krvi pripadá na plazmu. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 74 % u zdravých jedincov aj u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi bola hodnota zdánlivého V_d (distribučného objemu) 191 l v centrálnom kompartmente a 517 l v periférnom kompartmente.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Predklinické štúdie na potkanoch naznačili:

- rýchle vychytávanie everolimu v mozgu s následným pomalým efluxom
- rádioaktívne značené metabolity [3H]everolimu vo významnej miere neprekračujú hematoencefalickú bariéru
- na dávke závislú penetráciu everolimu do mozgu, čo je v súlade s hypotézou o saturácii efluxnej pumpy prítomnej v endotelových bunkách mozgových kapilár
- súbežné podávanie PgP inhibítora, cyklosporínu, zvyšuje expozíciu everolimu v mozgovej kôre, čo je v súlade s inhibíciou PgP v hematoencefalickej membráne.

K dispozícii nie sú klinické údaje o distribúcii everolimu v ľudskom mozgu. Predklinické štúdie na potkanoch preukázali distribúciu do mozgu po intravenóznom aj perorálnom podaní.

Biotransformácia

Everolimus je substrátom CYP3A4 a PgP. Po perorálnom podaní je everolimus hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej krvi. V ľudskej krvi bolo zistených šesť hlavných metabolitov everolimu, ktoré zahŕňali tri monohydroxylované metabolity, dva produkty s otvoreným kruhom vzniknuté hydrolyzou a fosfatidylcholínový konjugát everolimu. Tieto metabolity boli identifikované aj u živočných druhov v štúdiách toxicity a vykazovali približne 100-násobne nižší účinok ako samotný everolimus. Preto sa predpokladá, že everolimus sa z veľkej časti podieľa na celkovom farmakologickom účinku.

Eliminácia

U pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi bol priemerný perorálny klírens (CL/F) everolimu po podaní 10 mg dennej dávky 24,5 l/h. Priemerný eliminačný polčas everolimu je približne 30 hodín.

U pacientov s onkologickým ochorením sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie zamerané na elimináciu; k dispozícii sú však údaje zo štúdií u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu. Po podaní jednorazovej dávky izotopom značeného everolimu v kombinácii s cyklosporínom sa 80 % izotopom značenej látky zistilo v stolici, zatiaľ čo 5 % sa vylúčilo močom. Východisková zlúčenina sa nezistila v moči ani v stolici.

Farmakokinetika v rovnovážnom stave

Po podaní everolimu pacientom s pokročilými solídnyimi nádormi bola hodnota $AUC_{0-\tau}$ v rovnovážnom stave úmerná dávke v rozmedzí dávok od 5 do 10 mg denne. Rovnovážny stav sa dosiahol do dvoch týždňov. C_{max} je úmerná dávke v rozmedzí od 5 do 10 mg. t_{max} sa dosahuje v priebehu 1 až 2 hodín po podaní dávky. V rovnovážnom stave sa zistila významná korelácia medzi hodnotou $AUC_{0-\tau}$ a minimálnou (*trough*) koncentráciou pred podaním dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetika everolimu sa hodnotili v dvoch štúdiách s perorálnym podaním jednorazovej dávky everolimu vo forme tabliet, jedna u 8 a druhá u 34 dospelých jedincov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

V prvej štúdií bola priemerná hodnota AUC everolimu u 8 jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) dvojnásobne vyššia ako u 8 jedincov s normálnou funkciou pečene.

V druhej štúdií u 34 jedincov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami sa u jedincov s miernou (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), so stredne závažnou (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a so závažnou (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene zistilo 1,6-násobné, 3,3-násobné a 3,6-násobné zvýšenie expozície (t. j. AUC_{0-inf}) v uvedenom poradí.

Simulácie farmakokinetiky po opakovanom podávaní podporujú odporúčania na dávkovanie u jedincov s poruchou funkcie pečene založené na stupni závažnosti poruchy funkcie pečene stanovenej podľa Childovej-Pughovej klasifikácie.

Na základe výsledkov týchto dvoch štúdií sa u pacientov s poruchou funkcie pečene odporúča úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze 170 pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi sa nezistil významný vplyv klírensu kreatinínu (25 – 178 ml/min) na CL/F everolimu.

Porucha funkcie obličiek po transplantácii (klírens kreatinínu v rozmedzí 11 – 107 ml/min) neovplyvnila farmakokinetiku everolimu u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

Pediatrická populácia

U pacientov so SEGA bola C_{min} everolimu približne úmerná dávke v dávkovom rozmedzí od 1,35 mg/m² do 14,4 mg/m².

U pacientov so SEGA boli geometrické priemerné hodnoty C_{min} normalizované do dávky mg/m², u pacientov < 10 rokov veku nižšie o 54 % a u pacientov vo veku 10 – 18 rokov nižšie o 40 % ako u dospelých (> 18 rokov veku), čo naznačuje, že klírens everolimu bol vyšší u mladších pacientov. Obmedzené údaje u pacientov vo veku < 3 roky (n=13) naznačujú, že klírens normalizovaný na plochu povrchu tela (BSA) je približne dvojnásobný u pacientov s nízkou BSA (pri hodnote BSA 0,556 m²) v porovnaní s dospelými. Predpokladá sa preto, že rovnovážny stav sa môže dosiahnuť u pacientov vo veku < 3 roky skôr (odporúčania k dávkovaniu, pozri časť 4.2).

Farmakokinetika everolimu nebola skúmaná u pacientov mladších ako 1 rok. Bolo však pozorované, že aktivita CYP3A4 je po pôrode znížená a zvyšuje sa v priebehu prvých rokov života, čo môže mať vplyv na klírens u pacientov tejto populácie.

Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca 111 pacientov so SEGA vo veku od 1,0 do 27,4 rokov (vrátane 18 pacientov vo veku od 1 do menej ako 3 rokov s BSA 0,42 m² až 0,74 m²) preukázala, že klírens upravený podľa BSA je u mladších pacientov vo všeobecnosti vyšší.

Populačné farmakokinetické modelové simulácie preukázali, že u pacientov mladších ako 3 roky je počiatočná dávka 7 mg/m² nevyhnutná pre udržanie C_{min} v rozmedzí 5 až 15 ng/ml.

Preto sa u pacientov vo veku od 1 do menej ako 3 rokov so SEGA odporúča vyššia počiatočná dávka 7 mg/m² (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

V populačnom farmakokinetickom hodnotení vykonanom u pacientov s onkologickým ochorením sa nezistil po perorálnom podaní významný vplyv veku (27 – 85 rokov) na klírens everolimu.

Etnická príslušnosť

Klírens po perorálnom podaní (CL/F) je podobný u onkologických pacientov japonského a beloškého pôvodu, ktorí majú podobnú funkciu pečene. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je CL/F v priemere o 20 % vyšší u pacientov černošského pôvodu, ktorí podstúpili transplantáciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil everolimu sa hodnotil u myší, potkanov, miniprasiatok, opíc a králikov. Hlavné cieľové orgány boli samčie a samičie reprodukčné orgány (degenerácia semenníkových tubulov, znížený obsah spermií v nadsemenníkoch a atrofia maternice) u niekoľkých živočíšnych druhov; pľúca (zvýšený počet makrofágov v alveolách) u potkanov a myší; pankreas (degranulácia exokrinných buniek u opíc a vakuolizácia exokrinných buniek u miniprasiatok a degenerácia ostrovčekových buniek pankreasu u opíc) a oči (zákal prednej oblasti šošovky) iba u potkanov. Mierne zmeny na obličkách sa pozorovali u potkanov (exacerbácia hromadenia od veku závisiaceho lipofuscínu v epitelových bunkách obličkových tubulov, zvýšený výskyt hydronefrózy) a myší (zhoršenie už existujúcich lézií). U opíc alebo miniprasiatok sa nepreukázali žiadne toxické účinky na obličky.

Zdalo sa, že everolimus spontánne zhoršoval primárne ochorenia (chronickú myokarditídu u potkanov, infekciu plazmy a srdca spôsobenú vírusom *Coxsackie* u opíc, infekciu gastrointestinálneho traktu spôsobenú kokcidiám u miniprasiatok, kožné lézie u myší a opíc). Tieto nálezy sa zvyčajne zaznamenali pri systémových expozíciách, ktoré boli v rozmedzí terapeutických expozícií alebo ich prevyšovali, okrem nálezov u potkanov, ktoré sa vyskytovali pri expozícii nižšej ako je terapeutická expozícia v dôsledku vyššej distribúcie liečiva do tkanív.

Karcinóm prsníka/Neuroendokrinné nádory/Karcinóm obličkových buniek

V štúdií samčej fertility na potkanoch sa morfológické zmeny semenníkov pozorovali pri dávke 0,5 mg/kg a vyššej a znížená motilita spermií, znížený počet spermií a znížené hladiny testosterónu v plazme sa pozorovali pri dávke 5 mg/kg a spôsobili zníženie samčej fertility. Nezískali sa dôkazy o reverzibilitate.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

V štúdií samčej fertility na potkanoch bola morfológia semenníkov ovplyvnená pri 0,5 mg/kg a viac; pohyblivosť spermií, počet hlavičiek spermií a hladiny testosterónu v plazme boli znížené pri 5 mg/kg, čo je v rozmedzí terapeutickú expozície a čo spôsobilo zníženie samčej fertility. Preukázala sa reverzibilita.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na samičiu fertilitu. U potkaních samíc však perorálne podávanie dávok everolimu $\geq 0,1$ mg/kg (približne 4 % hodnoty AUC_{0-24h} dosiahnutej u pacientov liečených 10 mg dennou dávkou) viedlo k nárastu predimplantačných strát.

Everolimus prechádzal placentou a bol toxický pre plod. U potkanov spôsobil everolimus embryotoxicitu a fetotoxicitu pri systémovej expozícii nižšej ako je terapeutická expozícia. Prejavilo sa to ako mortalita a znížená telesná hmotnosť plodu. Výskyt zmien a malformácií skeletu (napr. rázštep hrudnej kosti) bol zvýšený pri podávaní 0,3 a 0,9 mg/kg. U králikov sa embryotoxicita prejavila vo forme zvýšeného výskytu neskoréj resorpcie.

Renálny angiomyolipóm/SEGA

V štúdiách toxicity u juvenilných potkanov zahŕňala systémová toxicita znížený prírastok hmotnosti tela, konzumáciu potravy a oneskorené dosiahnutie niektorých vývojových medzníkov s úplným alebo čiastočným zotavením po ukončení dávkovania. Okrem možnej výnimky nálezov na šošovke špecifickej pre potkany (kde sa mláďatá ukazovali byť náchylnejšie) sa javí, že medzi juvenilnými zvieratami a dospelými zvieratami nie je významný rozdiel v citlivosti na nežiaduce reakcie pri everolime. Štúdie toxicity u juvenilných opíc nepreukázali žiadnu podstatnú toxicitu.

Štúdie genotoxicity skúmajúce relevantné koncové ukazovatele toxicity nepreukázali klastogénne ani mutagénne účinky. Pri podávaní everolimu po dobu 2 rokov sa nepreukázal žiadny onkogénny potenciál u myší a potkanov ani pri najvyšších dávkach, ktoré zodpovedali 3,9-násobku (myši) a 0,2-násobku (potkany) odhadovanej klinickej expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

butylhydroxytoluén (E 321)
hypromelóza
laktóza, monohydrát
laktóza
krospovidón
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

7,5 mg

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

2,5 mg/5 mg/10 mg

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z OPA/ALU/PVC - hliníka obsahujúce 10, 30, 30 x 1, 50 x 1, 60 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Everolimus Teva 2,5 mg: 44/0004/26-S
Everolimus Teva 5 mg: 44/0168/17-S
Everolimus Teva 7,5 mg: 44/0169/17-S
Everolimus Teva 10 mg: 44/0170/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026