

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еверолимус Майлан 5 mg таблетки
Everolimus Mylan 5 mg tablets

Еверолимус Майлан 10 mg таблетки
Everolimus Mylan 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рее. №	20180250151
Разрешение №	66375-10, 21-08-2024
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еверолимус Майлан 5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 5 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 147,9 mg лактоза.

Еверолимус Майлан 10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 295,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Еверолимус Майлан 5 mg таблетки
Бели до почти бели, овални, двойно изпъкнали таблетки (приблизително 13 x 6 mm), с гравирани надпис "E9VS 5" от едната страна.

Еверолимус Майлан 10 mg таблетки
Бели до почти бели, овални, двойно изпъкнали таблетки (приблизително 16 x 8 mm), с гравирани надпис "E9VS 10" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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



Бъбречноклетъчен карцином

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

За различните схеми на прилагане Еверолимус Майлан се предлага като таблетки от 5 mg и 10 mg.

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

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

Коригиране на дозата поради нежелани реакции

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

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

Таблица 1 Препоръки за коригиране на дозата на Еверолимус Майлан

Нежелана реакция	Тежест ¹	Коригиране на дозата на Еверолимус Майлан
Неинфекциозен пневмонит	Степен 2	Да се обмисли прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. Спиране на лечението при липса на оздравяване в рамките на 4 седмици.
	Степен 3	Прекъсване на лечението до подобрене на симптомите до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. При възникване на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Стоматит	Степен 2	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.



Нежелана реакция	Тежест ¹	Коригиране на дозата на Еверолимус Майлан
Друга нехематологична токсичност (без метаболитни нарушения)	Степен 2	Ако токсичността се понася добре, не е необходимо коригиране на дозата. Ако токсичността започне да не се понася добре, лечението временно се прекъсва до възстановяване до Степен ≤1. Подновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤1. Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤1. Да се обмисли подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. При повторна поява на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Метаболитни нарушения (напр. хипергликемия, дислипидемия)	Степен 2	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението. Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Тромбоцитопения	Степен 2 (<75, ≥50x10 ⁹ /l)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Подновяване на лечението в същата доза.
	Степен 3 & 4 (<50x10 ⁹ /l)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
Неутропения	Степен 2 (≥1x10 ⁹ /l)	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3 (<1, ≥0,5x10 ⁹ /l)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Подновяване на лечението в същата доза.
	Степен 4 (<0,5x10 ⁹ /l)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
Фебрилна неутропения	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤2 (≥1,25x10 ⁹ /l) и липса на фебрилитет. Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
¹ Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (NCI)		

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥65 години)

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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



препоръчителната доза е 5 mg дневно.

- Тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) – употребата на Еверолимус Майлан се препоръчва, само ако очакваната полза превишава риска. В тези случаи дозата от 2,5 mg дневно не трябва да се превишава.

Дозата трябва да се коригира, ако чернодробният статус на пациента (по Child-Pugh) се промени в хода на лечението (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неинфекциозен пневмонит

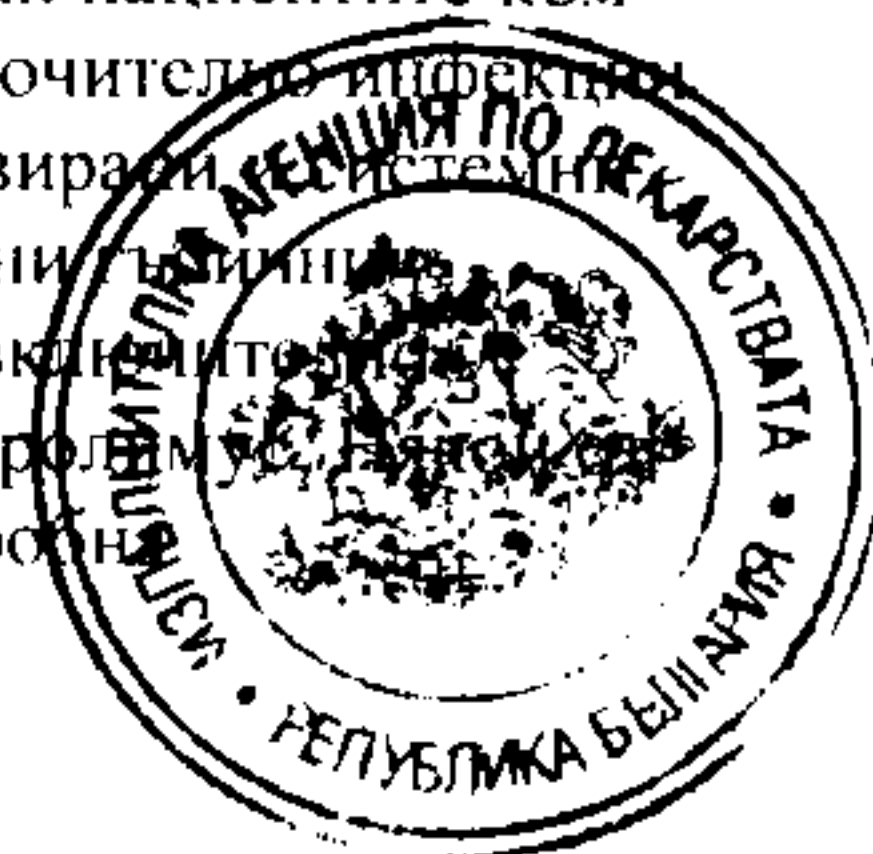
Неинфекциозният пневмонит е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) се съобщава често при пациенти, приемащи Еверолимус Майлан (вж. точка 4.8). Някои от случаите са били тежки, а в редки случаи е бил наблюдаван и фатален изход. Диагнозата неинфекциозен пневмонит трябва да се има предвид при пациенти с неспецифични признаци и симптоми от страна на дихателната система, като хипоксия, плеврален излив, кашлица или диспнея, при които посредством подходящи изследвания са били изключени други инфекциозни, неопластични или немедицински причини. При диференциалната диагноза на неинфекциозен пневмонит трябва да бъдат изключени някои опортюнистични инфекции, като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) (вж. „Инфекции“ по-долу). Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на нови или влошаване на симптомите от страна на дихателната система.

Пациентите, които развият рентгенологични промени, предполагащи наличие на неинфекциозен пневмонит и имат малко или нямат симптоми, могат да продължат лечението с Еверолимус Майлан без коригиране на дозата. Ако симптомите са умерено изразени (Степен 2) или са тежки (Степен 3), може да се наложи употребата на кортикостероиди до обратно клинично развитие на симптомите.

При пациентите, при които е необходима употребата на кортикостероиди за лечение на неинфекциозен пневмонит, може да се обмисли провеждането на профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).

Инфекции

Еверолимус притежава имunosупресивни свойства и може да предразположи пациентите към развитие на бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, включително системни с опортюнистични патогени (вж. точка 4.8). Има описани случаи на локализиращи и системни инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза, кандидоза или PJP/PCP и вирусни инфекции, включително реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, при пациенти, приемащи еверолимус. Някои от инфекциите са били тежки (напр. водещи до сепсис, дихателна или чернодробна).



недостатъчност), а понякога фатални.

Лекарите и пациентите трябва да бъдат запознати с повишения риск от развитие на инфекции при лечение с Еверолимус Майлан. Предшестващите инфекции трябва да бъдат лекувани по подходящ начин и напълно ликвидирани преди започване на терапия с Еверолимус Майлан. По време на приема на Еверолимус Майлан е необходима бдителност за появата на симптоми и признаци на инфекция, а ако се диагностицира такава, бързо да се назначи подходящо лечение и да се обмисли необходимостта от прекъсване или спиране на терапията с Еверолимус Майлан.

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

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

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, проявяващи се със симптоми на анафилаксия, диспнея, зачервяване, болки в гърдите или ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателни нарушения), и не само, са били наблюдавани при лечение с еверолимус (вж. точка 4.3).

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

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

Стоматит

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

Бъбречна недостатъчност

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



Лабораторни изследвания и мониторинг

Бъбречна функция

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

Кръвна захар

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

Липиди в кръвта

Съобщава се за дислипидемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия). Препоръчва се проследяване на нивата на холестерола и триглицеридите в кръвта преди започване на лечение с Еверолимус Майлан и периодично след това, препоръчва се също така прилагане на съответната подходяща лекарствена терапия.

Хематологични показатели

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

Функционални карциноидни тумори

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

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства Р-гликопротеин (РgР). Ако едновременното прилагане с **умерени** CYP3A4 и/или РgР инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Може да се обмисли коригиране на дозата Еверолимус Майлан въз основа на прогнозната AUC (вж. точка 4.5).

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

Необходимо е повишено внимание в случаите, когато Еверолимус Майлан се приема в комбинация с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално, поради възможността за лекарствени взаимодействия. Ако Еверолимус Майлан се приема с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. еритромицин, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производни на ерго алкалоиди), пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани лекарствени реакции, описани в продуктовата информация на прилагания перорално CYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).



Чернодробно увреждане

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

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

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

Ваксинации

Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечението с Еверолимус Майлан (вж. точка 4.5).

Усложнения при зарастване на рани

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

Усложнения от лъчелечение

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

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

Помощните вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Известни и теоретични взаимодействия с избрани инхибитори и индуктори на CYP3A4 и PgP са изброени в Таблица 2 по-долу.

Инхибиторите на CYP3A4 и PgP повишават концентрациите на еверолимус

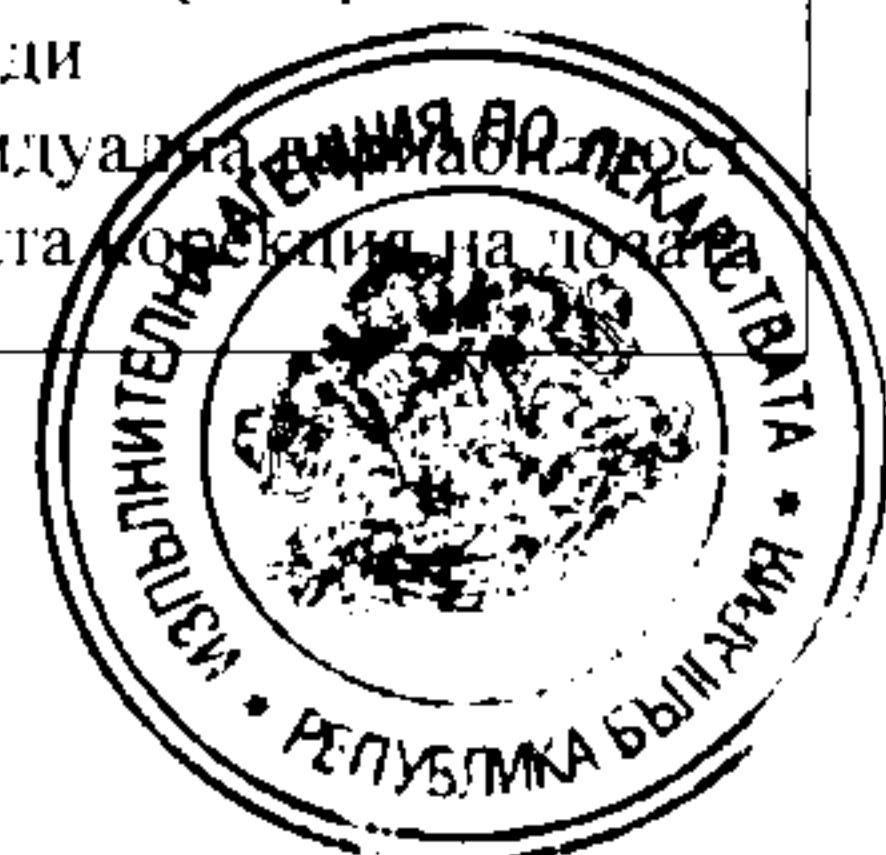
Вещества, които са инхибитори на CYP3A4 или PgP могат да повишат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез понижаване на метаболизма или еfluxа на еверолимус от ендотелните клетки.



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

Таблица 2 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие – Промяна в AUC/C _{max} на Еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
Мощни инхибитори на CYP3A4/PgP		
Кетоконазол	AUC ↑15,3 пъти (диапазон 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 пъти (диапазон 2,6-7,0)	Не се препоръчва едновременно лечение с Еверолимус Майлан и мощни инхибитори на PgP.
Итраконазол, позаконазол, вориконазол	Не е проучвано. Очаква се силно повишаване на концентрацията на еверолимус.	
Телитромицин, кларитромицин		
Нефазодон		
Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир		
Умерени инхибитори на CYP3A4/PgP		
Еритромицин	AUC ↑4,4 пъти (диапазон 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 пъти (диапазон 0,9-3,5)	Необходимо е повишено внимание, ако прилагането в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 или PgP не може да се избегне. Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на CYP3A4 или PgP, може да се обмисли намаляване на дозата до 5 mg на ден или 2,5 mg на ден. Няма, обаче, клинични данни с такова коригиране на дозата. Поради интериндивидуална вариация в реакцията на дозата препоръчаната корекция на дозата
Иматиниб	AUC ↑ 3,7 пъти C _{max} ↑ 2,2 пъти	
Верапамил	AUC ↑3,5 пъти (диапазон 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 пъти (диапазон 1,3-3,8)	
Перорален циклоспорин	AUC ↑2,7 пъти (диапазон 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 пъти (диапазон 1,3-2,6)	



Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие – Промяна в AUC/C _{max} на Еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
Канабидиол (инхибитор на P-gp)	AUC ↑2,5 пъти C _{max} ↑2,5 пъти	може да не бъде оптимална за всички, затова се препоръчва внимателно проследяване за поява на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на очистване от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на Еверолимус Майлан да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане.
Флуконазол	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Дилтиазем		
Дронедарон	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Ампренавир, фосампренавир	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Сок от грейпфрут или други храни, повлияващи CYP3A4/PgP	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция (ефектът варира значително).	Комбинацията трябва да се избягва.
Мощни и умерени индуктори на CYP3A4/PgP		
Рифампицин	AUC ↓63% (диапазон 0-80%) C _{max} ↓58% (диапазон 10-70%)	Едновременната употреба с мощни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с мощен индуктор на CYP3A4, трябва да се обмисли повишаване на дозата Еверолимус Майлан от 10 mg/ден на 20 mg/ден, като увеличението
Дексаметазон	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	



Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие – Промяна в AUC/C _{max} на Еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
Ефавиренц, невирапин	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	се осъществява на стъпки по 5 mg или по-малко, приложени на ден 4 и 8 от началното прилагане на индуктора. Смята се, че тази доза Еверолимус Майлан коригира AUC в диапазона, наблюдаван преди прилагането на индуктора. Няма, обаче, клинични данни за прилагането на тази коригирана доза. Ако лечението с индуктора се прекъсне, трябва да се предвиди период на очистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на Еверолимус Майлан да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане.
Жълт кантарион (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Не е проучвано. Очаква се силно понижаване на експозицията.	Препарати, съдържащи жълт кантарион не трябва да се използват по време на лечението с еверолимус.

Лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от еверолимус

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

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

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



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

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

Ваксинации

Имунният отговор към ваксините може да бъде повлиян и поради тази причина ваксините да бъдат по-малко ефективни по време на лечение с Еверолимус Майлан. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение с Еверолимус Майлан (вж. точка 4.4).

Примери за живи ваксини са интраназална противогрипна ваксина, ваксина против морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guérin*) ваксина, ваксина против жълта треска, варицела и TY21a тифоидна ваксина.

Лъчелечение

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например перорална, чрез инжекции или имплантационни, несъдържащи естроген хормонални методи на контрацепция, прогестерон-базирана контрацепция, хистеректомия, лигиране на тръбите, пълно въздържание, бариерни методи за контрацепция, вътрематочни изделия (ВМИ) и/или женска/мъжка стерилизация) по време на лечението с еверолимус и в продължение на 8 седмици след приключване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да бъдат възпирани да имат деца.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на еверолимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриотоксичност и фетотоксичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Еверолимус не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Най-честите нежелани лекарствени реакции от Степен 3-4 (честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$) са стоматит, анемия, хипергликемия, инфекции, умора, диария, пневмонит, астения, тромбоцитопения, неутропения, диспнея, протеинурия, лимфопения, хеморагия, хипофосфатемия, обрив, хипертония, пневмония, повишена аланин аминотрансфераза (ALAT), повишена аспартат аминотрансфераза (ASAT) и захарен диабет. Степените са определени съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Версия 3.0 и 4.03.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва честотата по категории на съобщените нежелани реакции в направения сборен анализ по отношение на безопасността. Реакциите са включени въз основа на най-високата честота на докладването им по време на основните проучвания. Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA – по системно-органични класове и по честота. Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции ^{a, *}
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия
Чести	Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, лимфопения, лимфоедем
Нечести	Панцитопения
Редки	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит, хипергликемия, хиперхолестеролемия
Чести	Хипертриглицеридемия, хипофосфатемия, захарен диабет, хиперлипидемия, хипокалиемия, дехидратация, хипокалциемия
Психични нарушения	
Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Дисгеузия, главоболие
Нечести	Агеузия
Нарушения на очите	



Чести	Оток на клепача
Нечести	Конюнктивит
Сърдечни нарушения	
Нечести	Застойна сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести	Хеморагия ^б , хипертония
Нечести	Зачервяване, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Пневмонит ^в , епистаксис, кашлица
Чести	Задух
Нечести	Хемоптизис, белодробен емболизъм
Редки	Остър респираторен дистрес синдром
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Стоматит ^г , диария, гадене
Чести	Повръщане, сухота в устата, коремна болка, възпаление на лигавиците, болка в устата, диспепсия, дисфагия
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив, пруритус
Чести	Суха кожа, нарушения на ноктите, лека алопеция, акне, еритем, онихоклазия, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, кожна екسفолация, кожни лезии
Редки	Ангиоедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Протеинурия*, повишаване на серумния креатинин, бъбречна недостатъчност*
Нечести	Повишена честота на уриниране през деня, остра бъбречна недостатъчност*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Нередовна менструация ^д
Нечести	Аменорея ^{д*}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, астения, периферен оток
Чести	Пирексия
Нечести	Гръдна болка, несвързана със сърцето, нарушено заздравяване на рани
Изследвания	
Много чести	Понижаване на телното
Травма, отравяне и процедурни усложнения	
С неизвестна честота ^е	Синдром на радиационна памет, потенциране на радиационна реакция



*	Вижте също подточка “Описание на избрани нежелани лекарствени реакции”
а	Включват се всички реакции в рамките на системно-органен клас “Инфекции и инфестации”, включително (чести) пневмония, инфекция на пикочните пътища; (нечести) бронхит, херпес зостер, сепсис, абсцес и изолирани случаи на опортюнистични инфекции [напр. аспергилоза, кандидоза, пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP) и хепатит В (вж. също точка 4.4)] и (редки) вирусен миокардит.
б	Включват се различни случаи на кървене от различни места, които не са изброени отделно
в	Включват се (много чести) пневмонит, (чести) интерстициално белодробно заболяване, белодробен инфилтрат и (редки) белодробна алвеоларна хеморагия, белодробна токсичност и атвеолит
г	Включват се (много чести) стоматит, (чести) афтозен стоматит, улцерации в устата и по езика и (нечести) глосодиния, глосит
д	Честотата се базира на броя на девойките и жените на възраст от 10 до 55 години в сборните данни
е	Нежелана реакция, установена в постмаркетинговите условия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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

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

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

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

Пациенти в старческа възраст

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ)
ул. Дамян Груев № 8
1303, гр. София



Р. България
Тел.: +359 2 8903 417
Факс: +359 2 8903 434
e-mail: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EG02

Механизъм на действие

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

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



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

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

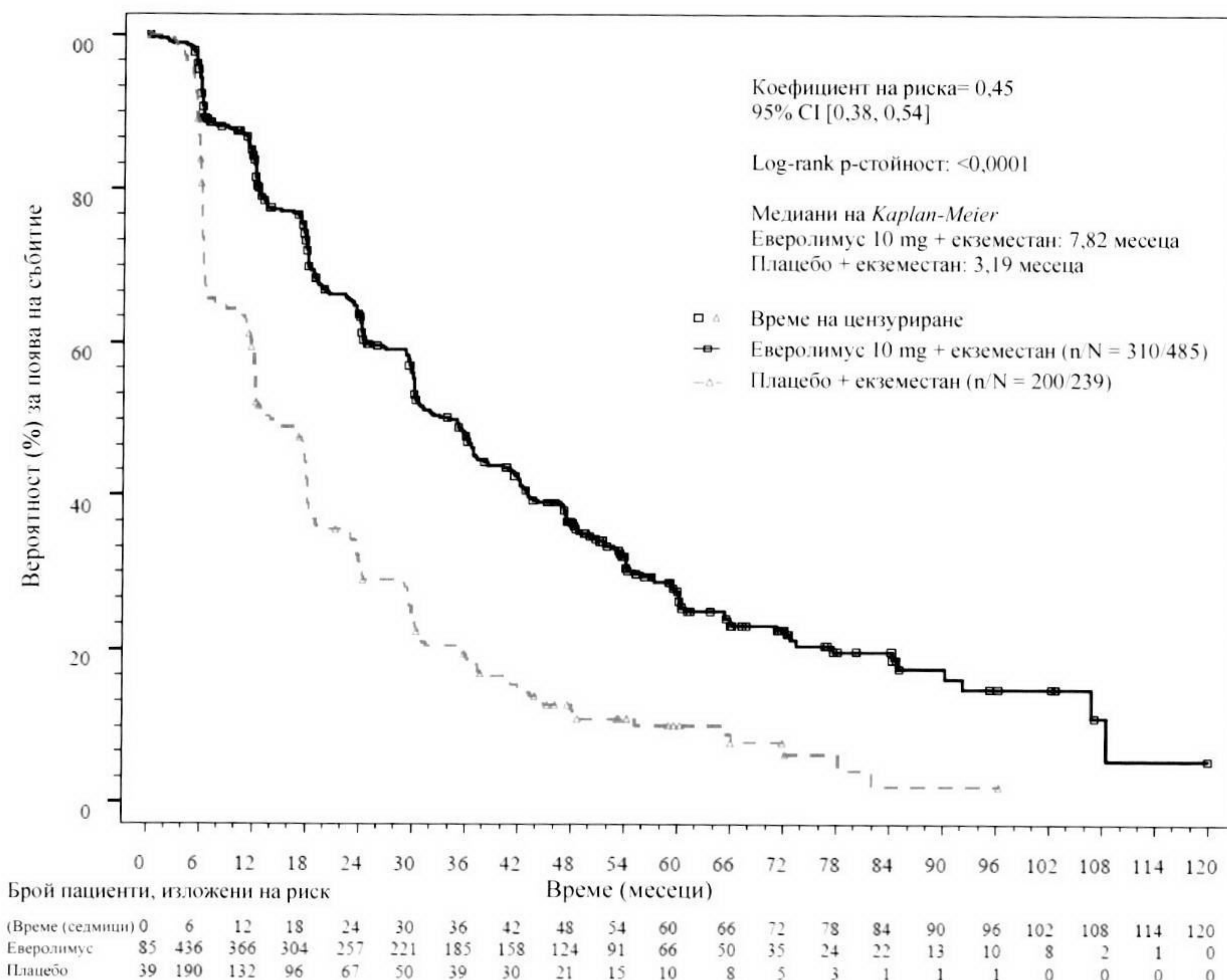
Резултатите за ефикасност за първичната крайна точка, са получени от финалния анализ на ПБП (вж. Таблица 4 и Фигура 1). Пациентите на плацебо + екземестан не преминават към еверолимус по време на прогресия на заболяването.

Таблица 4 BOLERO-2 резултати за ефикасност

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



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



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

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

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

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

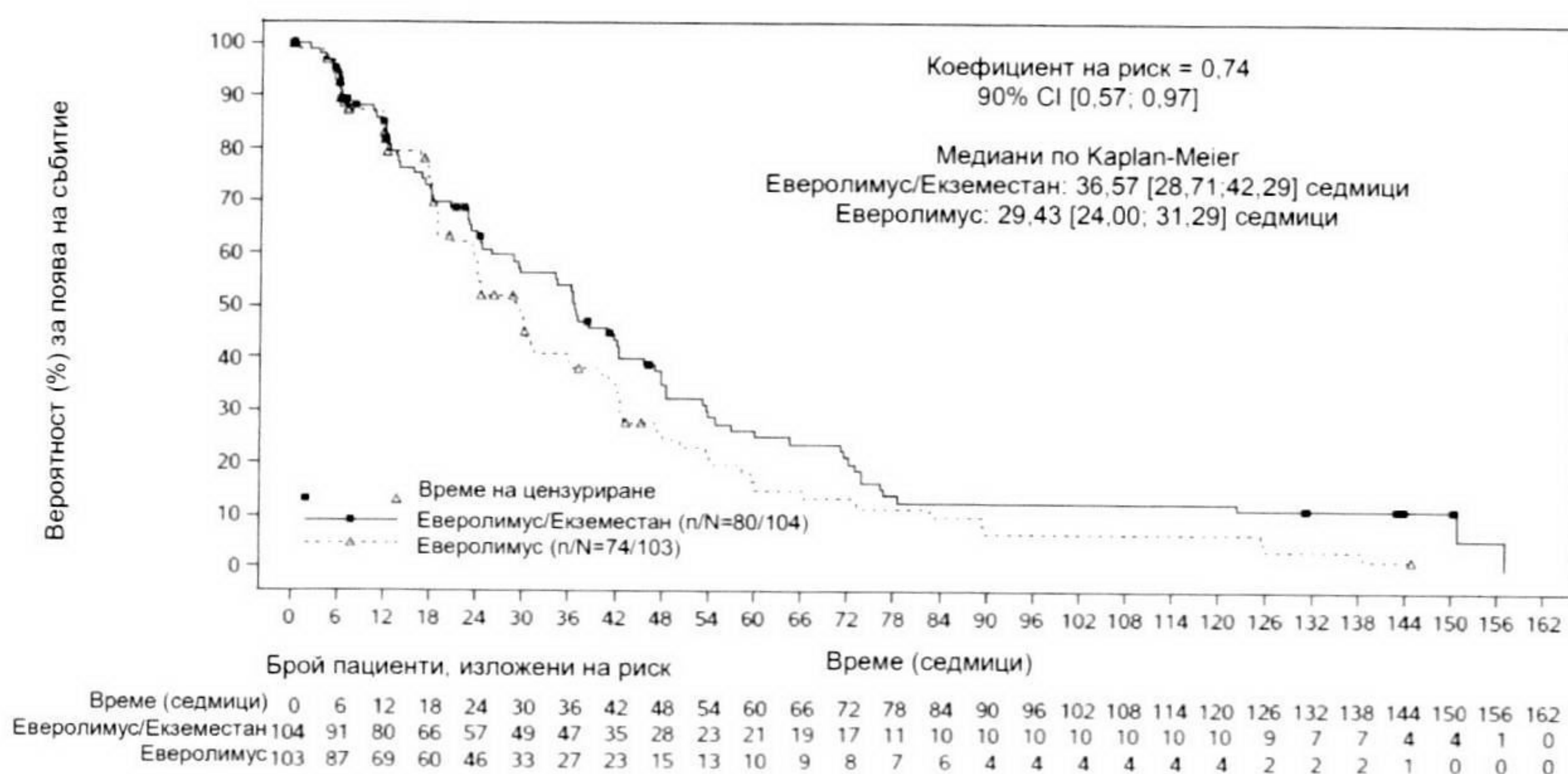


Други вторични цели включват оценка на ОП, степента на обективно повлияване, степента на клинична полза, безопасността, времето до влошаване на функционалния статус по ECOG, времето до влошаване на QoL и удовлетвореност от лечението (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM). Не са планирани съществени статистически сравнения.

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

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

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



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

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

Авансирани невроендокринни тумори от панкреатичен произход (пНЕТ)

RADIANT-3 (проучване CRAD001C2324) фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо проучване на еверолимус плюс най-добри поддържащи грижи (НДПГ) спрямо плацебо плюс НДПГ при пациенти с авасирани пНЕТ, показва статистически значими



клинична полза на еверолимус спрямо плацебо, чрез удължаване 2,4-пъти на средната преживяемост без прогресия (ПБП) (11,04 месеца спрямо 4,6 месеца), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (вж. Таблица 5 и Фигура 3).

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

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

Вторичната крайна цел включва безопасност, степен на обективен отговор, продължителност на отговора и обща преживяемост (ОП).

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

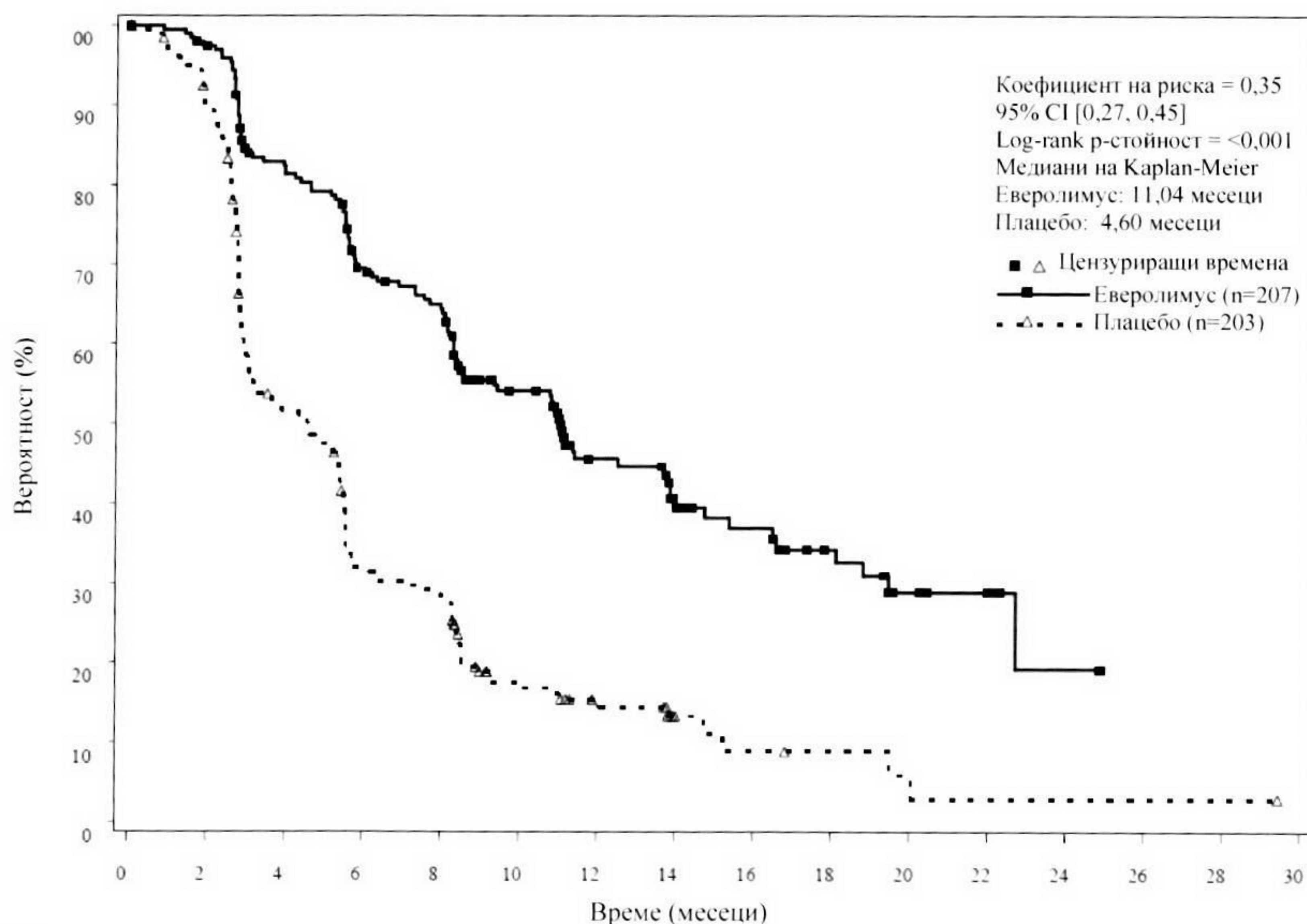
След прогресия на заболяването или след прекратяване на заслепяването 172 от 203 пациенти (84,7%), първоначално рандомизирани на плацебо, преминават към открит прием на еверолимус. Медианата на продължителност на откритото лечение е била 47,7 седмици при всички пациенти; 67,1 седмици при 53-те пациенти,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

Таблица 5 RADIANT-3 – Резултати, свързани с ефикасността

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



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



No. Пациенти, изложени на риск

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

Авансирал бъбречноклетъчен карцином

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

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



изпитване, тъй като първичната крайна цел е била достигната.

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

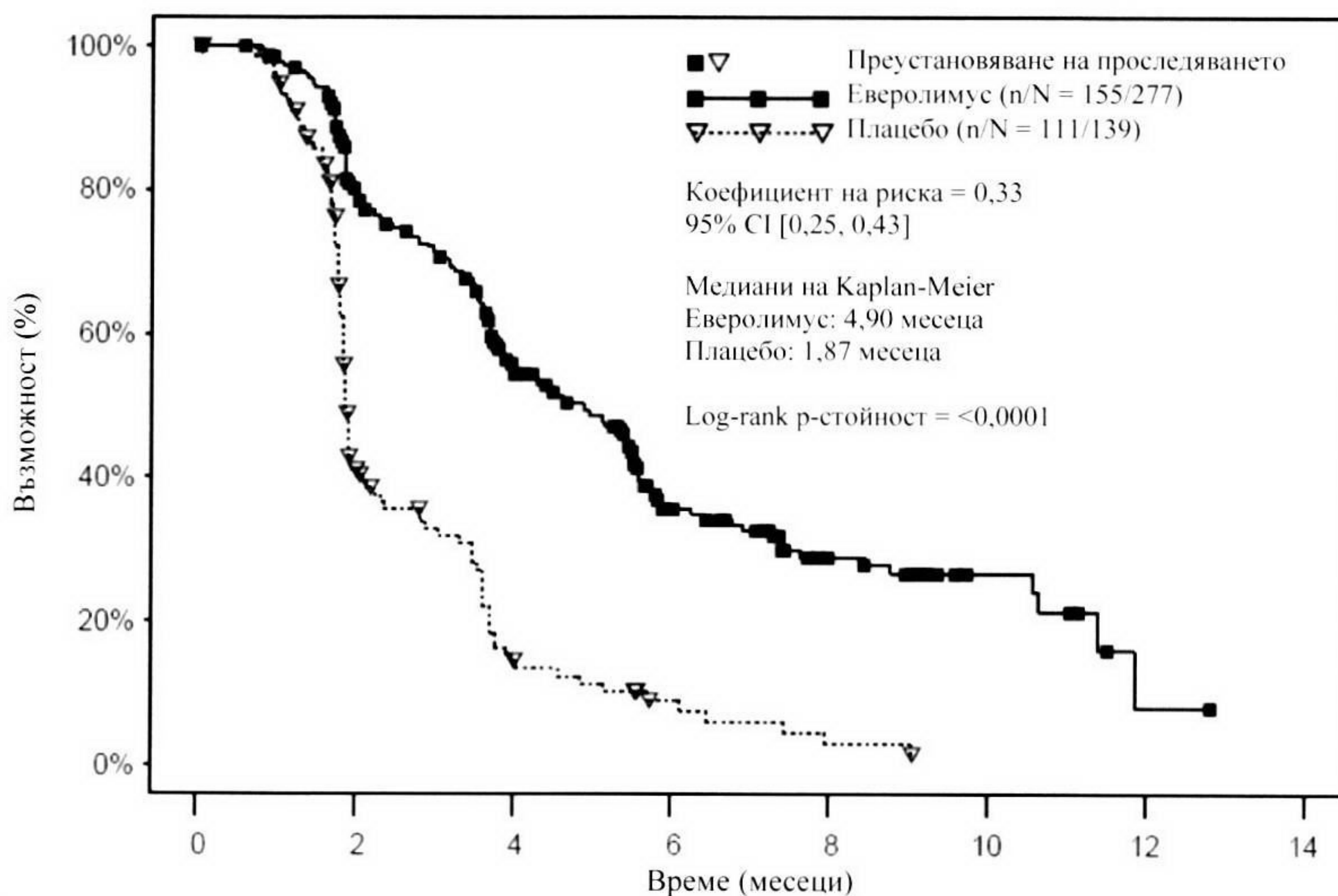
Еверолимус превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна цел - преживяемост без прогресия със статистически значима 67% редукция на риска от прогресия или смърт (вж. Таблица 6 и Фигура 4).

Таблица 6 RECORD-1 – Преживяемост без прогресия, резултати

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



Фигура 4 RECORD-1 – Криви на Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия (независим радиологичен преглед)



Брой пациенти, изложени на риск								
Време (месеци)	0	2	4	6	8	10	12	14
Еверолимус	277	192	115	51	26	10	1	0
Плацебо	139	47	15	6	2	0	0	0

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

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

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

Други проучвания

Стоматитът е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациентите на лечение с еверолимус (вж. точки 4.4 и 4.8). В постмаркетингово проучване с едно рамо при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата (N=92), локално лечение с дексаметазон 0,5 mg/5 ml перорален разтвор без алкохол е прилаган при пациентките като вода за уста (4 пъти дневно през първите 8 седмици от лечението), от момента на започване на лечението с еверолимус (10 mg/дневно) плюс екземестан (25 mg/ден), за да намали честотата и тежестта на случаите на стоматит. Честотата на случаите на стоматит от Степен ≥ 2 на 8-ма седмица е 2,4%.



(n=2/85 изследвани пациенти), което е по-ниско от исторически съобщаваната. Честотата на случаите на стоматит от Степен 1 е 18,8% (n=16/85) и няма съобщения за случаи на стоматит от Степен 3 или 4. Цялостният профил на безопасност в това проучване съответства на установения за еверолимус при приложение в онкологията или при туберозна склероза - комплекс (ТС-К), с изключение на леко повишената честота на орална кандидоза, която се съобщава при 2,2% (n=2/92) от пациентите.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Ефект на храната

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

Разпределение

Съотношението кръв-плазма на еверолимус, което е дозозависимо в диапазона от 5 до 5 000 ng/ml, варира от 17% до 73%. Приблизително 20% от концентрацията на еверолимус в цяла кръв е съсредоточена в плазмата на болните от рак пациенти, приемащи еверолимус 10 mg/ден. Свързването с плазмените протеини е приблизително 74% както при здрави доброволци, така и при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При пациенти с авансирани солидни тумори V_d е 191 l за апарентния централен компартимент и 517 l за апарентния периферен компартимент.

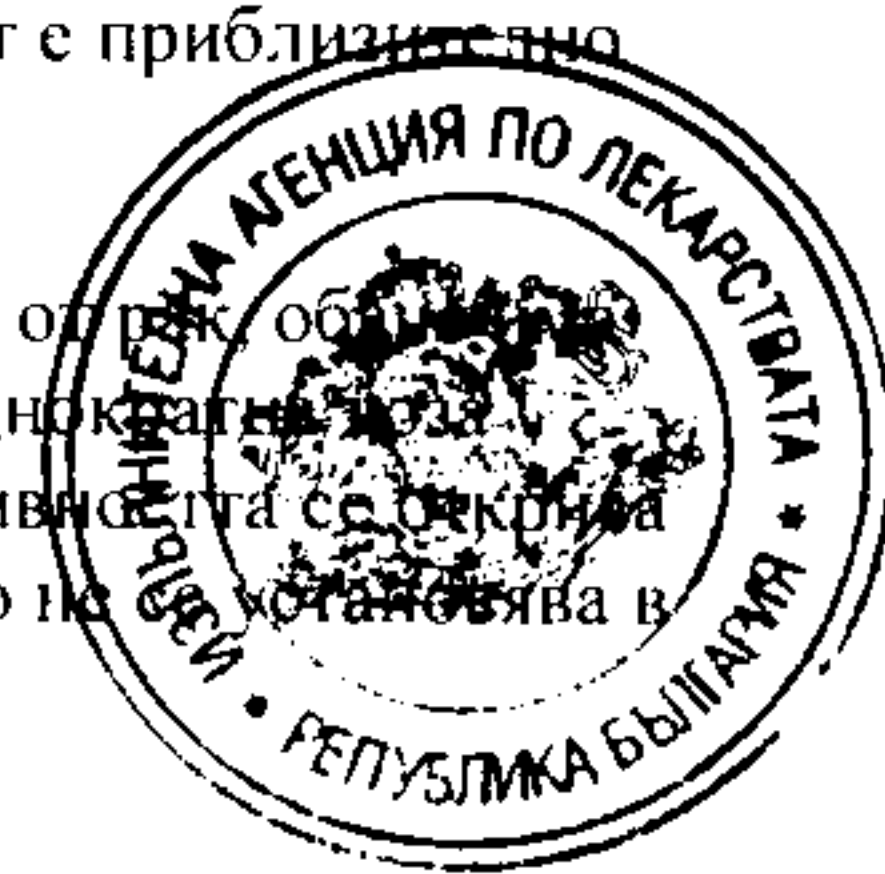
Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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



урината или фецеса.

Фармакокинетика при равновесно състояние

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

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

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

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

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

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

Бъбречно увреждане

При популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациента с авансирани солидни тумори не е установено значимо влияние на креатининовия клирънс (25-178 ml/min) върху CL/F на еверолимус. Посттрансплантационните бъбречни увреждания (креатининов клирънс в диапазона 11-107 ml/min) не оказват влияние върху фармакокинетиката на еверолимус при трансплантирани пациенти.

Пациенти в старческа възраст

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

Етнически групи

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



5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутилхидрокситолуен (E321)
Хипромелоза (E464)
Лактоза
Лактоза монохидрат
Кросповидон (E1202)
Магнезиев стеарат (E470b)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонени опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки в oPA/Al/PVC/Al блистери.
Картонени опаковки, съдържащи 30 таблетки в oPA/Al/PVC/Al перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еверолимус Майлан 5 mg таблетки Рег. №: 20180250
Еверолимус Майлан 10 mg таблетки Рег. №: 20180251

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

Дата на първо разрешаване: 03 септември 2018 г.
Дата на последно подновяване: 28 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

