

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Everolimus Krka 2,5 mg tableta
Everolimus Krka 5 mg tableta
Everolimus Krka 10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Everolimus Krka 2,5 mg tableta
Jedna tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem
Jedna tableta sadrži 74,3 mg laktoze.

Everolimus Krka 5 mg tableta
Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem
Jedna tableta sadrži 148,5 mg laktoze.

Everolimus Krka 10 mg tableta
Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem Jedna tableta sadrži 297,0 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

2,5 mg tablete: bijele do gotovo bijele ovalne i bikonveksne tablete (približno 10 x 5 mm), s utisnutom oznakom E9VS na jednoj strani i 2,5 na drugoj strani.

5 mg tablete: bijele do gotovo bijele ovalne i bikonveksne tablete (približno 13 x 6 mm), s utisnutom oznakom E9VS 5 na jednoj strani.

10 mg tablete: bijele do gotovo bijele ovalne i bikonveksne tablete (približno 16 x 8 mm), s utisnutom oznakom E9VS 10 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore

Everolimus Krka je indiciran za liječenje hormon-receptor pozitivnog, HER2/neu negativnog uznapredovalog karcinoma dojke, u kombinaciji sa eksemestanom, u žena u postmenopauzi bez simptomatske visceralne bolesti nakon recidiva ili progresije slijedeći primjenu nesteroidnog inhibitora aromataze.

Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači

Everolimus Krka je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro ili umjereno diferenciranih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u gušterači, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću.

Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sistemu ili plućima

Everolimus Krka je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih (gradus 1 ili gradus 2) nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sistemu ili plućima, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Karcinom bubrežnih stanica

Everolimus Krka je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tokom ili nakon liječenja lijekovima koji ciljano djeluju protiv faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF-ciljana terapija).

**Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.**

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Everolimus Krka mora započeti i nadgledati ljekar s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Everolimus Krka je dostupan u obliku tableta od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg za različite režime doziranja.

Preporučena doza je 10 mg everolimusa jednom dnevno. Liječenje treba nastaviti sve dok postoji klinička dobit ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već uzeti uobičajeno propisanu sljedeću dozu.

Prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija

Zbrinjavanje suspektih teških i/ili nepodnošljivih neželjenih reakcija moglo bi zahtijevati smanjenje doze i/ili privremeni prekid liječenja lijekom Everolimus Krka. Za neželjene reakcije stepena 1, prilagođavanje doze obično nije potrebno. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučuje se doza od 5 mg dnevno pri čemu doza ne smije biti manja od 5 mg dnevno.

Tablica 1 sadrži sažetak preporuka za prilagođavanje doze kod specifičnih neželjenih reakcija (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1 Preporuke za prilagođavanje doze lijeka Everolimus Krka

Neželjena reakcija	Težina ¹	Prilagođavanje doze lijeka Everolimus Krka
Neinfektivni pneumonitis	Stepen 2	Razmotriti prekid liječenja dok se simptomi ne poboljšaju do stepena ≤ 1 . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno. Prekinuti liječenje ako nema oporavka unutar 4 sedmice.
	Stepen 3	Privremeno prekinuti liječenje dok simptomi ne dođu do stepena ≤ 1 . Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid liječenja.
	Stepen 4	Prekinuti liječenje.
Stomatitis	Stepen 2	Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena ≤ 1 . Ponovno započeti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati stomatitis stepena 2, prekinuti primjenu do oporavka do stepena ≤ 1 . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stepen 3	Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena < 1 . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stepen 4	Prekinuti liječenje.
Druge nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje)	Stepen 2	Ako je toksičnost podnošljiva, nije potrebno prilagođavanje doze. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primjenu do oporavka do stepena ≤ 1 . Ponovno započeti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost stepena 2, prekinuti liječenje do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stepen 3	Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stepen ≤ 1 . Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid liječenja.
	Stepen 4	Prekinuti liječenje.
Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	Stepen 2	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Stepen 3	Privremeni prekid primjene. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.

	Stepen 4	Prekinuti liječenje .
Trombocitopenija	Stepen 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti liječenje u istoj dozi.
	Stepen 3 i 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
Neutropenija	Stepen ($\geq 1 \times 10^9/l$)	2 Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Stepen 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti liječenje u istoj dozi.
	Stepen ($< 0,5 \times 10^9/l$)	4 Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
Febrilna neutropenija	Stepen 3	Privremeni prekid primjene do oporavka do stepena ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i povlačenja vrućice. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stepen 4	Prekinuti liječenje.
¹ Stepene se temelje na Zajedničkoj terminologiji za neželjene reakcije (CTCAE, engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v3.0 Nacionalnog instituta za rak (NCI, engl. <i>National Cancer Institute</i>)		

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A) - preporučena doza je 7,5 mg dnevno.
- Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B) - preporučena doza je 5 mg dnevno.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C) - Everolimus Krka se preporučuje samo ako željena dobit od liječenja premašuje potencijalni rizik. U tom slučaju, doza ne smije biti veća od 2,5 mg dnevno.

Dozu se mora prilagoditi ako se bolesnikov jetreni status (prema Child-Pugh klasifikaciji) promijeni tokom liječenja (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka everolimus u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Everolimus Krka je potrebno uzimati peroralno, jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, dosljedno ili uz obrok ili bez obroka (vidjeti dio 5.2). Everolimus Krka tablete moraju se progutati cijele sa čašom vode. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge derivate rapamicina ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je učinak specifičan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku bolest pluća) učestalo se prijavljuje u bolesnika koji uzimaju lijek everolimus (vidjeti dio 4.8). Neki su slučajevi bili teški i rijetko doveli do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa mora se uzeti u obzir u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, pleuralni izljev, kašalj ili

Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.

dispneja, te u kojih su odgovarajućim pretragama isključeni infekcija, novotvorine i drugi nemedicinski uzroci. Pri diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa potrebno je isključiti oportunističke infekcije kao što je pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) (vidjeti niže „Infekcije“). Bolesnike se mora savjetovati da odmah prijave nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih simptoma.

Bolesnici u kojih se razviju radiološke promjene koje govore u prilog neinfektivnog pneumonitisa, a koji imaju malo simptoma, ili uopće nemaju simptoma, mogu nastaviti liječenje lijekom Everolimus Krka bez prilagodbe doze. Ako su simptomi umjereni (stepen 2) ili teški (stepen 3) možda će biti indicirana primjena kortikosteroida dok se klinički simptomi ne povuku.

U bolesnika koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida za liječenje neinfektivnog pneumonitisa može se razmotriti profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može povećati sklonost bolesnika prema bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim uzročnicima (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije, kao što je aspergiloza, kandidijaza ili pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitis B virusa, opisane su u bolesnika koji su uzimali everolimus. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovele su do sepse, zatajenja disanja ili jetre) i ponekad smrtonosne.

Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika za nastanak infekcije tokom primjene lijeka Everolimus Krka. Već postojeće infekcije potrebno je pravilno liječiti i potpuno izliječiti prije početka liječenja lijekom Everolimus Krka. Za vrijeme uzimanja lijeka Everolimus Krka, potrebno je biti na oprezu zbog mogućnosti pojave simptoma i znakova infekcije; u slučaju potvrde dijagnoze infekcije, odmah je potrebno započeti odgovarajuće liječenje i razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene lijeka Everolimus Krka.

Ako je postavljena dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, liječenje lijekom Everolimus Krka potrebno je odmah i trajno prekinuti i u bolesnika provesti odgovarajuće antifungalno liječenje.

U bolesnika koji su primali everolimus prijavljeni su slučajevi pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP se može povezati s istovremenom primjenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Kada je potrebna istovremena primjena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva, potrebno je razmotriti profilaksu za PJP/PCP.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na anafilaksiju, dispneju, crvenilo, bol u prsima ili angioedem (tj. oticanje dišnih puteva ili jezika, s ili bez poremećaja disanja) zabilježene su pri primjeni everolimusa (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istovremeno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, koji uključuje ulceracije u usnoj šupljini i oralni mukozitis, najčešće je zabilježena neželjena reakcija u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.8). Stomatitis se većinom javlja unutar prvih 8 sedmica liječenja. Ispitivanje s jednom skupinom u postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke liječenih everolimusom plus eksemestanom ukazalo je na to da bi bezalkoholna oralna otopina kortikosteroida, primijenjena kao otopina za ispiranje usta tokom prvih 8 sedmica liječenja, mogla smanjiti incidenciju i težinu stomatitisa (vidjeti dio 5.1). Zbrinjavanje stomatitisa stoga može uključivati profilaktičku i/ili terapijsku primjenu topikalnih pripravaka, kao što je uporaba bezalkoholne oralne otopine kortikosteroida kao otopine za ispiranje usta. Međutim, proizvodi koji sadrže alkohol, vodikov peroksid, jod i derivate majčine dušice moraju se izbjegavati, jer mogu dovesti do pogoršanja stanja. Preporučuje se praćenje zbog moguće pojave gljivične infekcije te njezino liječenje, osobito u bolesnika koji se liječe steroidnim lijekovima. Antimikotici se ne smiju koristiti, osim ako nije dijagnosticirana gljivična infekcija (vidjeti dio 4.5).

Slučajevi zatajenja bubrega

Slučajevi zatajenja bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), neki sa smrtnim ishodom, bili su

prijavljeni u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti funkciju bubrega osobito u bolesnika koji imaju dodatne rizične čimbenike koji bi mogli dodatno oštetiti funkciju bubrega.

Laboratorijski testovi i praćenje

Funkcija bubrega

Prijavljen je porast kreatinina u serumu, obično umjeren te proteinurija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz ureje u krvi (BUN - engl. *blood urea nitrogen*), proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, prije početka liječenja lijekom Everolimus Krka i periodično nakon toga.

Glukoza u krvi

Prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Praćenje glukoze u serumu natešte preporučuje se prije početka terapije lijekom Everolimus Krka i periodično nakon toga. Preporučuje se češće praćenje kada se Everolimus Krka istovremeno primjenjuje s drugim lijekovima koji mogu inducirati hiperglikemiju. Kada je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glukoze u krvi prije nego bolesnik počne uzimati Everolimus Krka.

Lipidi u krvi

Prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Također se preporučuje praćenje holesterola i triglicerida u krvi prije početka terapije lijekom Everolimus Krka i periodično nakon toga, kao i liječenje odgovarajućom terapijom.

Hematološki parametri

Prijavljeno je sniženje vrijednosti hemoglobina, broja limfocita, neutrofila i trombocita (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike prije početka liječenja lijekom Everolimus Krka i periodično nakon toga.

Funkcionalni karcinoidni tumori

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima, everolimus primijenjen zajedno s depo preparatom oktreotida bio je uspoređen s primjenom placeba i depo preparata oktreotida. U ispitivanju nije postignuta mjera primarnog ishoda za djelotvornost (preživljenje bez progresije bolesti [eng. *progression-free-survival* - PFS]), a interim analiza ukupnog preživljavanja brojčano je govorila u prilog skupine koja je primala placebo i depo preparat oktreotida. Stoga, sigurnost primjene i djelotvornost everolimusa u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima nije utvrđena.

Prognostički faktori kod neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sistemu ili plućima

U bolesnika s nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima probavnog sistema ili pluća i dobrim početnim prognostičkim čimbenicima, npr. ileumom kao primarnim sijelom tumora i normalnim vrijednostima kromogranina A ili bez zahvaćenosti kostiju, potrebno je individualno procijeniti koristi i rizike prije početka liječenja lijekom Everolimus Krka. Ograničeni dokaz PFS koristi je prijavljen u podskupini bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (vidjeti dio 5.1)

Interakcije

Mora se izbjegavati istovremena primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje mnogih lijekova P-glikoproteinom (PgP). Ako se ne može izbjeći istovremena primjena umjerenog inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP, kliničko stanje pacijenta se treba pažljivo pratiti. Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze lijeka Everolimus Krka prema predviđenom AUC-u (vidjeti dio 4.5).

Istovremeno liječenje s potentnim inhibitorima CYP3A4/PgP dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istovremeno liječenje lijekom Everolimus Krka i potentnim inhibitorima se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri uzimanju lijeka Everolimus Krka u kombinaciji s oralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom zbog mogućih interakcija među lijekovima. Ako se Everolimus Krka uzima s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin ili derivati ergot alkaloida), bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočile neželjene reakcije opisane u informacijama o lijeku peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost everolimusu bila je povećana u bolesnika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijeka Everolimus Krka se preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), samo ako je moguća dobit veća od rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trenutačno nema dostupnih podataka o kliničkoj sigurnosti ili djelotvornosti na temelju kojih bi se mogle donijeti preporuke o prilagođavanju doze za zbrinjavanje neželjenih reakcija u bolesnika s

Tablica 2 Učinci drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca	Interakcija - promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istovremenu primjenu
Potentni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑ 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istovremena primjena lijeka Everolimus Krka i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
umjereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑ 4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istovremena primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istovremeno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagođene doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih reakcija (pogledati odjeljke 4.2. i 4.4.). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C _{max} ↑ 2,2-puta	
verapamil	AUC ↑ 3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	AUC ↑ 2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8-puta (raspon 1,3-2,6)	
kanabidiol (P-gp inhibitor)	AUC ↑ 2,5-puta C _{max} ↑ 2,5-puta	
flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
diltiazem		
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno uzbjegavati.

oštećenjem jetre.

Cijepljenja

Tokom liječenja lijekom Everolimus Krka mora se izbjegavati primjena živih cjepiva (vidjeti dio 4.5).

Komplikacije pri cijeljenju rane

Odgodeno cijeljenje rane učinak je povezan sa skupinom derivata rapamicina, uključujući everolimus.

Potreban je oprez pri primjeni lijeka Everolimus Krka neposredno prije i poslije kirurškog zahvata.

Tablica 2 Učinci drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca po interakciji	Interakcija - promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istovremenu primjenu
Potentni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑ 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istovremena primjena lijeka Everolimus Krka i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
umjereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑ 4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istovremena primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istovremeno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagođene doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih reakcija (pogledati odjeljke 4.2. i 4.4.). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C _{max} ↑ 2,2-puta	
verapamil	AUC ↑ 3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	AUC ↑ 2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8-puta (raspon 1,3-2,6)	
kanabidiol (P-gp inhibitor)	AUC ↑ 2,5-puta C _{max} ↑ 2,5-puta	
flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
diltiazem		
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno izbjegavati.

Komplikacije terapije zračenjem

Prijavljene su ozbiljne i teške reakcije na zračenje (kao što su radijacijski ezofagitis, radijacijski pneumonitis i ozljeda kože zračenjem), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, kada se everolimus uzimao tokom ili ubrzo nakon terapije zračenjem. Stoga je potreban oprez zbog potenciranja toksičnosti radioterapije kod pacijenata koji uzimaju everolimus u kratkom vremenskom periodu od terapije zračenjem.

Osim toga, prijavljen je sindrom inflamatorne reakcije ozračenog područja (engl. radiation recall syndrome, RRS) kod pacijenata koji su uzimali everolimus koji su prethodno bili na terapiji zračenjem.

U slučaju RRS-a, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid uzimanja everolimusa.

Tablica 2 Učinci drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca po interakciji	Interakcija - promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istovremenu primjenu
Potentni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑ 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istovremena primjena lijeka Everolimus Krka i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
umjereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istovremena primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istovremeno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagođene doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih reakcija (pogledati odjeljke 4.2. i 4.4.). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C _{max} ↑ 2,2-puta	
verapamil	AUC ↑ 3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1.8-puta (raspon 1,3-2,6)	
kanabidiol (P-gp inhibitor)	AUC ↑2.5-puta C _{max} ↑2.5-puta	
flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
diltiazem		
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno uzbjegavati.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tablica 2 Učinci drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca po interakciji	Interakcija - promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istovremenu primjenu
Potentni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑ 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istovremena primjena lijeka Everolimus Krka i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
umjereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istovremena primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istovremeno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagođene doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih reakcija (pogledati odjeljke 4.2. i 4.4.). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C _{max} ↑ 2,2-puta	
verapamil	AUC ↑ 3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1.8-puta (raspon 1,3-2,6)	
kanabidiol (P-gp inhibitor)	AUC ↑2.5-puta C _{max} ↑2.5-puta	
flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
diltiazem		
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno uzbjegavati.

Everolimus je supstrat za CYP3A4, te također supstrat i umjereni inhibitor PgP. Prema tome, apsorpcija i posljedična eliminacija everolimusa mogu biti pod utjecajem lijekova koji utječu na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i miješani inhibitor CYP2D6.

Poznate i teoretske interakcije s izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP-a navedene su niže u Tablici 2.

CYP3A4 i PgP inhibitori povisuju koncentraciju everolimusa

Tablica 2 Učinci drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca po interakciji	Interakcija - promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istovremenu primjenu
Potentni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑ 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istovremena primjena lijeka Everolimus Krka i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
umjereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istovremena primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istovremeno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagođene doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih reakcija (pogledati odjeljke 4.2. i 4.4.). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C _{max} ↑ 2,2-puta	
verapamil	AUC ↑ 3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1.8-puta (raspon 1,3-2,6)	
kanabidiol (P-gp inhibitor)	AUC ↑2,5-puta C _{max} ↑2,5-puta	
flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
diltiazem		
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno uzbjegavati.

Supstance koje inhibiraju CYP3A4 ili PgP mogu povisiti koncentraciju everolimusa u krvi smanjenjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

CYP3A4 i PgP induktori snižavaju koncentraciju everolimusa

Supstance koje induciraju CYP3A4 ili PgP mogu sniziti koncentraciju everolimusa u krvi povećanjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

Tablica 2 Učinci drugih aktivnih supstanci na everolimus

Aktivna supstanca po interakciji	Interakcija - promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istovremenu primjenu
Potentni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	AUC ↑ 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istovremena primjena lijeka Everolimus Krka i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
umjereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istovremena primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istovremeno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagođene doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih reakcija (pogledati odjeljke 4.2. i 4.4.). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C _{max} ↑ 2,2-puta	
verapamil	AUC ↑ 3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1.8-puta (raspon 1,3-2,6)	
kanabidiol (P-gp inhibitor)	AUC ↑2.5-puta C _{max} ↑2.5-puta	
flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
diltiazem		
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno uzbjegavati.

**Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.**

Potentni i umjereni induktori CYP3A4		
rifampicin	AUC ↓ 63% (raspon 0-80%) C _{max} ↓ 58% (raspon 10-70%)	Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu potentnih induktora CYP3A4. Ako je u bolesnika potrebna istovremena primjena potentnog CYP3A4 induktora, mora se razmotriti povećanje doze lijeka Everolimus Krka s 10 mg dnevno do najviše
deksametazon	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	20 mg dnevno s povišenjima od po 5 mg ili manje primijenjenima na 4. i 8.
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	dan nakon početka primjene induktora. Predviđa se da će ta doza lijeka Everolimus Krka prilagoditi AUC na raspon uočen bez induktora. Međutim, nema kliničkih podataka za ovakvo prilagođavanje doze. Ako se prekine liječenje induktorom, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije povratka doze lijeka Everolimus Krka na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
efavirenz, nevirapin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Očekuje se jako smanjena izloženost.	Pripravci koji sadrže gospinu travu se ne smiju koristiti tokom liječenja everolimusom.

Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi everolimus može promijeniti

Na temelju *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevne peroralne doze od 10 mg vjerojatno ne utječu na inhibiciju PgP-a, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i PgP-a u crijevima. Ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika pokazalo je da je istovremena primjena oralne doze midazolama, osjetljivog CYP3A4 supstrata, s everolimusom rezultirala 25%-tnim povećanjem C_{max} midazolama i 30%-tnim povećanjem AUC_(0-inf) midazolama. Učinak je vjerovatno posljedica inhibicije CYP3A4 u crijevima izazvane everolimusom. Dakle, everolimus može utjecati na bioraspoloživost istovremeno peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4. Međutim ne očekuje se klinički značajna promjena izloženosti sistemski primijenjenih CYP3A4 supstrata (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena everolimusa i depo preparata oktreotida povećala je C_{min} oktreotida s geometrijskim srednjim omjerom (everolimus/placebo) od 1,47. Ne može se utvrditi klinički značajan učinak na djelotvornost everolimusa u bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima.

Istovremena primjena everolimusa i eksemestana povećala je C_{min} i C_{2h} eksemestana za 45% odnosno 64%. Međutim, među dvjema skupinama bolesnika nije bilo razlika u usporedivim razinama estradiola u stanju dinamičke ravnoteže (4 tjedna). U bolesnika s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore koje su primale spomenutu kombinaciju nije uočen povećani broj štetnih događaja povezanih s eksemestanom. Nije vjerojatno da bi porast razina eksemestana imao učinka na djelotvornost ili sigurnost primjene.

Istovremena primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istovremeno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenja

Everolimus Krka može utjecati na imunološki odgovor na cijepljenje, pa stoga cijepljenje može biti manje djelotvorno tokom liječenja lijekom Everolimus Krka. Primjenu živih cjepiva potrebno je izbjegavati tokom liječenja lijekom Everolimus Krka (vidjeti dio 4.4). Primjeri živih cjepiva su: intranazalno cjepivo protiv gripe, ospice, zaušnjaci, rubeola, oralni polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), žuta groznica, vodene kozice i TY21a tifoidna cjepiva.

Liječenje zračenjem

Prijavljeno je potenciranje toksičnosti radioterapije kod pacijenata koji su uzimali everolimus (pogledati dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tokom uzimanja everolimusa i do 8 sedmica nakon završetka liječenja (npr. hormonski kontraceptivi koji ne sadrže estrogene namijenjeni za oralnu, injekcijsku ili implantacijsku primjenu, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna seksualna apstinencija, metode barijere, intrauterini uložak i/ili sterilizacija žene/muškarca). Bolesnicima muškoga spola ne treba zabraniti da pokušaju postati očevi.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni everolimusa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se primjena everolimusa u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se everolimus u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u štakora se everolimus i/ili njegovi metaboliti lako izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga žene koje uzimaju everolimus ne smiju dojititi tokom liječenja te još 2 sedmice nakon posljednje doze.

Plodnost

Nije poznato izaziva li everolimus u liječenih muških i ženskih bolesnika neplodnost, no u bolesnica je uočena amenoreja (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti) i s njome povezana neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) i hormona koji stimulira folikule (FSH). Na temelju nekliničkih podataka, plodnost u muškaraca i žena može biti smanjena zbog liječenja everolimusom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Everolimus Krka malo ili umjereno utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Bolesnicima je potrebno savjetovati da budu oprezniji pri upravljanju vozilima ili radu sa mašinama ako tokom liječenja lijekom Everolimus Krka osjete umor.

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima od 2879 bolesnika liječenih everolimusom u 11 kliničkih ispitivanja, od kojih su pet bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, a šest su bila otvorena ispitivanja faze I i faze II, vezana uz odobrene indikacije.

Najčešće neželjene reakcije (incidencija $\geq 1/10$) iz objedinjenih sigurnosnih podataka su (prema padajućem redoslijedu): stomatitis, osip, umor, proljev, infekcije, mučnina, smanjeni apetit, anemija, disgeuzija, pneumonitis, periferni edem, hiperglikemija, astenija, svrbež, gubitak tjelesne težine, hiperkolesterolemija, epistaksa, kašalj i glavobolja.

Najučestalije neželjene reakcije stepena 3-4 (incidencija $\geq 1/100$ do $< 1/10$) su bile stomatitis, anemija, hiperglikemija, infekcije, umor, proljev, pneumonitis, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, hemoragija, hipofosfatemija, osip, hipertenzija, pneumonija, povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST) i šećerna bolest. Stepene neželjenih reakcija određeni su prema CTCAE Verziji 3.0 i 4.03.

Tabelarni popis neželjenih reakcija

U Tablici 3 prikazana je kategorija učestalosti nuspojava prijavljenih u objedinjenoj analizi razmatranoj za sigurnosno praćenje. Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo

rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 3 Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcije ^a , *
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Vrlo često	Anemija
Često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
Manje često	Pancitopenija
Rijetko	Čista aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sistema	
Manje često	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjeni apetit, hiperglikemija, hiperkolesterolemija
Često	Hipertigliceridemija, hipofosfatemija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, hipokalemija, dehidracija, hipokalcemija
Psijatrijski poremećaji	
Često	Nesanic
Poremećaji živčanog sistema	
Vrlo često	Disgeuzija, glavobolja
Manje često	Ageuzija
Poremećaji oka	
Često	Edem očnog kapka
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip, svrbež
Često	Suha koža, poremećaj noktiju, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklaza, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, ljuštenje kože, kožne lezije
Rijetko	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Često	Proteinurija*, povišenje kreatinina u krvi, zatajenje bubrega*
Manje često	Učestalo dnevno mokrenje, akutno zatajenje bubrega*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	Nepravilno menstrualno krvarenje ^e
Manje često	Amenoreja ^e
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor, astenija, periferni edem
Često	Pireksija
Manje često	Ne-srčana bol u prsima, otežano cijeljenje rane
Pretrage	
Vrlo često	Gubitak tjelesne težine
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato ^f	Sindrom inflamatorne reakcije ozračenog područja (engl. radiation recall syndrome, RRS), potenciranje reakcije na zračenje
* vidjeti i odjeljak "Opis odabranih neželjenih reakcija"	
^a Uključuje sve reakcije unutar klasifikacije organskog sistema 'infekcije i infestacije' uključujući (često) pneumoniju, infekciju mokraćnog sistema; (manje često) bronhitis, herpes zoster, sepsu, apsces i izolirane slučajeve oportunističkih infekcija [npr. aspergiloza, kandidijaza, pneumonija koju uzrokuje <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP) i hepatitis B (vidjeti također dio 4.4)] i (rijetko) virusni miokarditis	
^b Uključuje različite događaje krvarenja iz različitih mjesta koji nisu pojedinačno navedeni	
^c Uključuje (vrlo često) pneumonitis, (često) intersticijsku plućnu bolest, infiltraciju pluća i (rijetko) plućno alveolarno krvarenje, plućnu toksičnost i alveolitis	
^d Uključuje (vrlo često) stomatitis, (često) aftozni stomatitis, ulceraciju usne šupljine i jezika i (manje često) glosodiniiju i glositis	
^e Učestalost temeljena na broju žena od 10 do 55 godina u objedinjenim podacima	
^f Neželjena djelovanja utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip, svrbež
Često	Suha koža, poremećaj noktiju, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklaza, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, ljuštenje kože, kožne lezije
Rijetko	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Često	Proteinurija*, povišenje kreatinina u krvi, zatajenje bubrega*
Manje često	Učestalo dnevno mokrenje, akutno zatajenje bubrega*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	Nepravilno menstrualno krvarenje ^e
Manje često	Amenoreja ^e
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor, astenija, periferni edem
Često	Pireksija
Manje često	Ne-srčana bol u prsima, otežano cijeljenje rane
Pretrage	
Vrlo često	Gubitak tjelesne težine
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato ^f	Sindrom inflamatorne reakcije ozračenog područja (engl. radiation recall syndrome, RRS), potenciranje reakcije na zračenje
* vidjeti i odjeljak "Opis odabranih neželjenih reakcija" a Uključuje sve reakcije unutar klasifikacije organskog sistema 'infekcije i infestacije' uključujući (često) pneumoniju, infekciju mokraćnog sistema; (manje često) bronhitis, herpes zoster, sepsu, apsces i izolirane slučajeve oportunističkih infekcija [npr. aspergiloza, kandidijaza, pneumonija koju uzrokuje <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP) i hepatitis B (vidjeti također dio 4.4)] i (rijetko) virusni miokarditis b Uključuje različite događaje krvarenja iz različitih mjesta koji nisu pojedinačno navedeni c Uključuje (vrlo često) pneumonitis, (često) intersticijsku plućnu bolest, infiltraciju pluća i (rijetko) plućno alveolarno krvarenje, plućnu toksičnost i alveolitis d Uključuje (vrlo često) stomatitis, (često) aftozni stomatitis, ulceraciju usne šupljine i jezika i (manje često) glosodiniju i glositis e Učestalost temeljena na broju žena od 10 do 55 godina u objedinjenim podacima f Neželjena djelovanja utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet	

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kliničkim ispitivanjima i spontanijim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s ozbiljnim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući smrtni ishod. Reaktivacija infekcije je očekivani događaj tokom razdoblja imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima i spontanijim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s događajima zatajenja bubrega (uključujući smrtni ishod) i proteinurije. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanijim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima amenoreje (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti).

U kliničkim ispitivanjima i spontanijim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanijim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je angioedem uz istovremenu primjenu ili bez istovremene primjene s ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

U objedinjenim sigurnosnim podacima, 37% bolesnika liječenih everolimusom imalo je ≥ 65 godina. Broj bolesnika s neželjenim reakcijama zbog kojih je došlo do prekida primjene lijeka bio je viši u bolesnika s ≥ 65 godina (20% u odnosu na 13%). Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida primjene bile su pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest), stomatitis, umor i dispneja.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Prijavljeno iskustvo s predoziranjem u ljudi je vrlo ograničeno. Jednokratne doze do 70 mg davane su uz prihvatljivu akutnu podnošljivost u odrasloj populaciji. U svim slučajevima predoziranja potrebno je provoditi opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EG02

Mehanizam djelovanja

Everolimus je selektivni mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitor. mTOR je serin-treonin kinaza od ključne važnosti, čija je aktivnost povećana u raznih karcinoma u ljudi. Everolimus se veže na unutarstanični protein FKBP-12, pri čemu stvara kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Inhibicija mTORC1 signalnog puta interferira s translacijom i sintezom proteina tako da smanjuje aktivnost S6 ribosomske protein kinaze (S6K1) i proteina koji veže eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1; engl. *4E-binding protein*) koje reguliraju proteine uključene u stanični ciklus, angiogenezu i glikolizu. Smatra se da S6K1 fosforilira aktivacijsku funkcionalnu domenu 1 estrogenskog receptora, koja je odgovorna za aktivaciju receptora neovisno o ligandu. Everolimus snižava razine vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) koji potencira procese tumorske angiogeneze. Everolimus je potentni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasta i glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama te je *in vitro* i *in vivo* pokazano da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore

BOLERO-2 (CRAD001Y2301 ispitivanje), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III everolimusa i eksemestana u odnosu na placebo i eksemestan, provedeno je u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu, u kojih je došlo do recidiva ili progresije bolesti nakon prethodnog liječenja letrozolom ili anastrozolom. Dodatna randomizacija provedena je s obzirom na dokumentiranu osjetljivost na prethodno hormonsko liječenje i prisutnosti visceralnih metastaza. Osjetljivost na prethodno hormonsko liječenje bila je definirana ili kao (1) dokumentirana klinička dobit (potpuni odgovor, djelomičan odgovor, stabilna bolest ≥ 24 tjedna) od najmanje jedne linije hormonskog

**Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.**

liječenja u uznapredovaloj bolesti, ili kao (2) najmanje 24 mjeseca adjuvantnog hormonskog liječenja prije recidiva bolesti.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema RECIST kriterijima (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), na temelju ocjene ispitivača (lokalna radiologija). Suportivne analize preživljavanja bez progresije bolesti temeljile su se na neovisnoj centralnoj radiološkoj procjeni.

Sekundarni ishod ispitivanja uključivao je ukupno preživljenje, objektivnu stopu odgovora, stopu kliničke dobiti, sigurnost primjene, promjenu u kvaliteti života i vrijeme do pogoršanja opšteg stanja prema ECOG-u.

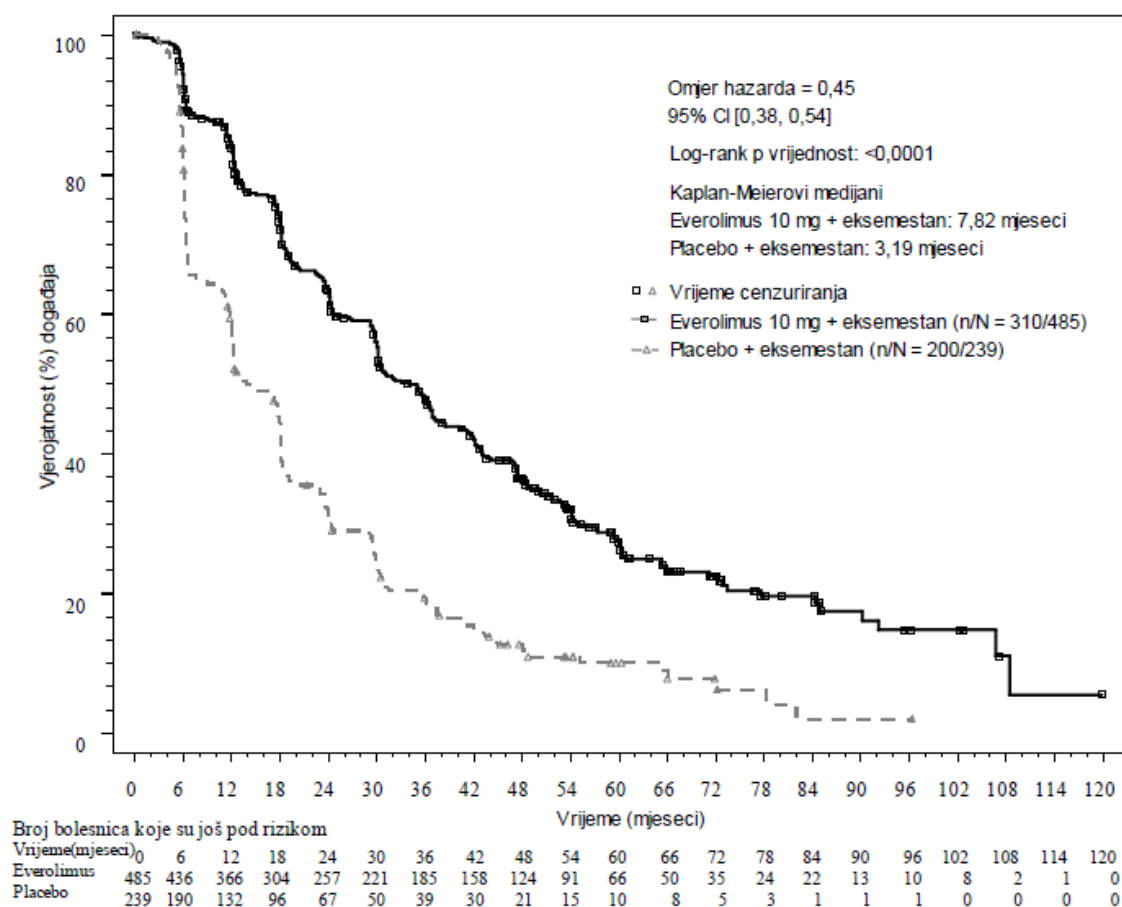
Ukupno 724 bolesnice bile su randomizirane u omjeru 2:1 ili u skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=485) ili u skupinu koja je primala kombinaciju placeba i eksemestana (25 mg dnevno) (n=239). U trenutku konačne analize ukupnog preživljavanja, medijan trajanja liječenja everolimusom bio je 24,0 tjedana (raspon 1,0-199,1 tjedana). Medijan trajanja liječenja eksemestanom bio je dulji u skupini koja je primala everolimus i eksemestan i iznosio je 29,5 tjedana (1,0-199,1) u usporedbi s 14,1 tjedan (1,0-156,0) u skupini koja je primala placebo i eksemestan.

Rezultati djelotvornosti za primarni ishod ispitivanja dobiveni su konačnom analizom preživljavanja bez progresije bolesti (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 1). Bolesnice u skupini koja je primala placebo i eksemestan nisu prešle na everolimus u trenutku progresije bolesti.

Tablica 4 BOLERO-2 rezultati djelotvornosti

Analiza	Everolimus ^a n=485	Placebo ^a n=239	Omjer hazarda	p vrijednost
Medijan preživljavanja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)				
Radiološka procjena od strane ispitivača	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Neovisna radiološka procjena	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Medijan ukupnog preživljavanja (mjeseci) (95% CI)				
Medijan ukupnog preživljavanja	31,0 (28,0 - 34,6)	26,6 (22,6 - 33,1)	0,89 (0,73 - 1,10)	0,1426
Najbolji ukupan odgovor (%) (95% CI)				
Objektivna stopa odgovora ^b	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/p ^d	<0,0001 ^e
Stopa kliničke dobiti ^c	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/p ^d	<0,0001 ^e
^a Plus eksemestan ^b Objektivna stopa odgovora = udio bolesnica s potpunim ili djelomičnim odgovorom ^c Stopa kliničke dobiti = udio bolesnica s potpunim ili djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolešću ≥24 tjedna ^d Nije primjenjivo ^e p vrijednost preuzeta je iz egzaktnoga Cochran-Mantel-Haenszelovog testa primjenom stratificirane verzije Cochran-Armitageovog permutacijskog testa.				

Slika 1 BOLERO-2 Kaplan-Meierove krivulje preživljavanja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)



Procjenu učinka liječenja na preživljavanje bez progresije bolesti podupiru i rezultati analize preživljavanja bez progresije bolesti u planiranim podskupinama prema ocjeni ispitivača. U svim analiziranim podskupinama (dob, osjetljivost na ranije hormonsko liječenje, broj zahvaćenih organa, status samo koštanih lezija na početku liječenja i prisutnost visceralnih metastaza te u svim velikim demografskim i prognostičkim podskupinama) uočen je pozitivan učinak liječenja kombinacijom everolimusa i eksemestana s procijenjenim omjerom hazarda (HR) u poređenju s kombinacijom placeba i eksemestana u rasponu od 0,25 do 0,60.

Nije bilo razlike između dvije skupine s obzirom na vrijeme do $\geq 5\%$ pogoršanja rezultata ukupne i funkcionalne sposobnosti bolesnika prema ljestvici QLQ-C30.

BOLERO-6 (studija CRAD001Y2201), trokraka, randomizirana, otvorena, faza II ispitivanja everolimusa u kombinaciji s eksemestanom nasuprot everolimusu u odnosu na kapecitabin u liječenju žena u postmenopauzi s pozitivnim estrogenskim receptorima, negativnim HER2 / neu, lokalno uznapredovali, rekurentni ili metastazirani karcinom dojke nakon recidiva ili progresije na prethodnom letrozolu ili anastrozolu.

Primarni cilj studije bio je procjena HR PFS-a za everolimus + eksemestan u odnosu na samo everolimus. Ključni sekundarni cilj bila je procjena HR PFS-a za everolimus + eksemestan u odnosu na kapecitabin.

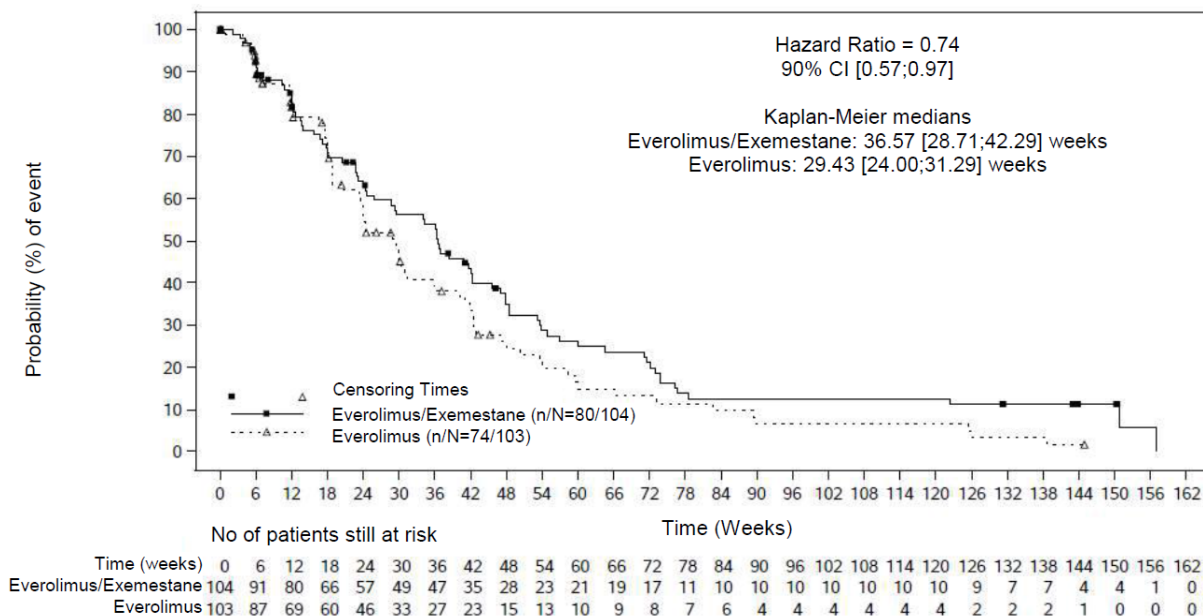
Ostali sekundarni ciljevi obuhvaćali su ocjenu OS-a, objektivnu stopu odgovora, stopu kliničke koristi, sigurnost, vrijeme pogoršanja performansi ECOG-a, vrijeme pogoršanja QoL-a i zadovoljstvo liječenjem (TSQM). Nisu planirane formalne statističke usporedbe.

Ukupno je 309 bolesnika randomizirano u omjeru 1: 1: 1 u kombinaciji everolimusa (10 mg dnevno) + eksemestana (25 mg dnevno) (n = 104), samo everolimusa (10 mg dnevno) (n = 103) ili kapecitabin (doza 1250 mg / m² dva puta dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega slijedi jednotjedni odmor, trotjedni ciklus) (n = 102). U vrijeme smanjivanja podataka, medijan trajanja liječenja bio je 27,5 tjedana

(raspon 2,0-165,7) u ruci everolimus + eksemestana, 20 tjedana (1,3-145,0) u ruci everolimusa i 26,7 tjedana (1,4-177,1) u kraku kapecitabina.

Rezultat konačne PFS analize sa 154 PFS događaja opaženih na temelju procjene lokalnog istražitelja pokazao je procijenjeni HR od 0,74 (90% CI: 0,57, 0,97) u korist ruke everolimus + egsemestana u odnosu na ruku everolimusa. Medijan PFS-a bio je 8,4 mjeseca (90% CI: 6,6, 9,7) i 6,8 mjeseci (90% CI: 5,5, 7,2), respektivno.

Slika 2 BOLERO-6 Kaplan-Meierove krivulje preživljavanja bez progresije (radiološki pregled istražitelja)



Za ključni sekundarni parametar praćenje ishoda PFS, procenjeni HR bio je 1,26 (90% CI: 0,96, 1,66) u prilog grupe koja je primala kapecitabina u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju everolimus + eksemestan na osnovu ukupno 148 primjećanih PFS događaja.

Rezultati sekundarnog parametra praćenje ishoda OS nisu u skladu sa primarnim parametrom praćenje ishoda PFS, sa tim da su opaženi rezultati bili u prilog grupe koja je primala samo everolimus. Procenjeni HR bio je 1,27 (90% CI: 0,95, 1,70) za poređenje OS u grupi koja je primala samo everolimusa u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju everolimus + eksemestan. Procenjeni HR za poređenje OS u grupi koja je primala kombinacije everolimus + eksemestan u odnosu na grupu koje je primala kapecitabina bio je 1,33 (CI 90%: 0,99, 1,79).

Uznappedovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači (pNET)

RADIANT-3 (ispitivanje CRAD001C2324), multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III, u kojem je uspoređivana kombinacija everolimusa i najboljeg potpornog liječenja s kombinacijom placeba i najboljeg potpornog liječenja u bolesnika s uznapredovalim pNET-om, pokazalo je statistički značajnu kliničku dobit za everolimus u odnosu na placebo, s 2,4-puta duljim medijanom preživljavanja bez progresije bolesti (11,04 mjeseca naspram 4,6 mjeseci), (omjer hazarda 0,35; 95% CI: 0,27; 0,45; $p < 0,0001$) (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 3).

Ispitivanje RADIANT-3 uključivalo je bolesnike s dobro i umjereno diferenciranim uznapredovalim pNET-om čija je bolest napredovala tokom prethodnih 12 mjeseci. Liječenje analogima somatostatina bilo je dopušteno kao dio najboljeg potpornog liječenja.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti ocijenjeno prema RECIST kriterijima. Nakon zabilježene radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti terapiju koju su primali bolesnici. Oni koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo mogli su nakon toga primati everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Sekundarni ishod ispitivanja uključivao je sigurnost primjene, objektivnu stopu odgovora, trajanje odgovora i ukupno preživljenje.

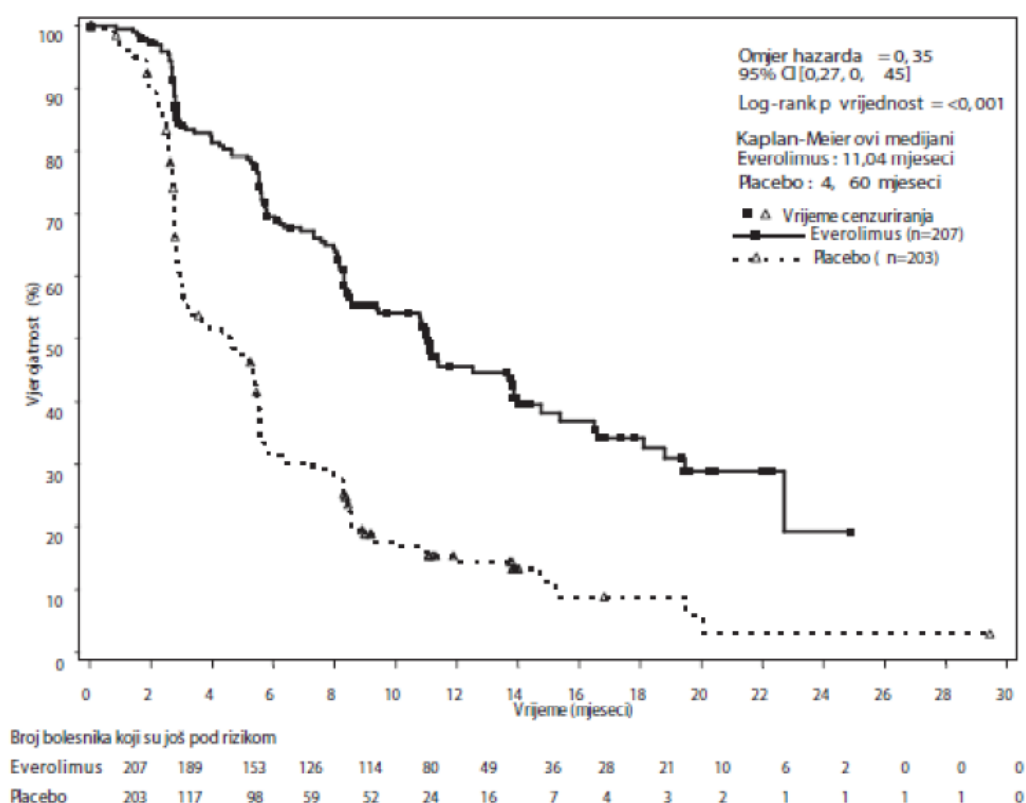
Ukupno je bilo randomizirano 410 bolesnika u odnosu 1:1 u skupinu koja je primala everolimus 10 mg/dan (n=207) ili u skupinu koja je primala placebo (n=203). Skupine su bile dobro uravnotežene prema demografskim karakteristikama (medijan dobi od 58 godina, 55% muški, 78,5% bijelci). Pedeset osam posto bolesnika u obje skupine prethodno je primalo sistemsko liječenje. Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 37,8 tjedana (raspon 1,1-129,9 sedmica) za bolesnike koji su primali everolimus i 16,1 tjedan (raspon 0,4-147,0 sedmica) za one koji su primali placebo.

Nakon progresije bolesti ili nakon otkrivanja terapije koju su primali bolesnici, 172 od 203 bolesnika (84,7%) inicijalno randomiziranih na placebo prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja. Medijan trajanja otvorenog dijela liječenja bio je 47,7 tjedana za sve bolesnike; 67,1 sedmica u 53 bolesnika randomiziranih na everolimus koji su prešli na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja i 44,1 tjedan u 172 bolesnika randomiziranih na placebo koji su prešli na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Tablica 5 RADIANT-3 - Rezultati djelotvornosti

Populacija	Everolimus n=207	Placebo n=203	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
Medijan preživljavanja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)				
Radiološka procjena od strane ispitivača	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Neovisna radiološka procjena	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Medijan ukupnog preživljavanja (mjeseci) (95% CI)				
Medijan ukupnog preživljavanja	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Slika 3 RADIANT-3 - Kaplan-Meierove krivulje preživljavanja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)



Uznapredovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sistemu ili plućima
RADIANT-4 (ispitivanje CRAD001T2302), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje

Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.

faze III u kojem je uspoređivana kombinacija everolimusa i najboljeg potpornog liječenja (NPL) s kombinacijom placeba i NPL-a, provedeno je u bolesnika s uznapredovalim, dobro diferenciranim (gradus 1 ili gradus 2) nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima s primarnim sijelom u probavnom sistemu ili plućima bez karcinoidnog sindroma u anamnezi ili aktivnih simptoma povezanih s karcinoidnim sindromom.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljavanje bez progresije (PFS) ocijenjeno prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijima, na temelju neovisne radiološke ocjene. Suportivna analiza PFS-a temeljila se na procjeni lokalnog ispitivača. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljavanje, ukupnu stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, sigurnost, promjenu u kvaliteti života (FACT-G) i vrijeme do pogoršanja funkcionalnog stanja prema SZO-u (FS SZO).

Ukupno je 302 bolesnika bilo randomizirano u odnosu 2:1 u skupinu koja je primala everolimus (10 mg na dan) (n=205) ili placebo (n=97). Demografski podaci i karakteristike bolesti bili su općenito uravnoteženi (medijan dobi od 63 godine [raspon 22 do 86], 76% bijelci, prijašnja upotreba analoga somatostatina [SSA]. Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 40,4 sedmice za bolesnike koji su primali everolimus i 19,6 sedmica za one koji su primali placebo.

Nakon primarne PFS

analize, 6 pacijenata iz placebo grupe prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Rezultati djelotvornosti za mjeru primarnog ishoda PFS (nezavisna radiološka procjena) dobiveni su iz završne analize PFS-a (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 4).

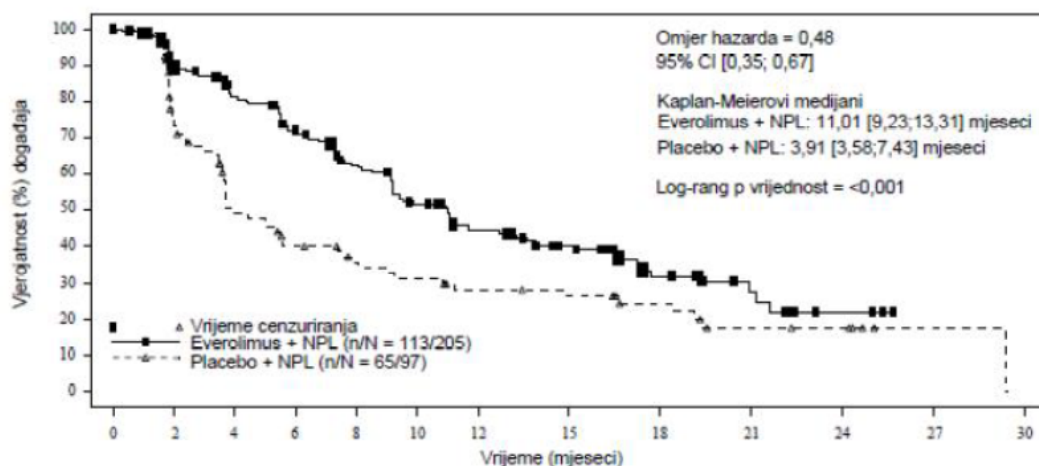
Rezultati

efikasnosti za PFS (radiološka procjena od strane ispitivača) dobijeni su iz završne OS analize (pogledati tabelu 6)

Tablica 6 RADIANT-4 - Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti

Populacija	Everolimus n=205	Placebo n=97	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost ^a
Medijan preživljavanja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)				
Neovisna radiološka procjena	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
Radiološka procjena od strane ispitivača	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001
^a Jednostrana p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa				

Slika 4 RADIANT-4 - Kaplan-Meierove krivulje preživljavanja bez progresije bolesti (neovisna radiološka procjena)

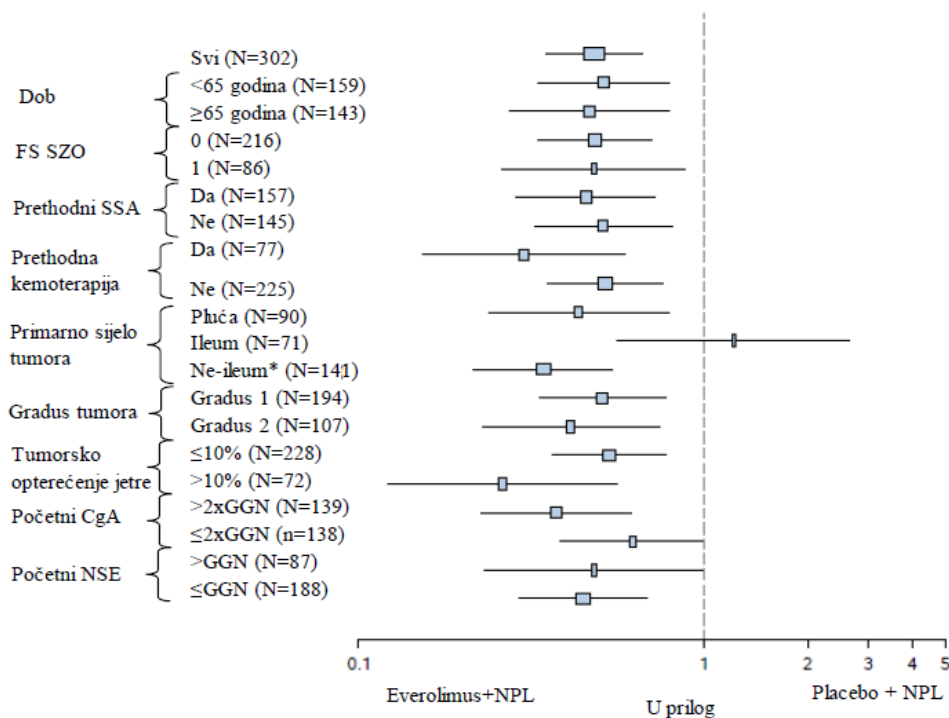


Broj bolesnika koji su još pod rizikom

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

U suportivnim analizama uočen je pozitivan učinak liječenja u svim podskupinama uz iznimku podskupine bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (ileum: omjer hazarda=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; ne-ileum: omjer hazarda=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; pluća: omjer hazarda=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79]) (vidjeti Sliku 5).

Slika 5 RADIANT-4 - rezultati za preživljavanje bez progresije prema unaprijed određenim podskupinama bolesnika (neovisna radiološka procjena)



*Ne-ileum: želudac, debelo crijevo, rektum, crvuljak, slijepo crijevo, dvanaesnik, jejunum, karcinom nepoznatog primarnog sijela i sijela u drugim dijelovima probavnog sistema
GGN: gornja granica normale

Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.

CgA: Kromogranin A
NSE: Neuron specifična enolaza
Omjer hazarda (95% CI) iz stratificiranog Coxovog modela

Konačna analiza ukupnog preživljavanja (OS) nije pokazala statistički značajnu razliku između onih pacijenata koji su primali everolimus ili placebo tokom slijepog dijela studije (omjer hazarda = 0,90 [95% CI: 0,66 do 1,22]).

Nije opažena razlika u vremenu do definitivnog pogoršanja funkcionalnog stanja prema SZO-u (HR=1.02; [95% CI: 0.65, 1.61]) i vremena do definitivnog pogoršanja kvalitete života (ukupni rezultat na FACT-G-u HR=0.74; [95% CI: 0.50, 1.10]) između dviju skupina.

Uznapredovali karcinom bubrežnih stanica

RECORD-1 (ispitivanje CRAD001C2240), je bilo internacionalno, multicentrično, randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je uspoređivan everolimus u dozi od 10 mg/dan i placebo, oba uz najbolje potporno liječenje, i koje je provedeno u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tokom ili nakon liječenja VEGFR-TK inhibitorom (inhibitorom tirozin kinaze receptora faktora rasta vaskularnog endotela; sunitinib, sorafenib, ili i sunitinib i sorafenib). Prethodno liječenje bevacizumabom i interferonom- α također je bilo dopušteno. Bolesnici su bili stratificirani prema prognostičkoj ljestvici Centra za liječenje karcinoma Memorial Sloan-Kettering (MSKCC skupina s povoljnim, srednjim i niskim rizikom) i prethodnom citostatskom liječenju (na skupinu s prethodnom primjenom jednog ili dva VEGFR-TK inhibitora).

Primarni ishod ispitivanja je bilo preživljavanje bez progresije bolesti, prema RECIST kriterijima, procijenjeno kroz slijepu neovisnu centralnu procjenu. Sekundarni ishod ispitivanja uključivao je sigurnost primjene, objektivnu stopu tumorskog odgovora, ukupno preživljavanje, simptome povezane s bolešću i kvalitetu života. Nakon dokumentirane radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti terapiju koju su primali bolesnici: oni koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo mogli su nakon toga primati everolimus 10 mg/dan u otvorenom dijelu ispitivanja. Nezavisno povjerenstvo koje prikuplja podatke je preporučilo prekid ovog ispitivanja u vrijeme kada je napravljena druga interim analiza, jer je primarni ishod bio postignut.

Ukupno je bilo randomizirano 416 bolesnika u odnosu 2:1 u skupinu koja je primala everolimus (n =277) ili u skupinu koja je primala placebo (n =139). Skupine su bile dobro uravnotežene prema demografskim karakteristikama (zajednički medijan dobi [61 godina; raspon 27-85], 78% muškaraca, 88% bijelaca, broj prethodnih liječenja VEGFR-TK inhibitorom [1-74%, 2-26%]). Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 141 dan (raspon 19-451 dana) za bolesnike koji su primali everolimus i 60 dana (raspon 21-295 dana) za one koji su primali placebo.

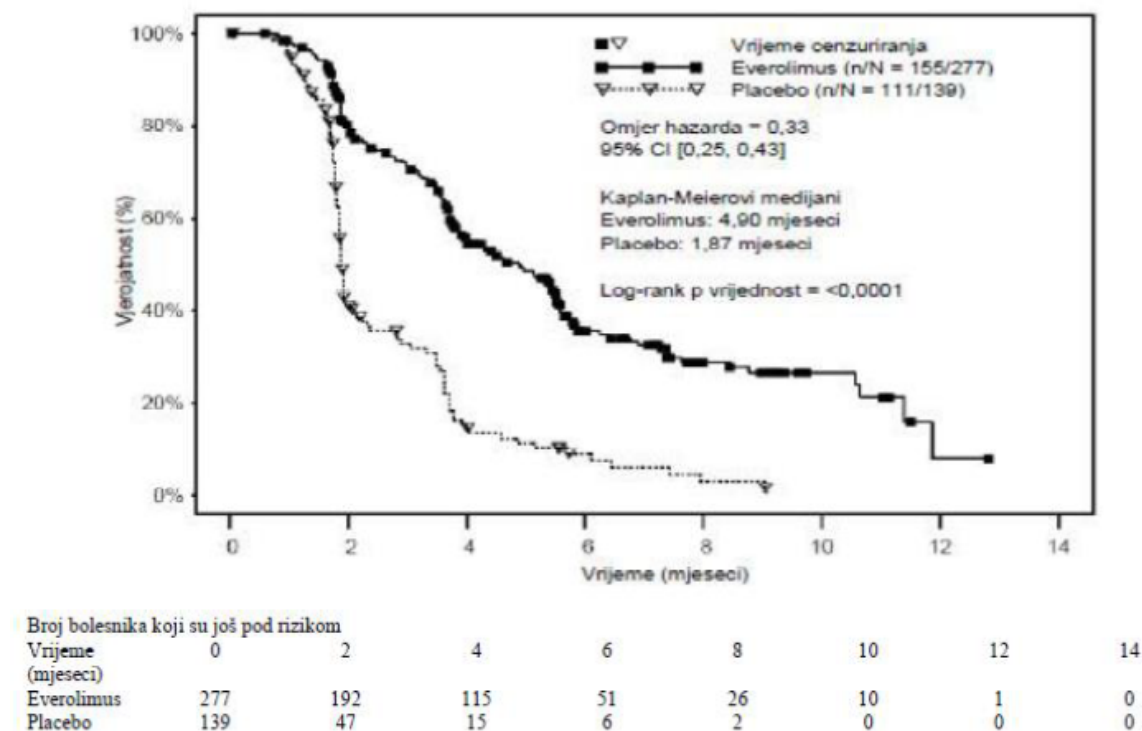
Everolimus je bio bolji od placeba s obzirom na primarni ishoda preživljavanja bez progresije bolesti, uz statistički značajno sniženje rizika za progresiju ili smrt od 67% (vidjeti Tablicu 7 i Sliku 6).

Tablica 7 RECORD-1 - Rezultati za preživljavanje bez progresije bolesti

Populacija	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Omjer hazarda (95%CI)	p-vrijednost
		Medijan preživljavanja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)			
Primarna analiza					
Svi (slijepa neovisna centralna procjena)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Supportivna analiza/analiza osjetljivosti					
Svi (lokalna procjena od strane ispitivača)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
MSKCC prognostička ljestvica (slijepa neovisna centralna procjena)					
Povoljan rizik	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Srednji rizik	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001

Nizak rizik	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Stratificirano log-rank testom					

Slika 6 RECORD-1 - Kaplan-Meierove krivulje preživljavanja bez progresije bolesti (neovisna centralna procjena)



Šestomjesečne stope preživljavanja bez progresije bolesti bile su 36% za terapiju everolimusom u poređenju s 9% za placebo.

Potvrđeni objektivni tumorski odgovori zabilježeni su u 5 bolesnika (2%) koji su primili everolimus, dok u bolesnika koji su primili placebo nije zabilježen niti jedan. Zbog toga se prednost u preživljavanju bez progresije bolesti prvenstveno odnosi na populaciju u kojoj je bolest postala stabilna (što predstavlja 67% bolesnika u skupini liječenoj everolimusom).

Nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na liječenje u ukupnom preživljavanju (omjer hazarda 0,87; interval pouzdanosti: 0,65-1,17; $p=0,177$). Prelazak na otvoreno liječenje everolimusom nakon progresije bolesti za bolesnike koji su prethodno primali placebo onemogućilo je otkrivanje bilo kakve razlike vezane uz liječenje u ukupnom preživljavanju.

Ostala ispitivanja

Stomatitis je najčešće prijavljena neželjena reakcija u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U ispitivanju s jednom skupinom ispitivanja, provedenom nakon stavljanja lijeka u promet u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke ($N=92$), topikalno liječenje bezalkoholnom oralnom otopinom deksametazona 0,5 mg/5 ml primijenjeno je kao otopina za ispiranje usta (4 puta dnevno tokom prvih 8 tjedana liječenja) bolesnicama u vrijeme započinjanja liječenja everolimusom (10 mg/dan) uz eksemestan (25 mg/dan), radi smanjenja incidencije i težine stomatitisa. Incidencija stomatitisa stepena ≥ 2 u 8. sedmici bila je 2,4% ($n=2/85$ ocjenjivih bolesnika), što je bilo manje nego kod historijskih podataka. Incidencija stomatitisa stepena 1 bila je 18,8% ($n=16/85$), a nije bio prijavljen nijedan slučaj stomatitisa stepena 3 ili 4. Ukupni sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je u skladu s profilom everolimusa za onkološke bolesnike i bolesnike s kompleksom tuberozne skleroze (KTS), uz iznimku blago povećane učestalosti oralne kandidijaze koja je bila zabilježena u 2,2% ($n=2/92$) bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži everolimus u svim podskupinama pedijatrijske populacije za neuroendokrine tumore s primarnim sijelom u gušterači, torakalne neuroendokrine tumore i za karcinom bubrežnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vršne koncentracije (C_{max}) everolimusa dosežu se u medijanu vremena od jednog sata nakon primjene dnevne doze od 5 i 10 mg everolimusa, uzete natašte ili uz lagani bezmasni obrok. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran primijenjenoj dozi. Everolimus je supstrat i umjereni inhibitor PgP-a.

Učinak hrane

U zdravih ispitanika, obroci s visokim sadržajem masti smanjili su sistemska izloženost everolimusu u dozi od 10 mg (mjerenu putem AUC-a) za 22%, a vršnu koncentraciju (C_{max}) u plazmi za 54%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 32%, a C_{max} za 42%. No nakon apsorpcije lijeka hrana nije imala nikakvog vidljivog učinka na profil koncentracije lijeka u plazmi.

Distribucija

Omjer koncentracija everolimusa u krvi i plazmi, koji je u rasponu doza od 5 do 5000 ng/ml ovisan o dozi, iznosi 17% do 73%. U bolesnika oboljelih od raka liječenih everolimusom u dozi od 10 mg/dan, približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi bilo je ograničeno na plazmu. I u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, postotak vezanja everolimusa za proteine plazme iznosi 74%. U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, V_d je u prividnom središnjem odjeljku iznosio 191 l, a u prividnom perifernom odjeljku 517 l.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP-a. Nakon peroralne primjene lijeka, glavnu cirkulirajuću komponentu u krvi ljudi predstavlja everolimus. U ljudskoj je krvi nađeno 6 glavnih metabolita everolimusa, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste stereokonfiguracije, te fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti nađeni su i u životinjskih vrsta korištenih u ispitivanjima toksičnosti, a pokazali su se približno 100 puta manje aktivnima od samoga everolimusa. Stoga se smatra da je veći dio ukupne farmakološke aktivnosti lijeka pripisivan everolimusu.

Eliminacija

Nakon primjene dnevne doze od 10 mg, u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima srednja vrijednost oralnog klirensa (CL/F) everolimusa iznosila je 24,5 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije everolimusa iznosi približno 30 sati.

U bolesnika oboljelih od raka nisu provedena posebna ispitivanja eliminacije, no postoje podaci iz ispitivanja provedenih na transplantiranim bolesnicima. Nakon primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog everolimusa i ciklosporina, 80% radioaktivnosti izmjereno je u stolici, a 5% je bilo izlučeno u mokraći. Ni u mokraći ni u stolici nije nađena ishodišna supstanca.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Nakon primjene everolimusa u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima $AUC_{0-\tau}$ u stanju dinamičke ravnoteže bio je razmjeran dozi u rasponu dnevnih doza od 5 do 10 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 2 sedmice. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran dozi. T_{max} se postiže 1 do 2 sata nakon primjene. Između $AUC_{0-\tau}$ i najniže koncentracije lijeka u plazmi, zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže neposredno prije primjene, ustanovljena je značajna korelacija.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost primjene, podnošljivost i farmakokinetika everolimusa ocjenjivane su u dva ispitivanja jednokratne peroralne doze tableta everolimusa provedena u 8 odnosno 34 ispitanika s oštećenom funkcijom jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosječni AUC everolimusa u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-

Pugh B) bio je dvostruko veći od AUC-a uočenoga u 8 ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju provedenom u 34 ispitanika s različitim stepenima oštećenja funkcije jetre u poređenju s normalnim ispitanicima, došlo je do povećanja od 1,6, 3,3 odnosno 3,6 puta u izloženosti (tj. AUC_{0-inf}) u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B), odnosno teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre.

Simulacije farmakokinetike višestrukih doza podupiru preporuke o doziranju u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre na temelju njihovog Child-Pugh statusa.

Na temelju rezultata ova dva ispitivanja, za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U analizi populacijske farmakokinetike u 170 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima nije zabilježen značajni uticaj klirensa kreatinina (25-178 ml/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje bubrega nakon presađivanja (raspon klirensa kreatinina 11-107 ml/min) nije uticalo na farmakokinetiku everolimusa u bolesnika s presatkom.

Stariji bolesnici

Procjena populacijske farmakokinetike u bolesnika oboljelih od raka nije pokazala značajan uticaj dobi (27-85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etnička pripadnost

Oralni klirens (CL/F) je sličan u Japanaca i bijelaca oboljelih od raka, uz sličnu funkciju jetre. CL/F je u prosjeku 20% viši u crnaca s presatkom, na temelju analize populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti everolimusa bio je ispitivan u miševa, štakora, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Najčešći ciljni organi su bili muški i ženski reproduktivni sistemi (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimusu i atrofija uterusa) u nekoliko vrsta; pluća (povećani broj alveolarnih makrofaga) u štakora i miševa; gušterača (degranulacija i vakuolizacija egzokrinih stanica u majmuna odnosno u patuljastih svinja te degeneracija stanica otočića u majmuna) te oči samo u štakora (zamućenje prednje linije leće). Manje promjene bubrega zabilježene su u štakora (egzacerbacija lipofuscina vezanog uz dob u epitelu tubula, povećanje hidronefroze) i miševa (egzacerbacija postojećih lezija). Nije bilo znakova bubrežne toksičnosti u majmuna ili patuljastih svinja.

Čini se da everolimus spontano dovodi do egzacerbacije postojećih bolesti (hronični miokarditis u štakora, infekcije plazme i srca coxsackie-virusom u majmuna, infestacija kokcidijom probavnog sistema u patuljastih svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ovi nalazi su općenito zabilježeni pri razinama sistemske izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad nje, uz izuzetak nalaza u štakora koji se pojavio ispod razine terapijske izloženosti zbog visoke distribucije u tkivima.

U ispitivanjima učinaka lijeka na plodnost mužjaka štakora, morfologija testisa bila je promijenjena pri primjeni doza od 0,5 mg/kg i višim, a do smanjenja motiliteta spermija, broja glavica spermija i razine testosterona u plazmi došlo je pri primjeni doze od 5 mg/kg što je uzrokovalo smanjenje plodnosti mužjaka. Nađeni su dokazi da su opisane promjene reverzibilne.

U ispitivanjima reprodukcije provedenim na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost ženki. Međutim, peroralne doze everolimusa u ženki štakora pri dozi od $\geq 0,1$ mg/kg (otprilike 4% AUC_{0-24h} u bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) rezultirale su povećanjem u gubitku ploda prije implantacije.

Everolimus je prošao placentarnu barijeru i bio je toksičan za plod. U štakora izloženih sistemskim dozama nižim od terapijskih, everolimus se pokazao embrio/fetotoksičnim. Ovo se očitovalo smrtnošću i smanjenjem težine ploda. Pri primjeni doza od 0,3 i 0,9 mg/kg porasla je incidencija skeletnih varijacija i malformacija (npr. rascjepa prsne kosti). U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom učestalosti kasnih resorpcija zametka.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvatila sve značajne ishode genotoksičnosti nisu pokazala klastogenu, odnosno mutagenu aktivnost lijeka. Primjena everolimusa u trajanju do 2 godine nije pokazala onkogeni potencijal u miševa odnosno štakora čak ni u najvišim dozama koje odgovaraju dozi 3,9 odnosno 0,2 puta višoj od procijenjene kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

butilhidroksitoluen (E321)
hipromeloza (E464)
laktoza
laktoza hidrat
krospovidon (E1202)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC/Al blister

Everolimus Krka 2,5 mg, 5 mg i 10 mg su dostupani u pakovanju koje sadrži 30 tableta.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija/
Synthon Hispania, S.L., C/ Castelló no1, Pol. Las Salinas, Sant Boi de Llobregat,
08830 Barcelona, Španjolska/
Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nizozemska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BIH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Everolimus Krka 30x2,5 mg tableta: 04-07.3-1-9041/18 od 18.08.2020.

Everolimus Krka 30x5 mg tableta: 04-07.3-1-9042/18 od 18.08.2020.

Everolimus Krka 30x10 mg tableta: 04-07.3-1-9043/18 od 18.08.2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 20.03.2024.

**Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.**