

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Everolimus Stada, 5 mg, tabletki
Everolimus Stada, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg: Każda tabletki zawiera 5 mg ewerolimusu.
10 mg: Każda tabletki zawiera 10 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

5 mg: Każda tabletki zawiera 131 mg laktozy.
10 mg: Każda tabletki zawiera 262 mg laktozy.

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

5 mg: owalne płaskie tabletki koloru białego do złamanej bieli, z wytłoczonym napisem „EVR” na jednej stronie i „5” na drugiej, długości około 12 mm i szerokości 5 mm.
10 mg: owalne płaskie tabletki koloru białego do złamanej bieli, z wytłoczonym napisem „EVR” na jednej stronie i „NAT” na drugiej, długości około 15 mm i szerokości 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptorów HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji choroby po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub rozsiaanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki o wysokim lub pośrednim stopniu zróżnicowania, u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rak nerkowokomórkowy

Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Everolimus Stada powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Na potrzeby różnych schematów dawkowania produkt leczniczy Everolimus Stada dostępny jest w postaci tabletek w dawkach 5 mg i 10 mg.

Zalecana dawka wynosi 10 mg ewerolimusu raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Leczenie ciężkich i (lub) niemożliwych do zaakceptowania podejrzewanych działań niepożądanych, może wymagać zmniejszenia dawki i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada. Modyfikacja dawki zazwyczaj nie jest wymagana w przypadku działań niepożądanych o nasileniu 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę.

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku różnych działań niepożądanych (patrz także punkt 4.4).

Tabela 1 Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu leczniczego Everolimus Stada

Działanie niepożądane	Nasilenie¹	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Everolimus Stada
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	2. stopień	Rozważyć przerwanie leczenia, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę. Zakończyć leczenie, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.
	3. stopień	Przerwać leczenie do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zapalenie jamy ustnej	2. stopień	Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Wznowić leczenie w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.
	3. stopień	Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.

	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Pozostałe niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolicznych)	2. stopień	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności modyfikowania dawki. Jeśli objawy toksyczności nie są tolerowane, należy okresowo przerwać leczenie, do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.
	3. stopień	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zaburzenia metaboliczne (np. hiperglikemia, dyslipidemia)	2. stopień	Brak konieczności modyfikacji dawki.
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie. Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Małopłytkowość	2. stopień (<75, $\geq 50 \times 10^9/l$)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia ($\geq 75 \times 10^9/l$). Wznowić leczenie w tej samej dawce.
	3. i 4. stopień (<50 $\times 10^9/l$)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia ($\geq 75 \times 10^9/l$). Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.
Neutropenia	2. stopień ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Brak konieczności modyfikacji dawki.
	3. stopień (<1, $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1 \times 10^9/l$). Wznowić leczenie w tej samej dawce.
	4. stopień (<0,5 $\times 10^9/l$)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1 \times 10^9/l$). Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.
Gorączka neutropeniczna	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i ustąpienia gorączki. Wznowić leczenie w dawce 5 mg na dobę.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
¹ Stopniowanie nasilenia objawów według National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (wersja 3.0)		

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.

- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie produktu leczniczego Everolimus Stada jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę. Dawkowanie należy zmodyfikować, jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewerolimusu u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Everolimus Stada powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Everolimus Stada w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) były często zgłaszane u pacjentów przyjmujących ewerolimus (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były ciężkie, a w rzadkich przypadkach odnotowano zgon. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów.

W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, takie jak pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) (patrz punkt „Zakażenia” poniżej). Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu (2. stopnia) lub ciężkim nasileniu (3. stopnia) wskazane może być podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

U pacjentów, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc (PJP, PCP).

Zakażenia

Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących ewerolimus występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza lub pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg

(np. wystąpienie posocznicy, niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada należy odpowiednio leczyć i całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas stosowania produktu leczniczego Everolimus Stada, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia; w przypadku rozpoznania zakażenia, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Everolimus Stada.

Jeżeli zostanie rozpoznane inwazyjne ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada i przeprowadzić u pacjenta odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze.

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Występowanie PJP/PCP może być związane z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Należy rozważyć profilaktykę PJP, PCP u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej, w tym owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych ewerolimusem (patrz punkt 4.8). Zapalenie jamy ustnej występuje głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wyniki badania z jedną grupą terapeutyczną z udziałem pacjentek po menopauzie chorujących na raka piersi leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestaniem sugerowały, że stosowanie bezalkoholowego doustnego roztworu kortykosteroidu podawanego jako płyn do płukania jamy ustnej w pierwszych 8 tygodniach leczenia może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej (patrz punkt 5.1). Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej może zatem obejmować profilaktyczne i (lub) terapeutyczne stosowanie terapii miejscowych, takich jak bezalkoholowy doustny roztwór kortykosteroidu w postaci płynu do płukania jamy ustnej. Należy natomiast unikać stosowania produktów zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Zaleca się monitorowanie w celu wykrycia zakażenia grzybiczego i jego leczenie, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leki na bazie steroidów. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne i monitorowanie parametrów laboratoryjnych

Czynność nerek

Zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej o nasileniu łagodnym, oraz białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznika we krwi (BUN), stężenie białka w moczu lub stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy we krwi

Obserwowano przypadki hiperglikemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Częstsze kontrolowanie zaleca się w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Everolimus Stada z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnego wyrównania glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada.

Stężenie lipidów we krwi

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Everolimus Stada obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie.

Parametry hematologiczne

Zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilów i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia oznaczać pełną morfologię krwi.

Hormonalnie czynne rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, ewerolimus w skojarzeniu z oktreotydem w postaci depot porównywano z placebo w skojarzeniu z oktreotydem w postaci depot. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. progression free survival), a pośrednia analiza (OS, ang. overall survival) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z oktreotydem w postaci depot. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia ewerolimusem u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Everolimus Stada. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Everolimus Stada w oparciu o przewidywaną wartość AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na wydanie zaleceń co do dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Everolimus Stada w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Everolimus Stada jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na everolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego Everolimus Stada jest zalecane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), wyłącznie w sytuacji, gdy potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności klinicznej potwierdzających zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy Everolimus Stada zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Powikłania w gojeniu ran

Utрудnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym everolimusu. Należy zatem zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Everolimus Stada w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Everolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie everolimusu. W warunkach *in vitro* everolimus jest kompetycyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 2 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie everolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie everolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub napływ everolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie everolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie everolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie napływu everolimusu z komórek jelita.

Tabela 2 Wpływ innych substancji czynnych na everolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja - Zmiana AUC/C _{max} everolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Silne inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC↑ 15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worykonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia everolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir		
Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC↑ 4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć obniżenie dawki do 5 mg na dobę lub 2,5 mg na dobę. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecana modyfikacja dawkowania może nie być optymalna dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych. W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora CYP3A4 należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 2 do 3 dni (przeciętny czas eliminacji większości najczęściej stosowanych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Everolimus Stada stosowanej przed
Imatynib	AUC↑ 3,7-krotnie C _{max} ↑ 2,2-krotnie	
Werapamil	AUC↑ 3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	
Cyklosporyna, doustnie	AUC↑ 2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost ekspozycji.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nie badano. Przewidywany wzrost ekspozycji.	
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost ekspozycji.	

		rozpoczęciem leczenia skojarzonego.
Sok grejpfrutowy lub inne produkty spożywcze wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne różnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego stosowania.
Silne i umiarkowane induktory CYP3A4		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Everolimus Stada z silnymi induktorami CYP3A4. Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Everolimus Stada z silnym induktorem CYP3A4, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Everolimus Stada z 10 mg na dobę nawet do 20 mg na dobę, etapami co 5 mg lub mniej w 4 i 8 dniu po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Everolimus Stada spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 3 do 5 dni (uzasadniony czas odwrócenia indukcji enzymów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Everolimus Stada sprzed leczenia skojarzonego.
Deksametazon	Nie badano. Przewidywane obniżenie ekspozycji.	
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	Nie badano. Przewidywane obniżenie ekspozycji.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane obniżenie ekspozycji.	
Dziurawiec (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Nie badano. Przewidywane duże obniżenie ekspozycji na ewerolimus.	Podczas leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.

Leki, których stężenia w osoczu mogą ulec zmianie po podaniu ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnym ewerolimusu w dawce 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwego substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości C_{max} midazolamu i 30% wzrost AUC_(0-inf) midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 w jelicie przez ewerolimus. Zatem produkt leczniczy Everolimus Stada może wpływać na biodostępność jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak

spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i oktreotydu w postaci depot zwiększyło C_{\min} oktreotydu, przy stosunku średniej geometrycznej (ewerolimus/placebo) wynoszącej 1,47. Nie udało się ustalić, czy ma to istotny klinicznie wpływ na skuteczność odpowiedzi na leczenie ewerolimusem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i eksemestanu spowodowało zwiększenie C_{\min} i C_{2h} eksemestanu odpowiednio o 45% i 64%. Jednak odpowiednie stężenia estradiolu w stanie stacjonarnym (4 tygodnie) nie różniły się w obu grupach leczenia. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, otrzymujących to leczenie skojarzone nie obserwowano częściej zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem eksemestanu. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie stężeń eksemestanu miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada (patrz punkt 4.4). Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (Bacillus Calmette-Guerin, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21a.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (należą do nich np. doustna, iniekcyjna, lub implantowana niezawierającą estrogenów hormonalna metoda kontroli narodzin, antykoncepcja oparta na progesteronie, histerektomia, podwiązanie jajowodów, całkowita abstynencja, metody mechaniczne, wkładka wewnątrzmaciczna i (lub) sterylizacja kobiet/mężczyzn). W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Everolimus Stada kobietom w ciąży i kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy ewerolimus przenika do mleka kobiecego. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące produkt leczniczy Everolimus Stada nie powinny karmić piersią podczas leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u pacjentek obserwowano brak miesiączki (wtórny brak miesiączki i inne zaburzenia menstruacyjne) i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). Na podstawie obserwacji nieklinicznych stwierdza się możliwość upośledzenia płodności mężczyzn i kobiet w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Everolimus Stada może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 672 pacjentów leczonych ewerolimusem w ramach dziesięciu badań klinicznych, w tym pięciu randomizowanych, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowanych placebo badań fazy III oraz pięciu otwartych badań fazy I i fazy II.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, pogorszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenia smaku, zapalenie płuc (pneumonitis), obrzęki obwodowe, hiperglikemia, osłabienie, świąd, spadek masy ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc (pneumonitis), osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc (pneumonia), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i cukrzyca. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0 i 4.03.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych w łącznej populacji ocenianej pod względem bezpieczeństwa. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz kategorią częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najlżejszych.

Tabela 3 Działanie niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych

Klasa układu narządów	Częstość	Termin preferowany
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo częste	Zakażenia ^a , *
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo częste	Niedokrwistość
	Częste	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia
	Niezbyt częste	Pancytopenia
	Rzadkie	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu odpornościowego	Niezbyt częste	Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo częste	Pogorszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia
	Częste	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	Częste	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo częste	Zaburzenia smaku, ból głowy
	Niezbyt częste	Brak czucia smaku
Zaburzenia oka	Częste	Obrzęk powiek
	Niezbyt częste	Zapalenie spojówek
Zaburzenia kardiologiczne	Niezbyt częste	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Częste	Krwotok ^b , nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt częste	Zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo częste	Zapalenie płuc (pneumonitis) ^c , krwawienie z nosa, kaszel
	Częste	Duszność
	Niezbyt częste	Krwioplucie, zatorowość płucna
	Rzadkie	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo częste	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, mdłości
	Częste	Wymioty, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, niestrawność, zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częste	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	Bardzo częste	Wysypka, świąd
	Częste	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręka-stopa, złuszczenie skóry, zmiany skórne
	Rzadkie	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częste	Bóle stawów
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	Częste	Białkomocz*, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek*
	Niezbyt częste	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częste	Nieregularne miesiączkowanie ^e
	Niezbyt częste	Brak miesiączki ^e
Zaburzenia ogólnoustrojowe i zaburzenia w miejscu podania leku	Bardzo częste	Zmęczenie, osłabienie, obrzęki obwodowe
	Częste	Gorączka
	Niezbyt częste	Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, utrudnione gojenie się ran
Badania diagnostyczne	Bardzo częste	Zmniejszenie masy ciała

* Patrz także podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

^a W tym wszystkie działania uwzględnione w klasie “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, w tym (często) zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego; (niezbyt często) zapalenie oskrzeli, półpasiec, posocznica, ropnie i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza, pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis*

- jirovecii (carinii) (PJP, PCP) i zapalenie wątroby typu B (patrz także punkt 4.4)] oraz (rzadko) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego
- ^b W tym inne krwawienia z różnych miejsc niewymienione osobno
 - ^c W tym (często) zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych
 - ^d W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka
 - ^e Częstość w oparciu o liczbę kobiet w wieku od 10 do 55 lat w danych zbiorczych

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu.

Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i na podstawie zgłoszeń spontanicznych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z przypadkami braku miesiączki (wtórnego braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, zarówno w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, jak i w przypadkach, gdy nie stosowano leków z tej grupy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W łączonej populacji, ocenianej pod względem bezpieczeństwa, 37% pacjentów leczonych ewerolimusem było w wieku ≥ 65 lat. Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat (20% vs. 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (pneumonitis, w tym choroba śródmiąższowa płuc), zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia i duszność.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EG02

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus obniża poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) nasilającego procesy angiogenezy w obrębie guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

BOLERO-2 (badanie CRAD001Y2301) było randomizowanym wielośrodkowym badaniem fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z eksemestanem, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji receptora HER2/neu, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu letrozolem lub anastrozolem. Randomizacja była stratyfikowana względem udokumentowanej wrażliwości na wcześniej stosowaną terapię hormonalną oraz obecności przerzutów w narządach wewnętrznych. Wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną definiowano jako (1) udokumentowaną korzyść kliniczną (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], stabilizacja choroby ≥ 24 tygodnie) w trakcie stosowania co najmniej jednej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej lub (2) co najmniej 24 miesiące hormonalnej terapii uzupełniającej przed wystąpieniem wznowy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (progression - free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w Guzach Litych) na podstawie oceny badacza (badanie radiologiczne oceniane lokalnie). Dodatkowe analizy PFS prowadzono w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną.

Do drugorzędowych punktów końcowych należało przeżycie całkowite (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej, bezpieczeństwo, zmiana jakości życia (QoL) oraz czas do pogorszenia stanu sprawnościowego wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Łącznie 724 pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 2:1 do grupy leczenia skojarzonego przyjmującej ewerolimus (10 mg na dobę) + eksemestan (25 mg na dobę) (n=485) lub do grupy przyjmującej placebo + eksemestan (25 mg na dobę) (n=239). W momencie przeprowadzania ostatecznej analizy OS, mediana czasu trwania leczenia ewerolimusem wyniosła 24,0 tygodnie

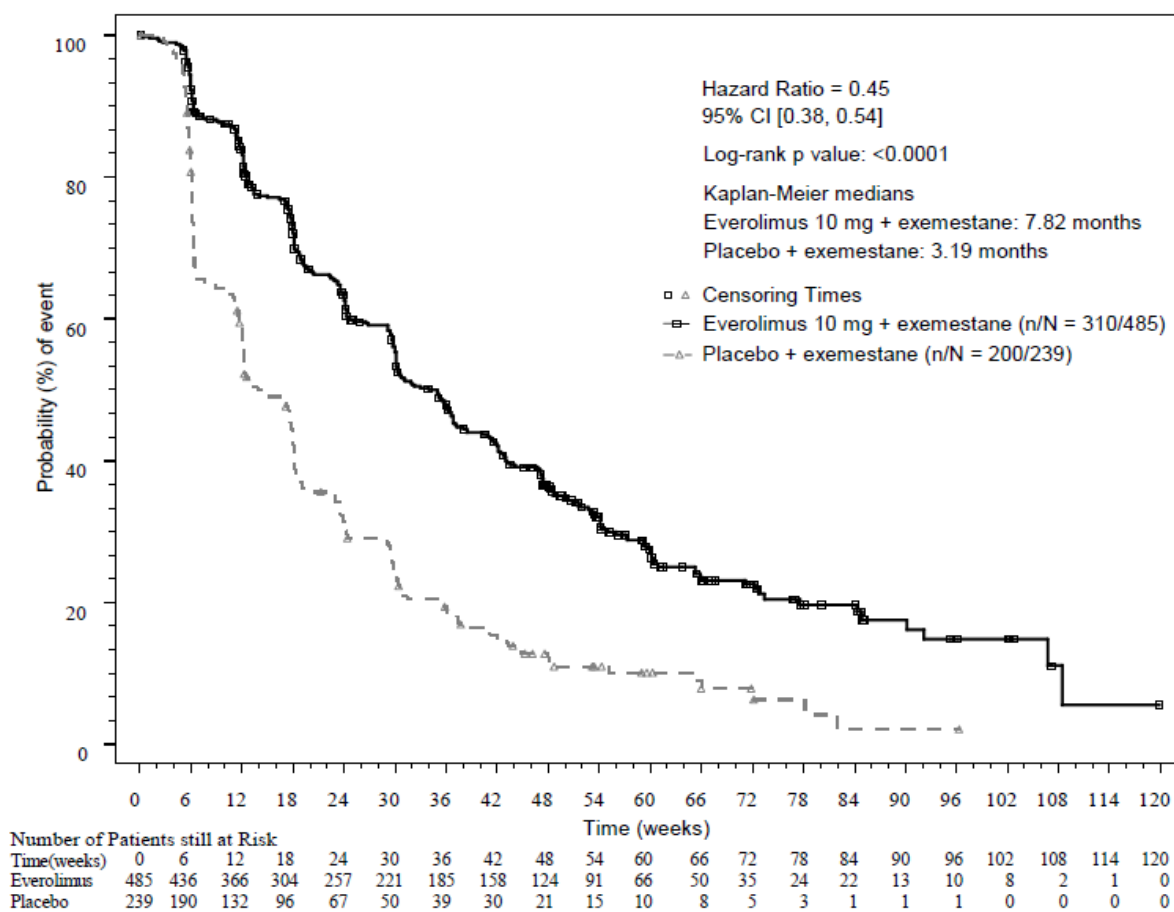
(zakres 1,0-199,1 tygodni). Mediana czasu trwania leczenia eksemestanem była dłuższa w grupie przyjmującej ewerolimus + eksemestan i wyniosła 29,5 tygodni (1,0-199,1) w porównaniu do 14,1 tygodni (1,0-156,0) w grupie przyjmującej placebo + eksemestan.

W odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych wyniki dotyczące skuteczności otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 4 i Rycina 1). W chwili progresji pacjentki z grupy otrzymującej placebo + eksemestan nie przechodziły do grupy przyjmującej ewerolimus.

Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BOLERO-2

Analiza	Ewerolimus ^a n=485	Placebo ^a n=239	Iloraz ryzyka	Wartość p
Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)				
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Mediana przeżycia całkowitego (miesiące) (95% CI)				
Mediana przeżycia całkowitego	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Najlepsza odpowiedź całkowita (%) (95% CI)				
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych ^b	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/d ^d	<0,0001 ^e
Wskaźnik korzyści klinicznej ^c	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/d ^d	<0,0001 ^e
^a W skojarzeniu z eksemestanem ^b Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową ^c Wskaźnik korzyści klinicznej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową, lub chorobą stabilną ≥ 24 tygodnie ^d Nie dotyczy ^e Wartość p jest otrzymywana na podstawie dokładnego testu Cochran-Mantel-Haenszela z użyciem stratyfikowanej wersji testu permutacji Cochran-Armitage'a.				

Ryc. 1 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu BOLERO-2 (ocena wyniku badania radiologicznego dokonana przez badacza)



Szacowany wpływ leczenia na PFS został potwierdzony wynikami planowanej analizy podgrup w odniesieniu do PFS wg oceny badacza. We wszystkich analizowanych podgrupach (wiek, wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną, liczba zajętych narządów, obecność zmian zlokalizowanych wyłącznie w kościach oraz przerzutów do narządów wewnętrznych oraz występowanie we wszystkich najważniejszych podgrupach demograficznych i prognostycznych) pozytywny wpływ leczenia obserwowano w grupie terapii skojarzonej ewerolimusem z eksemestanem z szacowanym ilorazem ryzyka wynoszącym od 0,25 do 0,60 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z eksemestanem.

Nie obserwowano różnic w czasie do pogorszenia (>5%) wyników funkcjonalnych domen QLQ-C30 w obu grupach.

Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET)

RADIANT-3 (badanie CRAD001C2324), wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) w porównaniu do zastosowania placebo w skojarzeniu z BSC u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, wykazało istotną statystycznie korzyść kliniczną z zastosowania ewerolimusu względem placebo, przejawiającą się 2,4-krotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (11,04 miesiąca wobec 4,6 miesiąca), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,4 p<0,0001) (patrz Tabela 5 i Rycina 2).

W badaniu RADIANT-3 uczestniczyli pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy. Dozwolone było leczenie analogami somatostatyny, jako element BSC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, oceniony za pomocą kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych). Po udokumentowaniu radiologicznym progresji choroby, badacz mógł ujawnić, jaki produkt leczniczy przyjmują pacjenci. Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej placebo mogli następnie przyjmować ewerolimus w otwartej fazie badania.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie całkowite (OS).

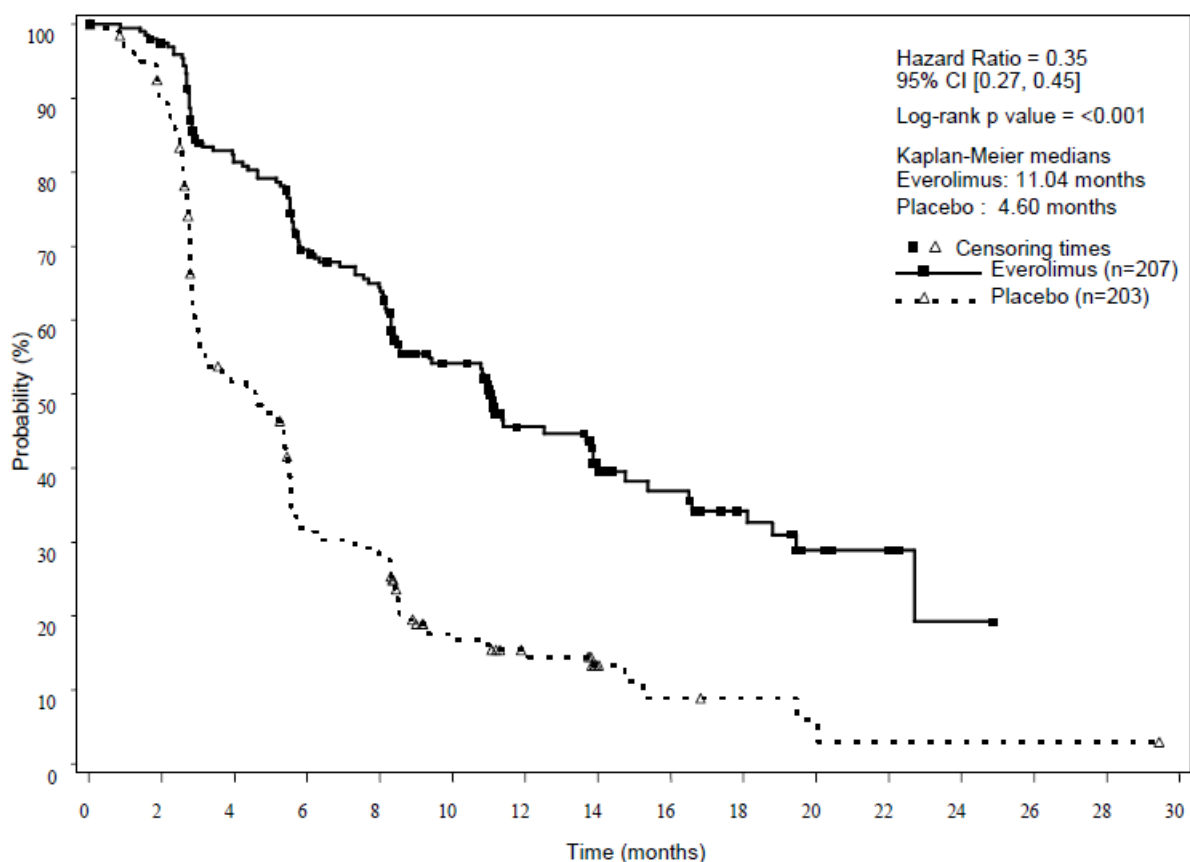
Łącznie 410 pacjentów zostało randomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej ewerolimus w dawce 10 mg na dobę (n=207) lub placebo (n=203). Dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów były dobrze zrównoważone (mediana wieku 58 lat, 55% mężczyzn, 78,5% pacjentów rasy białej). Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów w obu grupach badania otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe. Mediana czasu trwania zaślepiętego leczenia w badaniu wyniosła 37,8 tygodni (zakres 1,1-129,9 tygodni) w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 16,1 tygodni (zakres 0,4-147,0 tygodni) w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Po wystąpieniu progresji choroby lub po rozkodowaniu badania, 172 z 203 pacjentów (84,7%) pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo przeszło do grupy otrzymującej otwarte leczenie ewerolimusem. Mediana czasu trwania leczenia otwartego wyniosła 47,7 tygodni u wszystkich pacjentów; 67,1 tygodni u 53 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ewerolimus, którzy przeszli na otwarte leczenie ewerolimusem oraz 44,1 tygodni u 172 pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otwartego leczenia ewerolimusem.

Tabela 5 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RADIANT-3

Populacja	Ewerolimus n=207	Placebo n=203	Iloraz ryzyka (95% CI)	Wartość p
Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)				
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Mediana przeżycia całkowitego (miesiące) (95% CI)				
Mediana przeżycia całkowitego	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Ryc. 2 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu RADIANT-3 (ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza)



Liczba pacjentów z grupy ryzyka

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

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

RECORD-1 (badanie CRAD001C2240), wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie fazy III, z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano podawanie ewerolimusu w dawce 10 mg na dobę z placebo, w każdym przypadku w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami, u których nastąpił postęp choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI – vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) (sunitynibem, sorafenibem lub zarówno sunitynibem, jak i sorafenibem). Dozwolone było również wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem alfa. Pacjentów stratyfikowano według skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - MSKCC (rokowanie dobre - pośrednie - niekorzystne) i według rodzaju przebytego leczenia przeciwnowotworowego (1 lub 2 leki z grupy VEGFR-TKI).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby, oceniane na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych) przez zaślepiiony niezależny ośrodek centralny. Drugorzędowe punkty końcowe badania to bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, przeżywalność całkowita, objawy związane z chorobą i jakość życia. Po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby badacz mógł ujawnić przynależność pacjenta do grupy: pacjentom, którzy zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej placebo, mogło być zaoferowane leczenie ewerolimusem w dawce 10 mg na dobę. Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (ang.

Independent Data Monitoring Committee) zaleciła zakończenie badań w czasie drugiej analizy w trakcie trwania badania, gdyż osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy.

Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej ewerolimus (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% uczestników rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]). Mediana czasu trwania leczenia zaślepionego wyniosła 141 dni (zakres 19-451 dni) w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-295 dni) w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

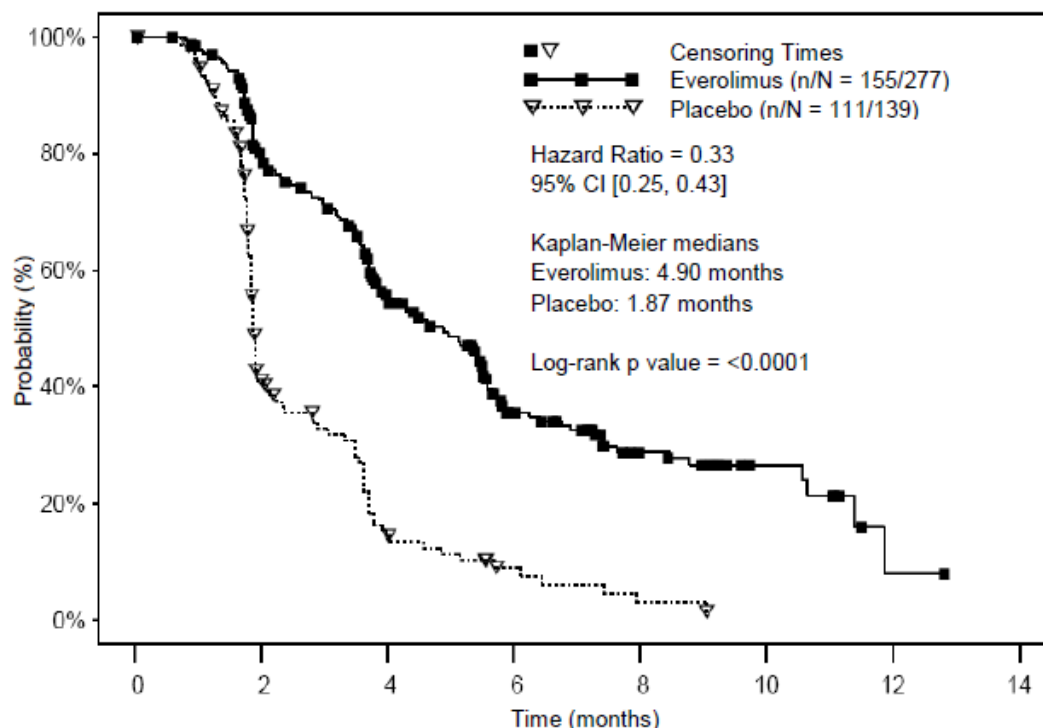
Wykazano przewagę ewerolimusu w porównaniu do placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli przeżywalności bez progresji choroby, ze statystycznie istotnym 67% obniżeniem ryzyka progresji choroby lub śmierci (patrz Tabela 6 i Rycina 3).

Tabela 6 RECORD-1 - Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Ewerolimus n=277	Placebo n=139	Poraz ryzyka (95% CI)	Wartość p
		Mediana przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)			
Analiza pierwszorzędowa					
Razem (centralna niezależna analiza zaślepionej grupy pacjentów)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analizy pomocnicze/analizy czułości					
Razem (ocena lokalna dokonywana przez badaczy)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>Skala prognostyczna MSKCC (zaślepienie niezależne oceny dokonane centralnie)</i>					
Rokowanie dobre	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Rokowanie pośrednie	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Rokowanie niekorzystne	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Logarytmiczny test rang z warstwowym doбором prób

Ryc. 3 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu RECORD-1 (niezależna ocena centralna)



No. of patients still at risk	
Time (months)	
0	277
2	192
4	115
6	51
8	26
10	10
12	1
14	0

Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Wskaźniki przeżywalności bez progresji choroby w okresie sześciu miesięcy wyniosły 36% w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu z 9% w grupie przyjmującej placebo.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną zaobserwowano u 5 pacjentów (2%) przyjmujących ewerolimus, podczas gdy nie zaobserwowano jej w ogóle w grupie przyjmującej placebo. Tym samym, przeżywalność bez progresji choroby dotyczy głównie populacji z ustabilizowaną chorobą (odpowiadającej 67% grupy przyjmującej ewerolimus).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy przeżywalności całkowitej (iloraz ryzyka 0,87; przedział ufności: 0,65-1,17; $p=0,177$). Po stwierdzeniu progresji choroby i podaniu ewerolimusu pacjentom przydzielonym pierwotnie do grupy placebo, wykazano brak różnic w przeżywalności całkowitej związanych z rodzajem leczenia.

Inne badania

Zapalenie jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych ewerolimusem (patrz punkt 4.4 i 4.8). W badaniu z jedną grupą terapeutyczną przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu z udziałem kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ($n=92$) stosowano miejscowe leczenie bezalkoholowym doustnym roztworem deksametazonu o stężeniu 0,5 mg/5 ml w postaci płynu do płukania jamy ustnej (4 razy na dobę przez pierwsze 8 tygodni), od chwili rozpoczęcia leczenia ewerolimusem (w dawce 10 mg na dobę) w skojarzeniu z eksemestanem (w dawce 25 mg na dobę), aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia ≥ 2 po 8 tygodniach wyniosła 2,4% ($n=2/85$ pacjentek, u których możliwe było dokonanie oceny), co było wartością niższą od odsetków zgłaszanych w przeszłości. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia 1. wyniosła 18,8% ($n=16/85$) i nie zgłaszano żadnych przypadków zapalenia jamy ustnej o 3. lub 4.

stopniu nasilenia. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania leku w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla ewerolimusu we wskazaniach onkologicznych i w stwardnieniu guzowatym (TSC, ang. tuberous sclerosis complex), z wyjątkiem nieznacznie zwiększonej częstości występowania kandydozy jamy ustnej, którą zgłaszano u 2,2% (n=2/92) pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań ewerolimusu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu (C_{max}) po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, posiłki bogate w tłuszcze obniżały ogólnoustrojową ekspozycję na ewerolimus w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a szczytowe stężenie w osoczu C_{max} o 54%. Posiłki ubogie w tłuszcze obniżały wartość AUC o 32%, a C_{max} - o 42%. Mimo to, posiłki nie miały wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. U pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe leczonych ewerolimusem w dawce 10 mg na dobę około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem krążącym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy metabolity monohydroksylowe, dwa produkty hydrolytyczne z otwartymi pierścieniami i koniugat ewerolimusu z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus [w formie podstawowej] jest głównie odpowiedzialny za całą aktywność farmakologiczną.

Eliminacja

Średni klirens po podaniu doustnym (CL/F) ewerolimusu w dawce 10 mg na dobę u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wyniósł 24,5 l/h. Średni półokres eliminacji ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepach. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cyklosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmięnionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi nowotworami litymi wartość $AUC_{0-\tau}$ w stanie stacjonarnym była proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnano w ciągu dwóch tygodni. Wartości C_{max} są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. T_{max} wynosi od 1 do 2 godzin od podania leku. Stwierdzono znamiennej korelację pomiędzy $AUC_{0-\tau}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka ewerolimusu były oceniane w dwóch badaniach z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu w postaci tabletek 8 i 34 pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby.

W pierwszym badaniu średnia AUC ewerolimusu podanego 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) wzrosła dwukrotnie w porównaniu z 8 pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

W drugim badaniu z udziałem 34 pacjentów z różnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny, 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. AUC_{0-inf}) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.

Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku uzasadniają zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh.

Na podstawie wyników osiągniętych w tych dwóch badaniach, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się modyfikację dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens (CL/F) ewerolimusu. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na parametry farmakokinetyczne ewerolimusu u pacjentów po przebytym przeszczepie.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimusu podanego doustnie.

Pochodzenie etniczne

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby chorujących na nowotwory złośliwe. W analizie farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że wartość CL/F jest średnio o 20% wyższa u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusu oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i

myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małąp i świnek miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małąp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. Zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek u szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian). Nie obserwowano działania toksycznego na nerki u małąp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Coxsackie u małąp, zakażenie kokcydiami żołądka i jelit u świń miniaturowych, zmiany skórne u myszy i małąp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję tkankową.

W badaniu płodności samców szczurów, stwierdzano zmiany morfologii jąder przy dawce 0,5 mg/kg mc. i wyższych; przy 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te ograniczały płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu.

Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność samic. Jednak doustne dawki ewerolimusu podane samicom szczurów wynoszące $\geq 0,1$ mg/kg (około 4% AUC_{0-24h} u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 10 mg) skutkowały zwiększeniem liczby poronień w okresie przedimplantacyjnym.

Ewerolimus przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla embrionu i płodu przy ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło przy dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na embriony objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagenego. Podawanie ewerolimusu myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet przy najwyższych dawkach, będących odpowiednio 3,9 i 0,2 razy większe od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen (E 321)
Hypromeloz 3 mPa·s
Laktoza
Krospowidon typ A
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Produkt leczniczy Everolimus Stada o mocach 5 mg i 10 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 30, 90 tabletek lub 10x1, 30x1, 90x1 tabletek (blistry jednodawkowe).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Everolimus Stada, 5 mg, tabletki: 24760
Everolimus Stada, 10 mg, tabletki: 24761

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 25.05.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.05.2021