

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еверолимус Крка 2,5 mg таблетки  
Еверолимус Крка 5 mg таблетки  
Еверолимус Крка 10 mg таблетки

Everolimus Krka 2,5 mg tablets  
Everolimus Krka 5 mg tablets  
Everolimus Krka 10 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № <u>20180216/17/18</u>	
Разрешение №	
ВГ/МА/МР - <u>62803-5</u> / <u>22-06-2023</u>	
Одобрение № <u>62849-51</u> / <u>28-06-2023</u>	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еверолимус Крка 2,5 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 2,5 mg еверолимус (*everolimus*).

Помощно вещество с известно действие:  
Всяка таблетка съдържа 73,94 mg лактоза.

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

Помощно вещество с известно действие:  
Всяка таблетка съдържа 147,88 mg лактоза.

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

Помощно вещество с известно действие:  
Всяка таблетка съдържа 295,75 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетки от 2,5 mg: бели до почти бели овални двойноизпъкнали таблетки (приблизително 10 x 5 mm), с релефно означение E9VS от едната страна и 2,5 от другата страна.

Таблетка от 5 mg: бели до почти бели овални и двойноизпъкнали таблетки (приблизително 13 x 6 mm), с релефно означение E9VS 5 от едната страна.

Таблетка от 10 mg: бели до почти бели овални и двойноизпъкнали таблетки (приблизително 16 x 8 mm), с релефно означение E9VS 10 от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза  
Еверолимус Крка е показан за лечение на позитивен за хормонални рецептори, HER2-неу 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 Крка е показан за лечение на неоперабилни или метастатични добре или умерено диференцирани невроендокринни тумори от панкреатичен произход при възрастни с прогресиращо заболяване.

#### Невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход

Еверолимус Крка е показан за лечение на неоперабилни или метастатични добре диференцирани (Степен 1 или Степен 2) нефункционални невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход при възрастни с прогресиращо заболяване (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Бъбречноклетъчен карцином

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

#### Дозировка

За различните схеми на прилагане Еверолимус Крка се предлага като таблетки от 2,5 mg, 5 mg и 10 mg.

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

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

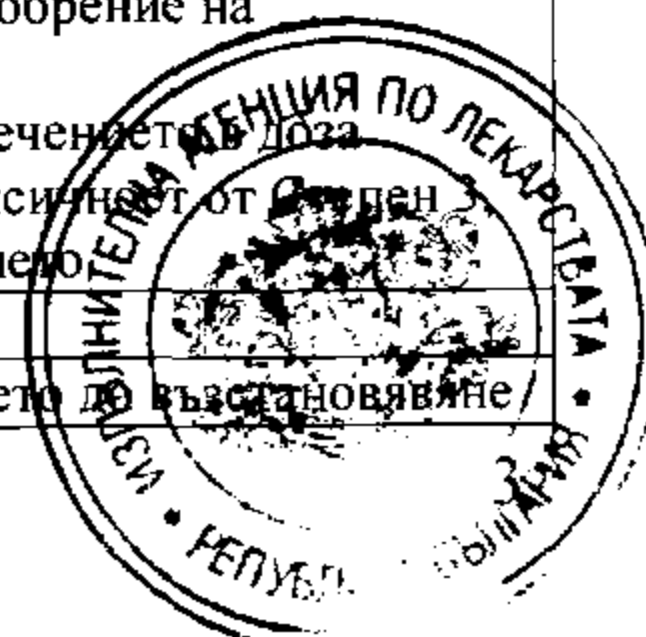
#### *Коригиране на дозата поради нежелани реакции*

Овладеяването на тежки подозирани нежелани реакции и/или непоносимост може да наложи намаляване на дозата и/или временно спиране на лечението с Еверолимус Крка. 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 Крка**

Нежелана реакция	Тежест <sup>1</sup>	Коригиране на дозата на Еверолимус Крка
Неинфекциозен пневмонит	Степен 2	Да се обмисли прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен $\leq 1$ . 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 подобрение на симптомите до Степен $\leq 1$ . Да се обмисли подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. При възникване на токсичност от Степен 2 да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Стоматит	Степен 2	Временно прекъсване на лечението до възстановяване



		до Степен $\leq 1$ . Подновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 1$ . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 1$ . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
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 $\leq 1$ . Подновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 1$ . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 1$ . 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 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Подновяване на лечението в същата доза.
	Степен 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
Неутропения	Степен 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Подновяване на лечението в същата доза.
	Степен 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
Фебрилна неутропения	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) и липса на фебрилитет. Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
<sup>1</sup> Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (NCI)		

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

- Лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) – препоръчителната доза е





- 7,5 mg дневно.
- Умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) – препоръчителната доза е 5 mg дневно.
  - Тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) – употребата на Еверолимус Крка 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 Крка при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Еверолимус Крка трябва да се приема перорално, веднъж дневно, по едно и също време, със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките Еверолимус Крка 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 някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Неинфекциозен пневмонит

Неинфекциозният пневмонит е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) се съобщава често при пациенти, приемащи Еверолимус Крка (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 Крка 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 за развитие на бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, включително инфекции с опортюнистични патогени (вж. точка 4.8). Има описани случаи на локализирана и системна



инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза, кандидоза или пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) и вирусни инфекции, включително реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, при пациенти, приемащи Еверолимус Крка. 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 Крка. Предшестващите инфекции трябва да бъдат лекувани по подходящ начин и напълно ликвидирани преди започване на терапия с Еверолимус Крка. По време на приема на Еверолимус Крка 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 Крка.

Ако се диагностицира инвазивна системна гъбична инфекция, лечението с Еверолимус Крка 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 с 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 (АСЕ)

Пациентите, които по същото време приемат АСЕ инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без 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 Крка (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 Крка 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 лекарства. 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 Крка (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 (BUN), наличието на белтък в урината или серумния креатинин, преди започване на лечение с Еверолимус Крка 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 Крка и периодично в хода на лечението. По-често проследяване се препоръчва, когато Еверолимус Крка 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 Крка.

##### *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 Крка 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 Крка и периодично в хода на лечението.

#### Функционални карциноидни тумори

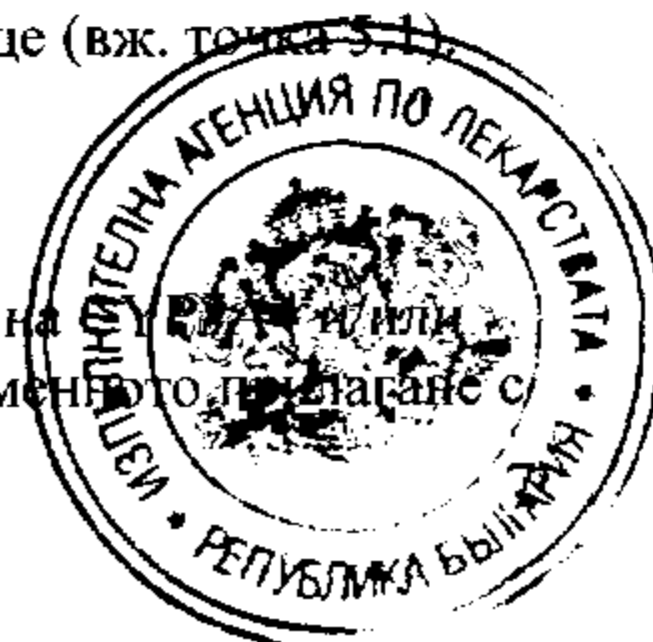
При рандомизирано двойносляпо, многоцентрово изпитване при пациенти с функционални карциноидни тумори, Еверолимус Крка в комбинация с депо октреотид е бил сравнен с плацебо плюс депо октреотид. Проучването не постига първичната си крайна цел по отношение на ефикасността (преживяемост без прогресия [ПБП])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

#### Прогностични фактори при невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход

При пациенти с нефункционални гастроинтестинални или белодробни невроендокринни тумори и добри прогностични фактори на изходно ниво, напр. илеум като първично туморно огнище и нормални стойности на хромогранин А или без ангажиране на костите, е необходимо да се направи индивидуална оценка на отношението полза/риск, преди да се започне лечение с Еверолимус Крка. Има ограничени данни относно ползите по отношение на преживяемостта без прогресия в подгрупата пациенти с илеум като първично туморно огнище (вж. точка 5.1).

#### Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на ефлуксната помпа за редица лекарства: Р-гликопротеин (Pgp). Ако едновременното прилагане с



умерени CYP3A4 и/или Pgp инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Може да се обмисли корекция на дозата на Еверолимус Крка въз основа на прогнозната AUC (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със *силни* CYP3A4/Pgp 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 Крка и *силни* инхибитори не се препоръчва.

Необходимо е повишено внимание в случаите, когато Еверолимус Крка се приема в комбинация с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално, поради възможността за лекарствени взаимодействия. Ако Еверолимус Крка се приема с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. пимозид, 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 Крка 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 Крка (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 Крка в периперативния период.

#### Усложнения от лъчелечение

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

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

#### Помощни вещества, за които има предупреждения

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp 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 компетитивен 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 концентрацията на еверолимус

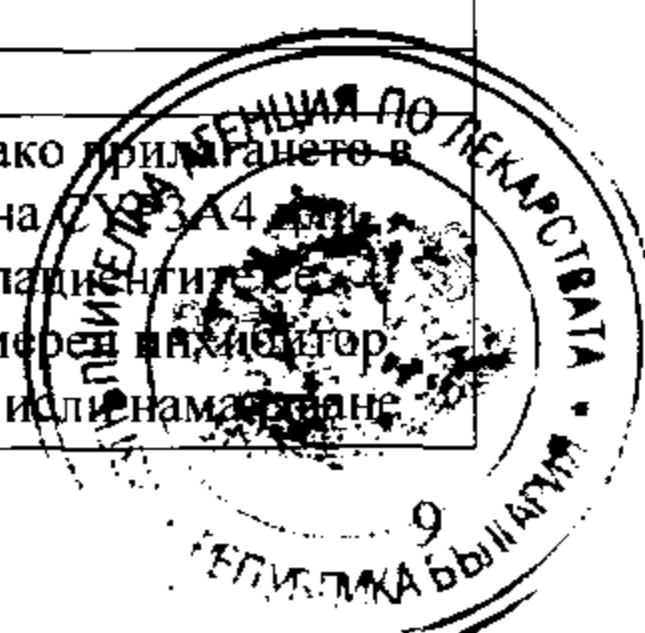
Вещества, които са инхибитори на CYP3A4 или Pgp могат да повишат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез понижаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

##### Индукторите на CYP3A4 и Pgp понижават концентрацията на еверолимус

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

**Таблица 2 Влияние на други активни вещества върху еверолимус**

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие – Промяна в AUC/C <sub>max</sub> на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
<b>Мощни инхибитори на CYP3A4/Pgp</b>		
Кетоназол	AUC ↑15,3 пъти (диапазон 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 пъти (диапазон 2,6-7,0)	Не се препоръчва едновременно лечение с Еверолимус Крка и мощни инхибитори.
Итраконазол, позаконазол, вориконазол	Не е проучвано. Очаква се силно повишаване на концентрацията на еверолимус.	
Телитромицин, кларитромицин		
Нефазодон		
Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир		
<b>Умерени инхибитори на CYP3A4/Pgp</b>		
Еритромицин	AUC ↑4,4 пъти (диапазон 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑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 намазване
Иматиниб	AUC ↑ 3,7 пъти	



	$C_{max}$ ↑ 2,2 пъти	на дозата до 5 mg на ден или 2,5 mg на ден. Няма, обаче, клинични данни с такова коригиране на дозата. Поради интериндивидуална вариабилност препоръчаната корекция на дозата може да не бъде оптимална за всички, затова се препоръчва внимателно проследяване за поява на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на очистване от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на Еверолимус Крка да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното приложение.
<b>Верапамил</b>	AUC ↑ 3,5 пъти (диапазон 2,2-6,3) $C_{max}$ ↑ 2,3 пъти (диапазон 1,3-3,8)	
<b>Перорален циклоспорин</b>	AUC ↑ 2,7 пъти (диапазон 1,5-4,7) $C_{max}$ ↑ 1,8 пъти (диапазон 1,3-2,6)	
<b>Канабидиол (инхибитор на P-gp)</b>	AUC ↑ 2,5 пъти $C_{max}$ ↑ 2,5 пъти	
<b>Флуконазол</b>	Не е проучвано.	
<b>Дилтиазем</b>	Очаква се повишена експозиция.	
<b>Дронедарон</b>	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	Комбинацията трябва да се избягва.
<b>Ампренавир, фосампренавир</b>	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция	
<b>Сок от грейпфрут или други храни, повлияващи CYP3A4/PgP</b>	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция (ефектът варира значително).	
<b>Мощни и умерени индуктори на CYP3A4/PgP</b>		
<b>Рифампицин</b>	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 Крка от 10 mg/ден на 20 mg/ден, като увеличението 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 Крка 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 Крка да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане.
<b>Дексаметазон</b>	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
<b>Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин</b>	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
<b>Ефавиренц, невирапин</b>	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
<b>Жълт кантарион (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	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 субстанции CYP3A4. Въпреки това не се очаква клинично значим ефект върху експозицията на системно



прилаганите СУРЗА4 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 (АСЕ)

Пациентите, които по същото време приемат АСЕ 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 Крка. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение с Еверолимус Крка (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 (IUD) и/или женска/мъжка стерилизация) по време на лечението с еверолимус и в продължение на 8 седмици след приключване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да бъдат възпирани да имат деца.

#### Бременност

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

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

#### Кърмене



Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата. При пълхове 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 Крка 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 Крка.

#### **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 (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 системо-органни 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.

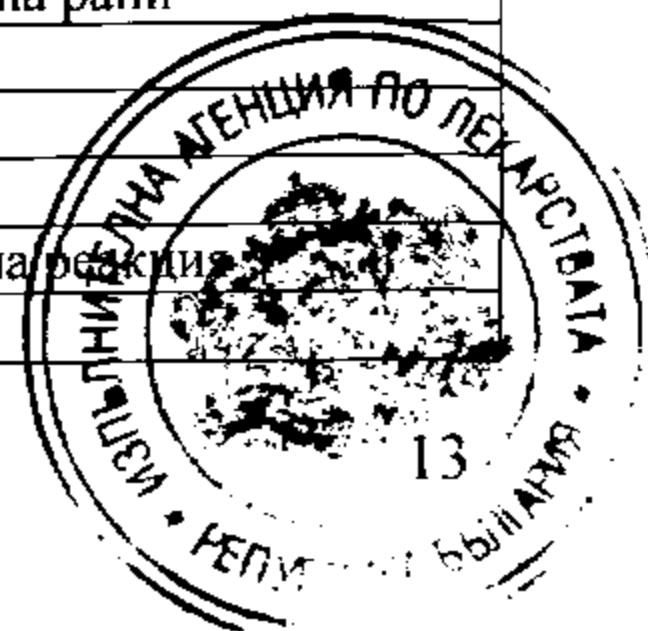
**Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания**

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции <sup>a,*</sup>





<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести	Анемия
Чести	Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, лимфопения
Нечести	Панцитопения
Редки	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Нечести	Свръхчувствителност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести	Намален апетит, хипергликемия, хиперхолестеролемия
Чести	Хипертриглицеридемия, хипофосфатемия, захарен диабет, хиперлипидемия, хипокалиемия, дехидратация, хипокалциемия
<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Безсъние
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Дисгеузия, главоболие
Нечести	Агеузия
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Оток на клепача
Нечести	Конюнктивит
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести	Застойна сърдечна недостатъчност
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	Хеморагия <sup>б</sup> , хипертония, лимфедем*
Нечести	Зачервяване, дълбока венозна тромбоза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Много чести	Пневмонит <sup>в</sup> , епистаксис, кашлица
Чести	Задух
Нечести	Хемоптизис, белодробен емболизъм
Редки	Остър респираторен дистрес синдром
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Стоматит <sup>г</sup> , диария, гадене
Чести	Повръщане, сухота в устата, коремна болка, възпаление на лигавиците, болка в устата, диспепсия, дисфагия
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Обрив, пруритус
Чести	Суха кожа, нарушения на ноктите, лека алоpecia, акне, еритем, онихоклазия, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, кожна екسفолация, кожни лезии
Редки	Ангиоедем
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести	Артралгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Чести	Протеинурия*, повишаване на серумния креатинин, бъбречна недостатъчност*
Нечести	Повишена честота на уриниране през деня, остра бъбречна недостатъчност*
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Чести	Нередовна менструация <sup>д</sup>
Нечести	Аменорея <sup>д</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Умора, астения, периферен оток
Чести	Пирексия
Нечести	Гръдна болка, несвързана със сърцето, забавено зарастване на рани
<b>Изследвания</b>	
Много чести	Понижаване на теллото
<b>Травма, отравяне и процедурни усложнения</b>	
С неизвестна честота <sup>е</sup>	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> (carinii) (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 алвеолит
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	Нежелани реакции, установени в постмаркетинговите условия
ж	Нежелани реакции, установени въз основа на постмаркетингови съобщения. Честотата е установена въз основа на данните за безопасност от онкологични проучвания.

### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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

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

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (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  $\geq 65$  години. Броят на пациентите с нежелани реакции, довели до спиране на лекарствения продукт, е бил по-висок при пациентите на възраст  $\geq 65$  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

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 8903417



уебсайт: [www.bda.bg](http://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, 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 FKBR-12, формирайки комплекс, който инхибира активността на mTOR комплекс-1 (mTORC1). Инхибирането на mTORC1 сигналния път интерферира с транслацията и синтеза на протеини, чрез понижаване на активността на S6 рибозомната протеин киназа (S6K1) и еукариотния елонгиращ фактор 4E-свързващ протеин (4EVP-1), които регулират протеините, участващи в клетъчния цикъл, ангиогенезата и гликолизата. Счита се, че S6K1 фосфорилира функционално активация домейн I на естрогеновия рецептор, който е отговорен за лиганд-независимото рецепторно активиране. Еверолимус понижаване нивата на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), който потенцира процесите на туморна ангиогенеза. Еверолимус е мощен инхибитор на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намалява гликолизата при солидни тумори *in vitro* и *in vivo*.

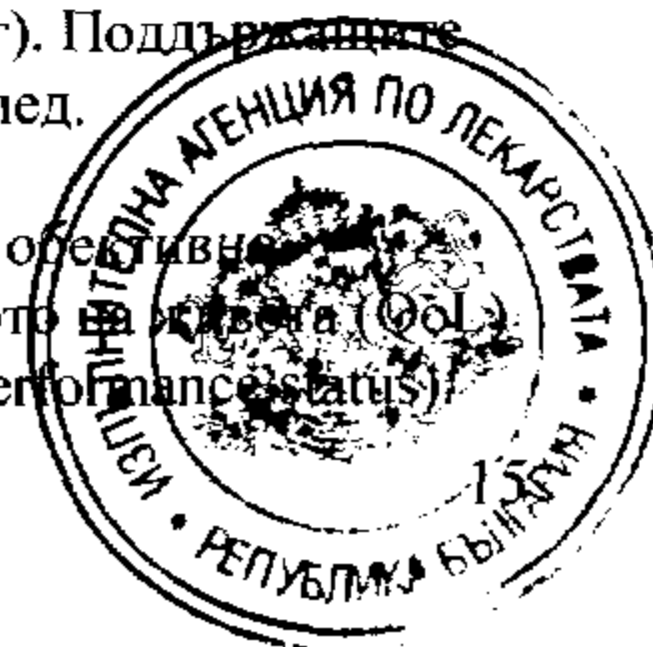
#### Клинична ефикасност и безопасност

*Позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза*

BOLERO-2 (проучване CRAD001Y2301), рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово фаза III проучване на комбинацията еверолимус + екземестан спрямо плацебо + екземестан е проведено при жени в постменопауза с позитивен за естрогенни рецептори, HER2/neu негативен авансирал карцином на млечната жлеза, с рецидив или прогресия на заболяването след предшестваща терапия с летрозол или анастрозол. Рандомизацията е стратифицирана на база на документираната чувствителност към предшестващата хормонална терапия и наличието на висцерални метастази. Чувствителността към предшестващата терапия е определена като (1) документирано клинично повлияване (пълно повлияване [ПП], частично повлияване [ЧП], стабилно заболяване  $\geq 24$  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 радиолог). 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 живот 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, средната продължителност на лечението с еверолимус е 24,0 седмици (интервал 1,0-199,1 седмици). Средната продължителност на лечението с екземестан е по-дълга в групата на еверолимус + екземестан - 29,5 седмици (1,0-199,1) спрямо 14,1 седмици (1,0-156,0) в групата на плацебо + екземестан.

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

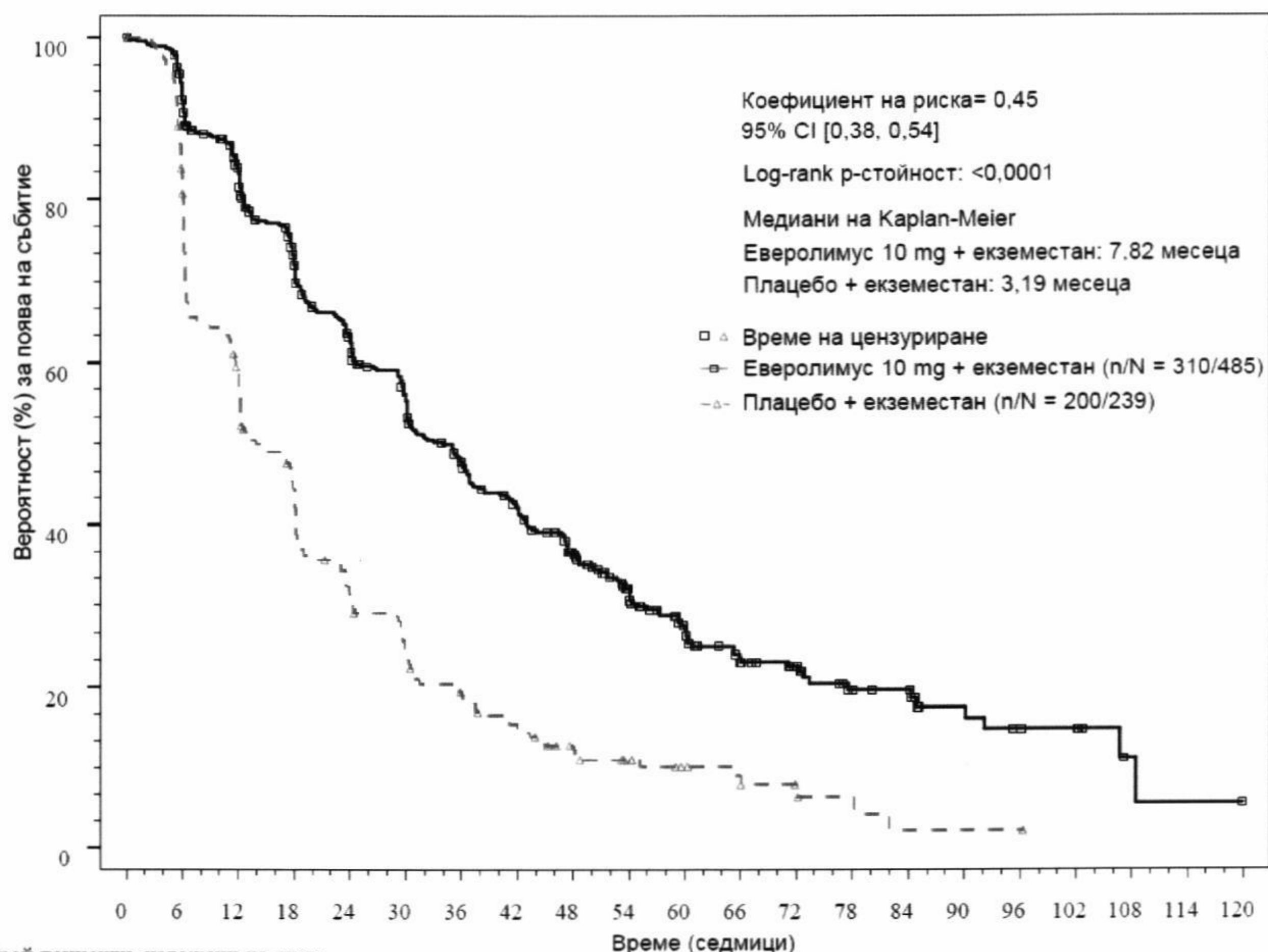
**Таблица 4 BOLERO-2 резултати за ефикасност**

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





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



Брой пациенти, изложени на риск		Време (седмици)																				
Време (седмици)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	
Еверолимус	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0	0
Плацебо	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0	0

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

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

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

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



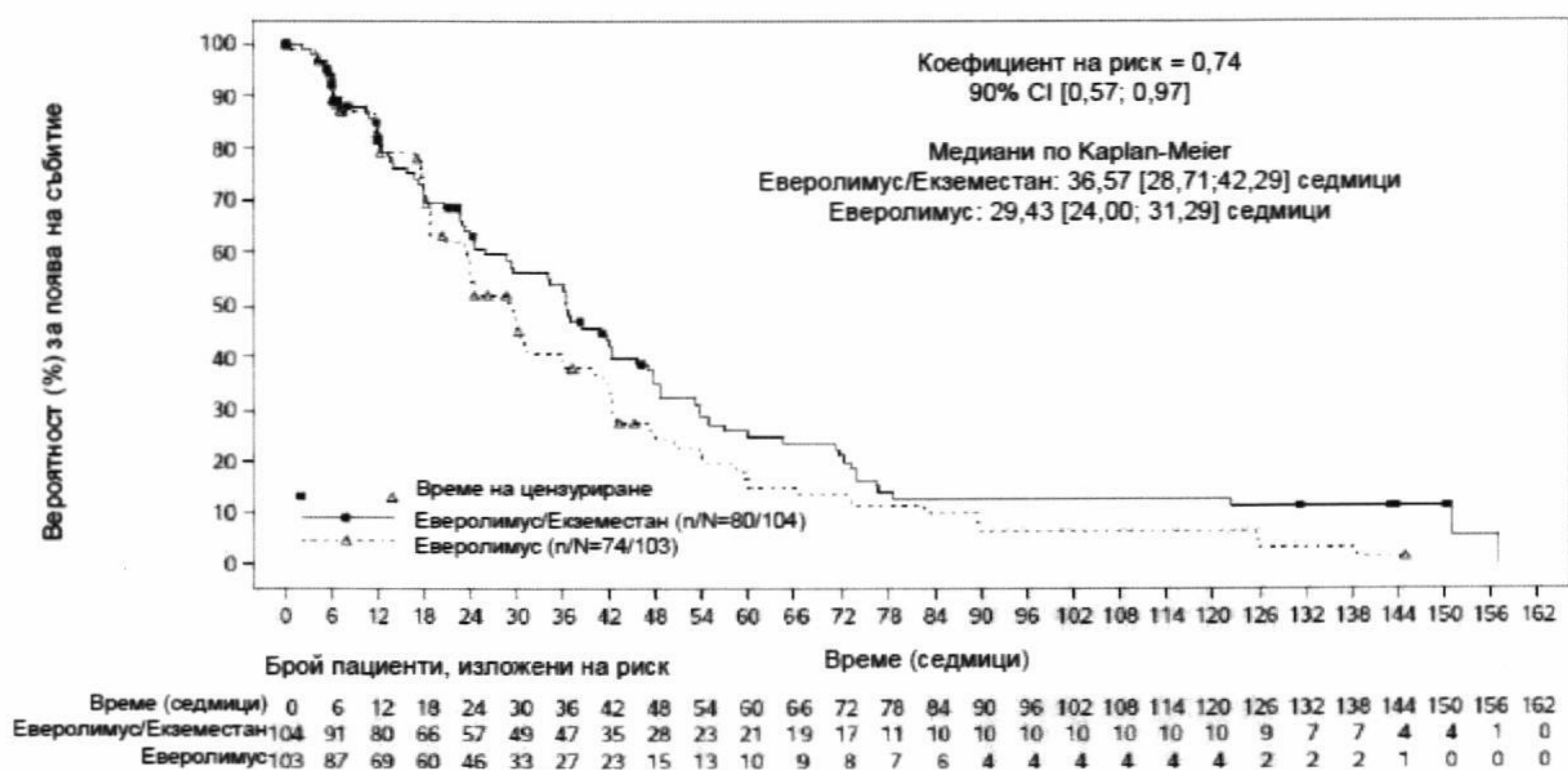


Други вторични крайни точки включват оценка на ОП, степента на обективно повлияване, степента на клинична полза, безопасността, времето до влошаване на функционалния статус по ECOG, времето до влошаване на QoL и удовлетвореност от лечението (TSQM). Не са планирани съществени статистически сравнения.

Общо 309 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да приемат комбинацията еверолимус (10 mg веднъж дневно) + екземестан (25 mg веднъж дневно) (n=104), еверолимус самостоятелно (10 mg веднъж дневно) (n=103) или капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> 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 значима клинична полза на еверолимус спрямо плацебо, чрез удължаване 2,4-пъти на средната преживяемост без прогресия



(ПБП) (11,04 месеца спрямо 4,6 месеца), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; p<0,0001) (вж. Таблица 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/day (n=207) или плацебо (n=203). Демографски са били добре балансирани (средна възраст 58 години, 55% мъже, 78,5% европейци). Петдесет и осем процента от пациентите и в двете рамена са получавали преди това системна терапия. Средната продължителност на заслепеното лечение при проучването е 37,8 седмици (интервал 1,1-129,9 седмици) при пациентите, приемащи еверолимус и 16,1 седмици (интервал 0,4-147,0 седмици) при пациентите, приемащи плацебо.

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

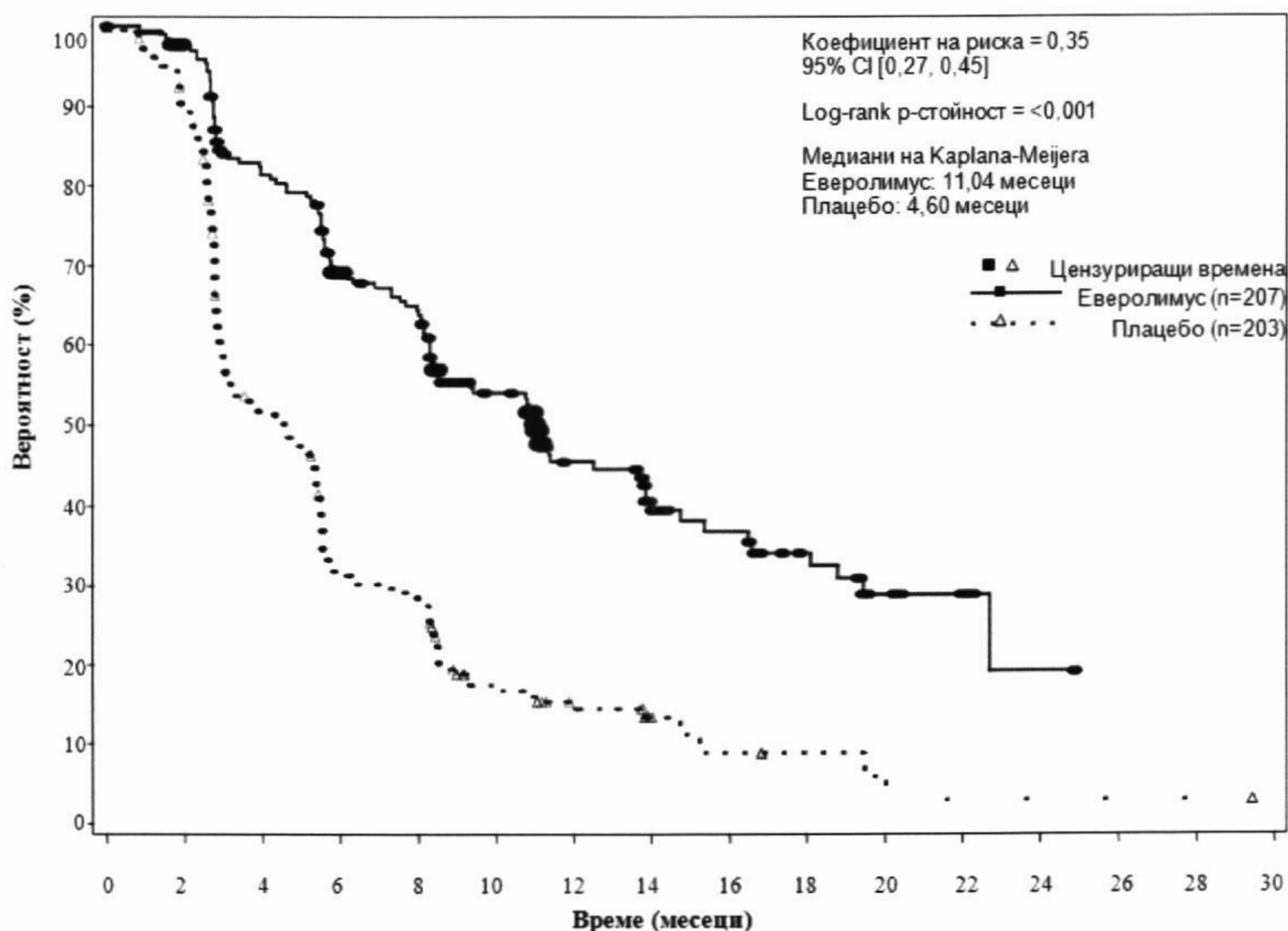
**Таблица 5 RADIANT-3 – Резултати, свързани с ефикасността**

Популация	Еверолимус n=207	Плацебо n=203	Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност
<b>Средна преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)</b>				
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
<b>Средна обща преживяемост (месеци) (95% CI)</b>				
Средна обща преживяемост	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300





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



Брой пациенти, изложени на риск	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
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

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

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

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

Резултатите за ефикасност по отношение на първичната крайна точка ПБП (независим радиологичен преглед) са получени от финалния анализ на ПБП (вж. Таблица 6 и Фигура 4).





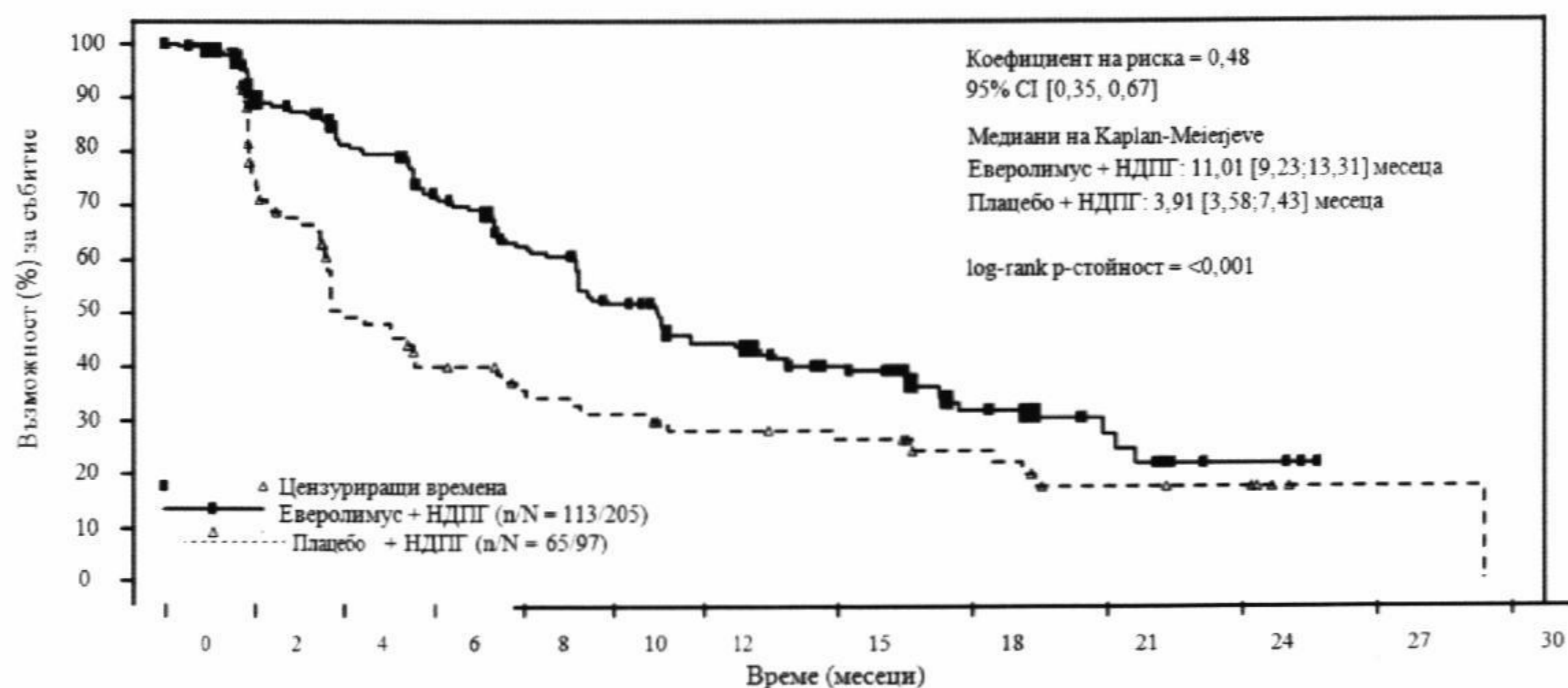
Резултатите за ефикасност по отношение на ПБП (радиологичен преглед от изследователя) са получени от окончателния анализ на ОП (вж. Таблица 6)..

**Таблица 6 RADIANT-4 – Резултати, свързани с преживяемостта без прогресия**

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

<sup>a</sup> Едностранична p-стойност от стратифициран log-rank тест

**Фигура 4 RADIANT-4 – Криви на Карпан-Меер на преживяемостта без прогресия (независим радиологичен преглед)**

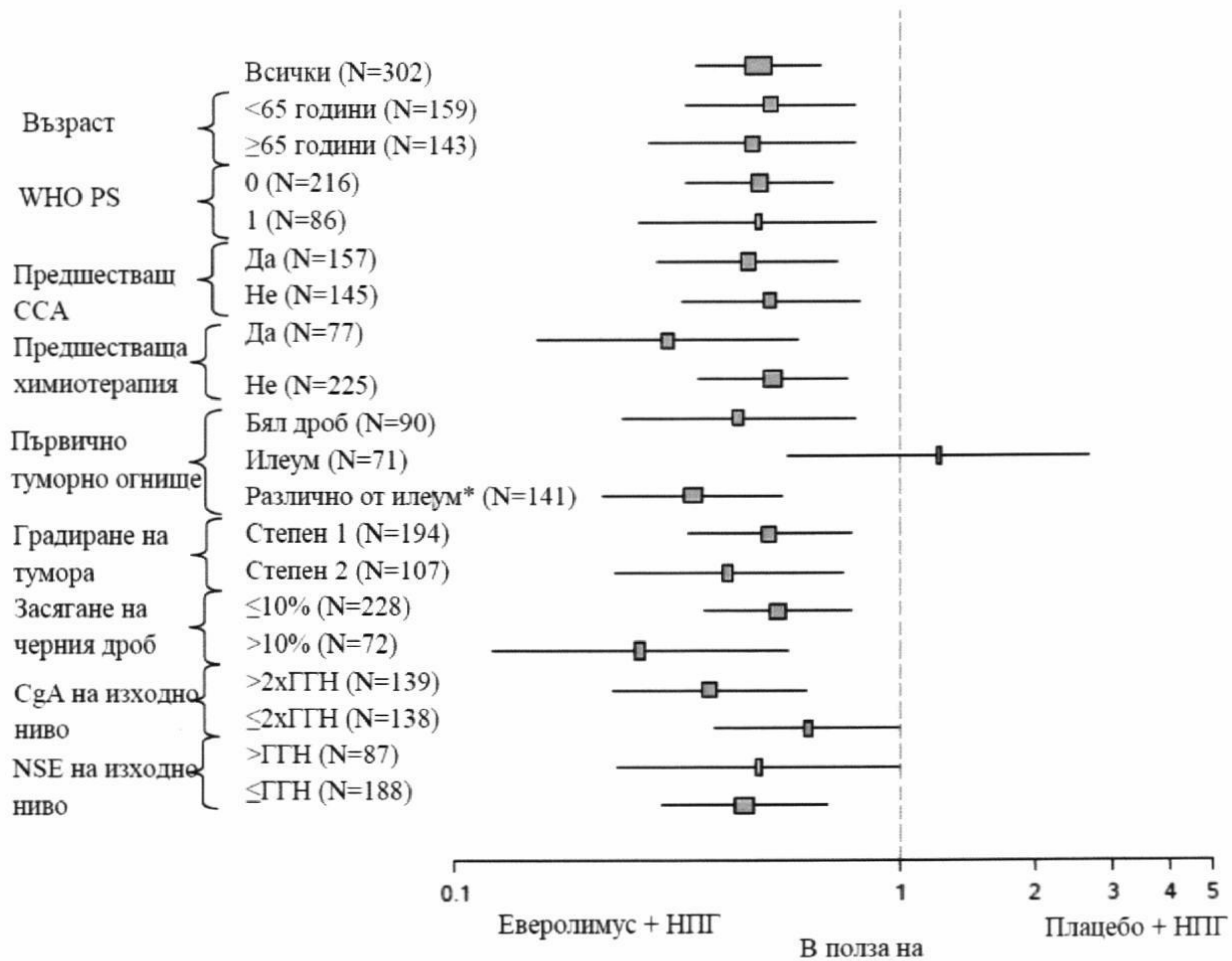


Брой пациенти, изложени на риск													
Време (месеци)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Еверолимус	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Плацебо	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

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



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



\*Различно от илеум: стомах, колон, ректум, апендикс, цекум, дуоденум, йеюnum, карцином с неясно първично огнище и друг гастроинтестинален произход  
 ГН: Горна граница на нормата  
 СgA: Хромогранин А  
 NSE: Неврон специфична енолаза  
 Коефициент на риска (95% CI) от стратифициран Cox модел.

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

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

*Авансирал бъбречноклетъчен карцином*  
 RECORD-1 (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: тези, рандомизирани на плацебо, след това могат да започнат открито да получават еверолимус 10 mg/ден. По време на втория междинен анализ Комисията за независим мониторинг на данните (The Independent Data Monitoring Committee) препоръчва прекратяване на клиничното 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.

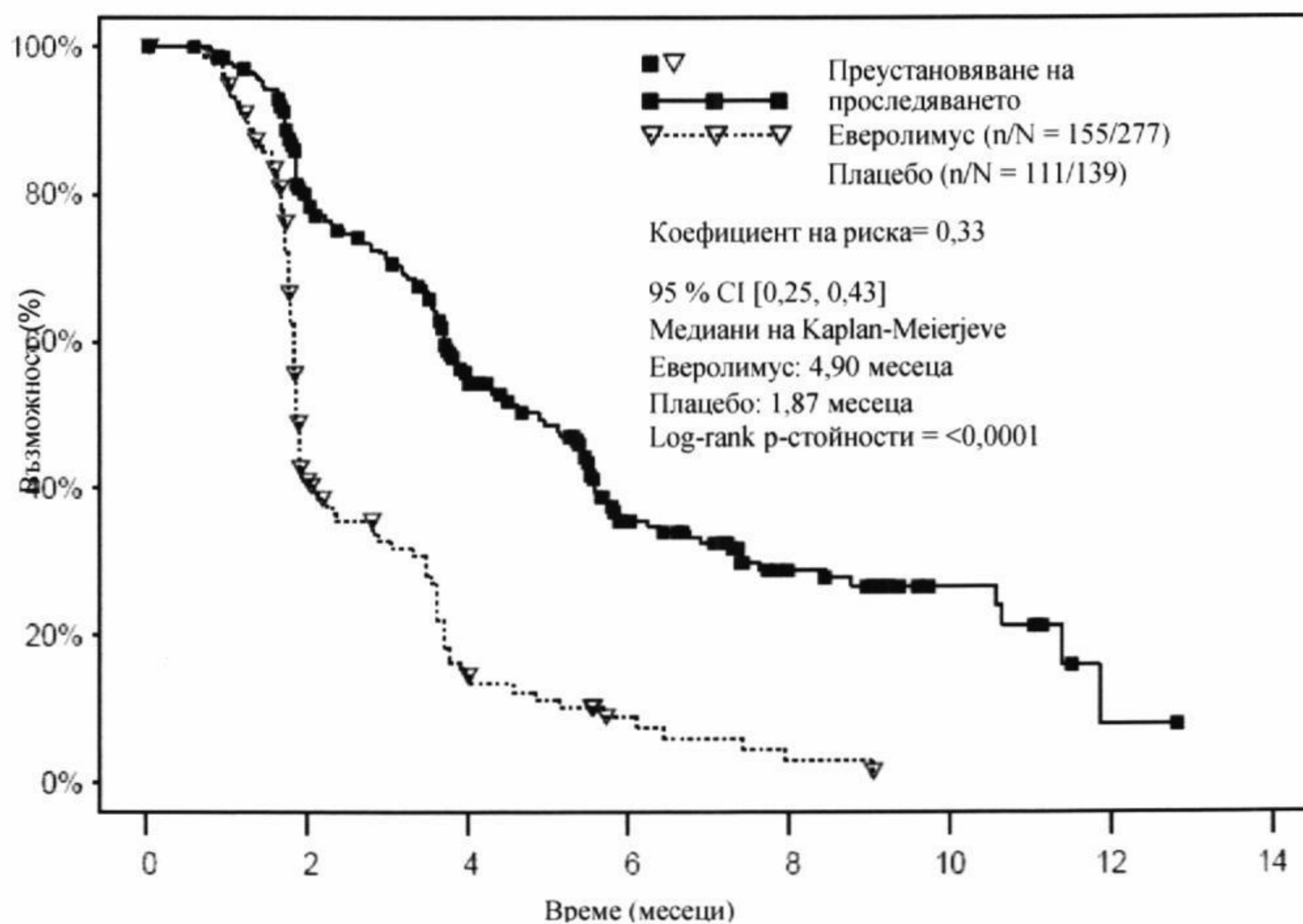
Еверолимус превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна цел - преживяемост без прогресия със статистически значима 67% редукция на риска от прогресия или смърт (вж. Таблица 7 и Фигура 6).

**Таблица 7 RECORD-1 – Преживяемост без прогресия, резултати**

Популация	n	Еверолимус n=277	Плацебо n=139	Коефициент на риска	р- стойност
		<b>Медиана на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)</b>			
<b>Първичен анализ</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>Поддържащи/чувствителни анализи</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>MSKCC прогностичен скор (заслепен независим централен преглед)</b>					
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
<sup>a</sup> Стратифициран логаритмично преобразуван rank тест (log-rank test)					



**Фигура 6 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
Еверолимуc	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 еверолимуc спрямо 9% за плацебо.

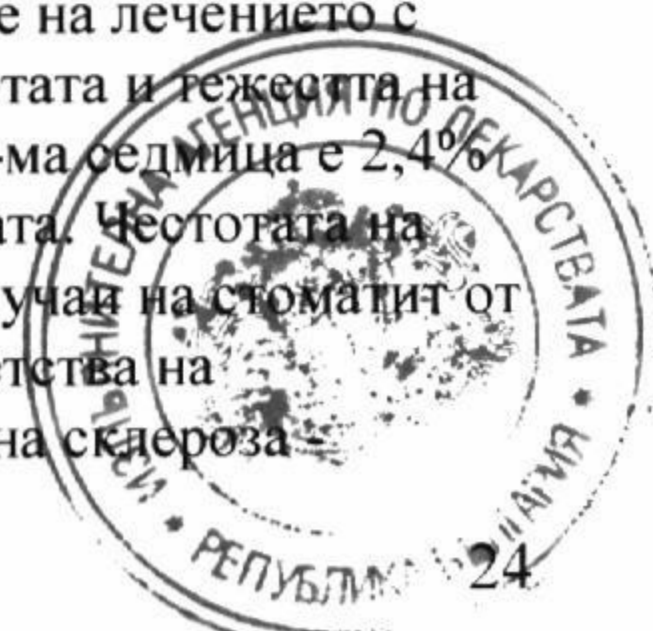
Потвърден обективен туморен отговор се наблюдава при 5 пациента (2%), получаващи Еверолимуc Крка, и при нито един от пациентите, получаващи плацебо. Поради тази причина преживяемостта без прогресия първично отразява популацията със стабилизирано заболяване (съответстващо на 67% от групата на лечение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

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 еверолимуc 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 еверолимуc (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 еверолимуc (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  $\geq 2$  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 еверолимуc при приложение в онкологията или при туберозна скалероза.





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 референтния лекарствен продукт, съдържащ еверолимус във всички подгрупи на педиатричната популация при невроендокринни тумори от панкреатичен произход, торакални невроендокринни тумори и при бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата 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 апаратния централен компартимент и 517 l за апаратния 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 фосфатидилхолинов 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.

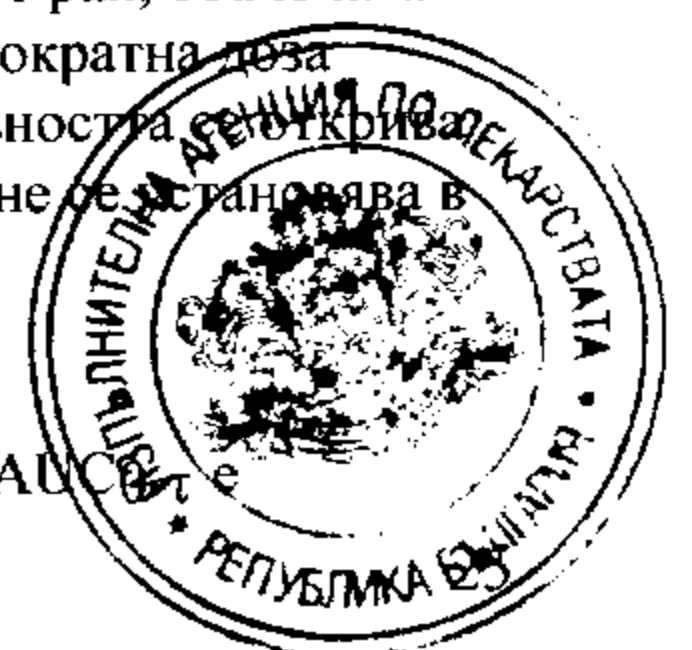
#### Елиминиране

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, обаче има данни от проучвания при трансплантирани пациенти. След прилагане на еднократна доза радиоактивно белязан еверолимус заедно с циклоспорин, 80% от радиоактивността се установява във фецеса, а 5% се екскретира в урината. Изходното лекарствено вещество не се установява в урината или фецеса.

#### Фармакокинетика при стационарност

След прилагане на еверолимус при пациенти с авансирани солидни тумори, AUC



пропорционална на дозата в диапазона 5 до 10 mg дневна доза. Стационарното 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 индивиди с умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) е била два пъти по-висока от тази при 8-те индивиди с нормална чернодробна функция.

Във второто проучване при 34 индивиди 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*

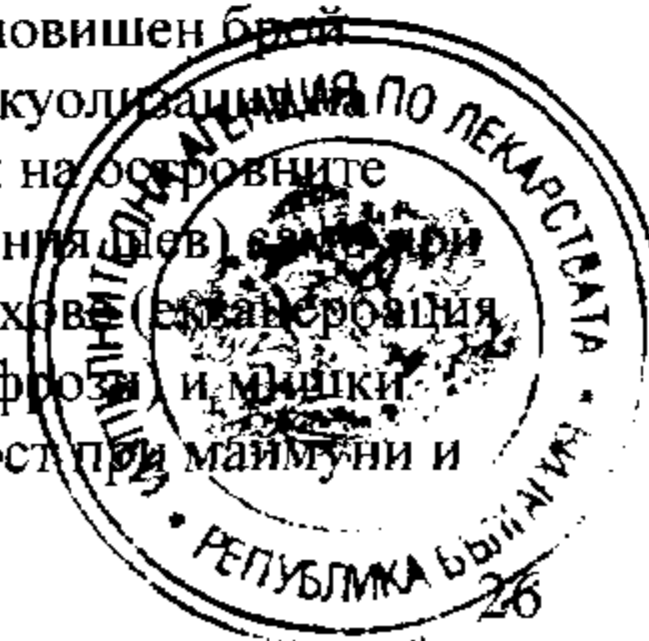
При популационна фармакокинетична оценка при болни от рак пациенти, не се установява значимо влияние на възрастта (27-85 години) върху пероралния клирънс на еверолимус.

##### *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 прев) при плъхове. Незначителни промени в бъбреците са били наблюдавани при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубулния епител, по-чести хидронефроза 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 Спийськ 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**

OPA/Al/PVC/Al блистер

Еверолимус Крка 2,5 mg таблетки е наличен в опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки.  
Еверолимус Крка 5 mg таблетки и Еверолимус Крка 10 mg таблетки са налични в опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.№: 20180216 – Еверолимус Крка 2,5 mg

Reg.№: 20180217 – Еверолимус Крка 5 mg

Reg.№: 20180218 – Еверолимус Крка 10 mg

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

Дата на първо разрешаване: 10.08.2018

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

18 Май 2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

