

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Syrleno 2,5 mg tablete
Syrleno 5 mg tablete
Syrleno 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Syrleno 2,5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 2,5 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 73,9 mg laktoze.

Syrleno 5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 5 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 147,9 mg laktoze.

Syrleno 10 mg tablete
Ena tableta vsebuje 10 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 295,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

2,5 mg tablete: bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne (približno 10 mm x 5 mm), z vtisnjeno oznako E9VS na eni strani tablete in 2.5 na drugi strani tablete.

5 mg tablete: bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne (približno 13 mm x 6 mm), z vtisnjeno oznako E9VS 5 na eni strani tablete.

10 mg tablete: bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne (približno 16 mm x 8 mm), z vtisnjeno oznako E9VS 10 na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Napredovali rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje

Zdravilo Syrleno je indicirano za zdravljenje na hormonske receptorje pozitivnega in HER2/neu negativnega napredovelega raka dojke, in sicer v kombinaciji z eksemestanom, pri ženskah v

pomenopavzi, pri katerih ne gre za simptomatsko prizadetost visceralnih organov ob ponovitvi oziroma napredovanju bolezni po zdravljenju z nesteroidnim zaviralcem aromataze.

Nevroendokrini tumorji pankreatičnega izvora

Zdravilo Syrleno je indicirano za zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih, dobro ali zmerno diferenciranih nevroendokrinih tumorjev pankreatičnega izvora pri odraslih z napredovalo boleznijo.

Nevroendokrini tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora

Zdravilo Syrleno je indicirano za zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih, dobro diferenciranih (stopnja 1 ali stopnja 2), nefunkcionalnih nevroendokrinih tumorjev gastrointestinalnega ali pljučnega izvora pri odraslih z napredovalo boleznijo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Karcinom ledvičnih celic

Zdravilo Syrleno je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, pri katerih je bolezen napredovala ob ali po uporabi zdravil, ki so usmerjena proti žilnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Syrleno mora uvesti in voditi zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Zdravilo Syrleno je za različne režime odmerjanja na voljo v obliki 2,5-mg, 5-mg in 10-mg tablet.

Priporočeni odmerek je 10 mg everolimusa enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler prinaša klinične koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivih škodljivih učinkov.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj ne vzame dodatnega odmerka, temveč naj vzame samo naslednji predpisani odmerek kot običajno.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Med ukrepi za obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov je lahko tudi zmanjšanje odmerka in/ali začasna prekinitve zdravljenja z zdravilom Syrleno. Pri neželenih učinkih stopnje 1 prilagajanje odmerka običajno ni potrebno. Če je treba odmerek zmanjšati, je priporočeni odmerek 5 mg/dan, ne sme pa biti manjši od 5 mg/dan.

Preglednica 1 povzema priporočene prilagoditve odmerka za določene neželene učinke (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 1: Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Syrleno

Neželeni učinek	Stopnja resnosti¹	Prilagoditev odmerka zdravila Syrleno
Neinfekcijska pljučnica	Stopnja 2	Razmislite o prekinitvi zdravljenja, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan. Če v 4 tednih ni izboljšanja, prenehajte z zdravljenjem.
	Stopnja 3	Prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne popravijo na stopnjo ≤ 1 . Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z odmerkom 5 mg/dan. Če se škodljivi učinki stopnje 3 ponovijo, razmislite o prenehanju zdravljenja.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Stomatitis	Stopnja 2	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom.

		Če pride do ponovitve stomatitisa stopnje 2, prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Drugi nehematološki škodljivi učinki (z izjemo učinkov na presnovo)	Stopnja 2	Če so škodljivi učinki sprejemljivi, prilagajanje odmerka ni potrebno. Če škodljivi učinki postanejo nesprejemljivi, je treba z zdravljenjem začasno prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom. Če se škodljivi učinki stopnje 2 ponovijo, prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 . Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z odmerkom 5 mg/dan. Če se škodljivi učinki stopnje 3 ponovijo, razmislite o prenehanju zdravljenja.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Učinki na presnovo (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	Stopnja 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje. Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Trombocitopenija	Stopnja 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom.
	Stopnji 3 in 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
Nevtropenija	Stopnja 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	Stopnja 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom.
	Stopnja 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
Febrilna nevtropenija	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja simptomov na stopnjo ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) in odsotnosti zvišane telesne temperature. Ponovno uvedite zdravljenje z odmerkom 5 mg/dan.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
¹ Stopnje resnosti so opredeljene skladno s Splošnimi terminološkimi merili za neželene dogodke, verzija 3.0 (CTCAE – <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI – <i>National Cancer Institute</i>).		

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

- Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pughu): priporočeni odmerek je 7,5 mg/dan.
- Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughu): priporočeni odmerek je 5 mg/dan.
- Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughu): zdravilo Syrleno se priporoča le, če želena korist odtehta tveganje. V tem primeru se ne sme prekoračiti odmerka 2,5 mg/dan.

Če se stanje bolnikovih jeter (glede na razrede po Child-Pughu) med zdravljenjem spremeni, je treba odmerek prilagoditi (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Syrleno pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Syrleno je treba jemati peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, vedno s hrano ali vedno brez nje (glejte poglavje 5.2). Tableto(-e) zdravila Syrleno je treba pogoltniti celo(-e), s kozarcem vode. Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate rapamicina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neinfekcijska pljučnica

Povzročanje neinfekcijske pljučnice je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z everolimusom. O neinfekcijski pljučnici (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč) so pogosto poročali pri bolnikih, ki so jemali everolimus (glejte poglavje 4.8). Nekateri primeri pljučnic so potekali v hudi obliki, v redkih primerih je prišlo tudi do smrti. Na diagnozo neinfekcijske pljučnice je treba pomisliti pri bolnikih z nespecifičnimi respiratornimi znaki in simptomi, kot so hipoksija, plevralni izliv, kašelj ali dispneja, in pri katerih so bili z ustreznimi preiskavami izključeni infekcijski, neoplastični in drugi vzroki, ki niso zdravstvene narave. Pri diferencialni diagnozi neinfekcijske pljučnice je treba izključiti oportunistične okužbe, kot je pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci (carinii)* (PJP/PCP) (glejte odstavek »Okužbe« v nadaljevanju). Bolnikom je treba naročiti, da takoj sporočijo, če bi prišlo do novih respiratornih simptomov ali do poslabšanja obstoječih.

Bolniki, pri katerih pride do radioloških sprememb, ki kažejo na neinfekcijsko pljučnico, vendar imajo le malo simptomov ali jih sploh nimajo, lahko nadaljujejo z jemanjem zdravila Syrleno brez prilagoditve odmerka. Pri zmernih (stopnje 2) ali hudih simptomih (stopnje 3) je lahko indicirana uporaba kortikosteroidov, dokler klinični simptomi ne izzvenijo.

Pri bolnikih, pri katerih je za zdravljenje neinfekcijske pljučnice potrebna uporaba kortikosteroidov, je smiselno razmisliti o profilaksi za PJP/PCP.

Okužbe

Everolimus ima imunosupresivne lastnosti in lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam, ki jih povzročajo bakterije, glivice, virusi ali protozoji, vključno z okužbami z oportunističnimi patogeni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so jemali everolimus, so opisovali lokalne in sistemske okužbe, vključno s pljučnico, drugimi bakterijskimi okužbami, invazivnimi glivičnimi okužbami, kot so aspergiloza, kandidoza ter pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci (carinii)* (PJP/PCP), in virusnimi okužbami, vključno z reaktivacijo virusa hepatitisa B. Nekatere od teh okužb so potekale v hudi obliki (so vodile v sepsu, odpoved dihanja ali odpoved jeter) in v nekaterih primerih so se končale s smrtjo.

Zdravniki in bolniki se morajo zavedati, da zdravilo Syrleno povečuje tveganje za okužbe. Že prisotne okužbe je treba ustrezno zdraviti in jih v celoti odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno. Zdravniki morajo biti v času jemanja zdravila Syrleno pozorni na simptome in znake okužbe. Če ugotovijo okužbo, morajo takoj začeti z ustreznim zdravljenjem in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Syrleno.

Če se pri bolniku ugotovi invazivno sistemsko glivično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom Syrleno takoj in dokončno ukiniti, bolnika pa zdraviti z ustreznimi protiglivičnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z everolimusom, so poročali o pojavu pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) (PJP/PCP), ki se je pri nekaj bolnikih končala s smrtjo. PJP/PCP je lahko povezana s sočasno uporabo kortikosteroidov ali drugih zdravil z imunosupresivnim delovanjem. Kadar je potrebno sočasno zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivnimi zdravili, je treba razmisliti o profilaksi za PJP/PCP.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi everolimusa so opazili preobčutljivostne reakcije s simptomi, kot so anafilaksija, dispneja, navali rdečice, bolečine v prsnem košu ali angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez njega) (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (npr. ramiprilom), je tveganje za pojav angioedema večje (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez njega) (glejte poglavje 4.5).

Stomatitis

Pri bolnikih, ki se zdravijo z everolimusom, je najpogosteje poročani neželeni učinek stomatitis, ki vključuje razjede v ustni votlini in vnetje ustne sluznice (glejte poglavje 4.8). Stomatitis se večinoma pojavlja v prvih 8 tednih zdravljenja. Po podatkih študije z eno skupino pri pomenopavzalnih bolnicah z rakom dojke, ki so prejemale everolimus skupaj z eksemestanom, lahko kortikosteroidna oralna raztopina brez alkohola, ki jo bolniki uporabljajo kot raztopino za izpiranje ust v prvih 8 tednih zdravljenja, zmanjša pogostnost in izraženost stomatitisa (glejte poglavje 5.1). Obvladovanje stomatitisa lahko zato vključuje profilaktično in terapevtsko uporabo zdravil za lokalno uporabo, kot je kortikosteroidna oralna raztopina brez alkohola v obliki raztopine za izpiranje ust. Pri tem pa se je treba izogibati izdelkom za izpiranje ust, ki vsebujejo alkohol, vodikov peroksid, jod ali izvlečke timijana, ker bi lahko poslabšali stanje. Pri bolnikih, zlasti tistih, ki prejemajo steroidna zdravila, je priporočeno spremljanje za odkrivanje in zdravljenje morebitnih glivičnih okužb. Protiglivičnih zdravil se ne sme uporabljati, razen če je bila diagnosticirana glivična okužba (glejte poglavje 4.5).

Primeri odpovedi ledvic

Pri bolnikih, ki so se zdravili z everolimusom, so opazili primere odpovedi ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Spremljati je treba delovanje ledvic, še zlasti kadar so prisotni tudi drugi dejavniki tveganja, ki bi lahko dodatno poslabšali delovanje ledvic.

Laboratorijske preiskave in spremljanje

Delovanje ledvic

Poročali so o zvišanih vrednostih kreatinina v serumu, običajno v blagi obliki, in o proteinuriji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje delovanja ledvic, vključno z določanjem vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN – *Blood Urea Nitrogen*), proteinov v urinu ali kreatinina v serumu.

Glukoza v krvi

Poročali so o hiperglikemiji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje koncentracije glukoze v serumu na tešče. Pogostejše spremljanje je priporočeno v primeru sočasne uporabe zdravila Syrleno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiperglikemijo. Če je mogoče, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno optimalno urediti koncentracijo glukoze v krvi.

Lipidi v krvi

Poročali so o dislipidemiji (vključno s hiperholesterolemijo in hipertrigliceridemijo). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje holesterola in trigliceridov v krvi ter ustrezno zdravljenje.

Hematološki parametri

Poročali so o znižanih ravneh hemoglobina, limfocitov, nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje celotne krvne slike.

Funkcionalni karcinoidni tumorji

V randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem preskušanju z bolniki, ki so imeli funkcionalne karcinoidne tumorje, so everolimus v kombinaciji z depo obliko oktreotida primerjali s placebom v kombinaciji z depo obliko oktreotida. Študija ni dosegla primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti (preživetje brez napredovanja bolezni [PFS – *Progression-Free-Survival*]), rezultati vmesne analize pa so pokazali numerično daljše celotno preživetje v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo skupaj z depo obliko oktreotida. Zato varnost in učinkovitost uporabe everolimusa pri bolnikih s funkcionalnimi karcinoidnimi tumorji nista bili dokazani.

Prognostični dejavniki pri neuroendokrinih tumorjih gastrointestinalnega ali pljučnega izvora

Pri bolnikih z nefunkcionalnimi neuroendokrinimi tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora in dobrimi izhodiščnimi prognostičnimi dejavniki, kot so npr. ileum kot primarno mesto izvora tumorja in normalne vrednosti kromogranina A ali odsotnost prizadetosti kosti, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Syrleno oceniti razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku. Pri podskupini bolnikov z ileumom kot primarnim mestom izvora tumorja so na voljo omejeni dokazi o pozitivnih učinkih na preživetje brez napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1).

Interakcije

Izogibati se je treba sočasni uporabi z zaviralci ali induktorji CYP3A4 in/ali izločevalne črpalke za več učinkovin P-glikoproteina (P-gp). Če se sočasni uporabi **zmerne**ga zaviralca ali induktorja CYP3A4 in/ali P-glikoproteina ne da izogniti, je treba skrbno spremljati bolnikovo klinično sliko. Razmisliti je treba o prilagajanju odmerka zdravila Syrleno glede na predvideno AUC (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z **močnimi** zaviralci CYP3A4/P-gp povzroča izrazito zvečanje koncentracije everolimusa v plazmi (glejte poglavje 4.5). Zaenkrat ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje v tem primeru, zato sočasna uporaba zdravila Syrleno in **močnih** zaviralcev ni priporočljiva.

Pri uporabi zdravila Syrleno v kombinaciji s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom, ki se jemljejo peroralno, je potrebna previdnost zaradi možnosti interakcij. Če se zdravilo Syrleno jemlje skupaj s peroralnimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (kot so pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin ali derivati ergot alkaloidov), je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov, opisanih v informacijah o zdravilu posameznega peroralnega substrata CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) in hudo (razred C po Child-Pughu) okvaro jeter je bila izpostavljenost everolimusu povečana (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Syrleno se pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) priporoča samo, če možna korist odtehta tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaenkrat ni na voljo ustreznih kliničnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila, na podlagi katerih bi lahko priporočili prilagajanje odmerjanja za obvladovanje neželenih učinkov pri bolnikih z okvaro jeter.

Cepiva

Med zdravljenjem z zdravilom Syrleno se je treba izogibati uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.5).

Zapleti pri celjenju ran

Slabo celjenje ran je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z everolimusom, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Syrleno v času kirurškega posega.

Zapleti pri radioterapiji

Poročali so o resnih in hudih reakcijah na obsevanje (kot so radiacijski ezofagitis, radiacijski pnevmonitis in radiacijske poškodbe kože), ki so vključevale tudi smrtne primere, kadar je bil everolimus uporabljen med radioterapijo ali v kratkem času po njej. Pri bolnikih, ki znotraj kratkega časovnega obdobja uporabljajo everolimus in prejemajo radioterapijo, je zato potrebna previdnost glede možnega potenciranja škodljivih učinkov radioterapije.

Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali everolimus in so predhodno prejemali radioterapijo, poročali o sindromu pomnjenja obsevanja (RRS – *Radiation Recall Syndrom*). V primeru pojava sindroma pomnjenja obsevanja je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja z everolimusom.

Opozorila glede pomožnih snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Everolimus je substrat za CYP3A4, pa tudi substrat in zmeren zaviralec P-glikoproteina. Zato na absorpcijo in kasneje na izločanje everolimusa lahko vplivajo snovi, ki vplivajo na CYP3A4 in/ali na P-glikoprotein. *In vitro* je everolimus kompetitivni zaviralec CYP3A4 in mešani zaviralec CYP2D6.

V preglednici 2 spodaj so navedene ugotovljene in teoretične interakcije z izbranimi zaviralci in induktorji CYP3A4 in P-glikoproteina.

Zaviralci CYP3A4 in P-glikoproteina, ki povečujejo koncentracijo everolimusa

Snovi, ki zavirajo CYP3A4 ali P-glikoprotein, lahko povečajo koncentracijo everolimusa v krvi, ker zmanjšujejo njegovo presnovo ali njegov transport iz črevesnih celic.

Induktorji CYP3A4 in P-glikoproteina, ki zmanjšujejo koncentracijo everolimusa

Snovi, ki inducirajo CYP3A4 ali P-glikoprotein, lahko zmanjšajo koncentracijo everolimusa v krvi, ker povečujejo njegovo presnovo ali njegov transport iz črevesnih celic.

Preglednica 2: Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovina glede na vrsto interakcije	Interakcija – sprememba razmerja AUC/C _{max} everolimusa Razmerje geometričnih sredin (razpon dejanskih razmerij)	Priporočila pri sočasnem odmerjanju
Močni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina		
Ketokonazol	AUC 15,3-krat ↑ (razpon od 11,2 do 22,5) C _{max} 4,1-krat ↑ (razpon od 2,6 do 7,0)	Sočasna uporaba zdravila Syrleno in močnih zaviralcev ni priporočljiva.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati veliko povečanje koncentracije everolimusa.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Zmerni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina		
Eritromicin	AUC 4,4-krat ↑ (razpon od 2,0 do 12,6) C _{max} 2,0-krat ↑ (razpon od 0,9 do 3,5)	Če se sočasni uporabi zdravila Syrleno in zmernih zaviralcev CYP3A4 ali P-glikoproteina ni mogoče izogniti, je potrebna previdnost. Če bolnik potrebuje sočasno uporabo zmernega zaviralca CYP3A4 ali P-glikoproteina, je treba razmisliti o znižanju odmerka na 5 mg/dan ali 2,5 mg/dan. Vendar pa kliničnih podatkov o takšni prilagoditvi odmerka ni. Zaradi razlik med posamezniki priporočene prilagoditve odmerkov morda ne bodo najbolj ustrezne pri vseh, zato je priporočljivo natančno spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri ukinitvi zmernega zaviralca je treba upoštevati, da se zaviralec izloča iz telesa vsaj 2 do 3 dni (povprečni čas izločanja najpogosteje uporabljenih zmernih zaviralcev); po tem času se odmerek zdravila Syrleno lahko vrne na odmerek, uporabljen pred začetkom sočasne uporabe.
Imatinib	AUC 3,7-krat ↑ C _{max} 2,2-krat ↑	
Verapamil	AUC 3,5-krat ↑ (razpon od 2,2 do 6,3) C _{max} 2,3-krat ↑ (razpon od 1,3 do 3,8)	
Ciklosporin peroralno	AUC 2,7-krat ↑ (razpon od 1,5 do 4,7) C _{max} 1,8-krat ↑ (razpon od 1,3 do 2,6)	
Kanabidiol (zaviralec P-glikoproteina)	AUC 2,5-krat ↑ C _{max} 2,5-krat ↑	
Flukonazol	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
Diltiazem		
Dronedaron	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
Amprenavir, fosamprenavir	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
Grenivkin sok ali druga živila, ki vplivajo na CYP3A4/P-glikoprotein	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu (učinki so lahko zelo različni).	

Močni in zmerni induktorji CYP3A4		
Rifampicin	AUC 63 % ↓ (razpon od 0 do 80 %) C _{max} 58 % ↓ (razpon od 10 do 70 %)	Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati. Če bolnik potrebuje sočasno uporabo močnega induktorja CYP3A4, je treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila Syrleno z 10 mg/dan na 20 mg/dan v korakih po 5 mg ali manj, in sicer na 4. in 8. dan po začetku uporabe induktorja. Pri uporabi tega odmerka zdravila Syrleno se AUC predvidoma spremeni tako, da doseže vrednost, ki bi jo imela brez sočasne uporabe induktorjev. Vendar pa kliničnih podatkov o takšni prilagoditvi odmerka ni. Pri ukinitvi zdravljenja z induktorjem je treba upoštevati, da se induktor izloča iz telesa vsaj 3 do 5 dni (sprejemljivo obdobje, v katerem se znatno zmanjša indukcija encima); po tem času se odmerki zdravila Syrleno lahko vrne na odmerki, uporabljeni pred začetkom sočasne uporabe.
Deksametazon	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	
Efavirenz, nevirapin	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati precej zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	

Zdravila, pri katerih bi everolimus lahko vplival na njihovo koncentracijo v plazmi

Glede na rezultate *in vitro* študij sistemska koncentracija, do katere pride po peroralnem odmerjanju 10 mg/dan, praktično ne more zavirati P-glikoproteina, CYP3A4 in CYP2D6. Ni pa mogoče povsem izključiti zaviranja CYP3A4 in P-glikoproteina v črevesju. Rezultati študije interakcij pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da je sočasna uporaba everolimusa in peroralnega odmerka midazolama, ki je občutljiv predstavnik substratov za CYP3A, povzročila zvečanje C_{max} midazolama za 25 % in zvečanje AUC_(0-inf) midazolama za 30 %. Do tega je po vsej verjetnosti prišlo, ker je everolimus zaviral delovanje CYP3A4 v črevesju. Zato lahko everolimus vpliva na biološko uporabnost sočasno uporabljenih peroralnih substratov za CYP3A4. Kljub temu pa klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost sistemsko uporabljenih substratov za CYP3A4 ni mogoče pričakovati (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba everolimusa in depo oblike oktreotida je zvečala C_{min} oktreotida z razmerjem geometričnih sredin (everolimus/placebo) 1,47. Klinično pomembnega vpliva na učinkovitost odziva na everolimus pri bolnikih z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji ni bilo mogoče potrditi.

Sočasna uporaba everolimusa in eksemestana je zvečala C_{min} eksemestana za 45 %, njegovo C_{2h} pa za 64 %, vendar pa se ustrezni koncentraciji estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja (po 4 tednih) med obema zdravljenima skupinama nista razlikovali. Pri bolnicah z napredovalim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, ki so prejemale kombinacijo obeh zdravil, niso opažali povečanega obsega neželenih učinkov, ki bi bili povezani z eksemestanom. Zvečanje koncentracije eksemestana po vsej verjetnosti ne vpliva na učinkovitost ali varnost zdravljenja.

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (npr. ramiprilom), je tveganje za pojav angioedema večje (glejte poglavje 4.4).

Cepiva

Zdravilo Syrleno lahko vpliva na imunski odziv na cepljenje, zato je lahko cepljenje med zdravljenjem z zdravilom Syrleno manj učinkovito. Med zdravljenjem z zdravilom Syrleno se je treba izogibati uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.4). Primeri živih cepiv so: intranazalno cepivo proti gripi, cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, peroralno cepivo proti poliomielitisu, cepivo BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), cepivi proti rumeni mrzlici in noricam ter cepivo vrste TY21a proti tifoidni mrzlici.

Radioterapija

Pri bolnikih, ki jemljejo everolimus, so poročali o potenciranju škodljivih učinkov radioterapije (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja everolimusa in do 8 tednov po zaključku zdravljenja z njim uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (kot so peroralne, injekcijske ali implantacijske hormonske metode za nadzor rojstev brez estrogenov, kontraceptivi, ki temeljijo na progesteronu, histerektomija, podvezovanje jajcevodov, popolna abstinenca, metode z uporabo fizične pregrade, maternični vložek [IUD] in/ali sterilizacija ženske ali moškega). Moškimi bolnikom ni treba prepovedati poskusa zaploditve otroka.

Nosečnost

O uporabi everolimusa pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja, vključno s škodljivim delovanjem na zarodek in plod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba everolimusa ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se everolimus izloča v materino mleko pri človeku. Pri podganah everolimus in/ali njegovi metaboliti zlahka prehajajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato ženske, ki jemljejo everolimus, ne smejo dojeti v času zdravljenja in še 2 tedna po prejemu zadnjega odmerka.

Plodnost

Možnost everolimusa, da povzroči neplodnost pri bolnikih moškega in ženskega spola, ni znana, vendar pa so pri bolnicah opažali amenorejo (sekundarno amenorejo in druge menstrualne motnje) in s tem povezano neravnovesje med luteinizirajočim hormonom (LH) in folikle stimulirajočim hormonom (FSH). Glede na ugotovitve nekliničnih študij lahko zdravljenje z everolimusom ogroža plodnost moških in žensk (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Syrleno ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju strojev, če pri njih v času zdravljenja z zdravilom Syrleno prihaja do utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnostne lastnosti zdravila izhajajo iz združenih podatkov 2879 bolnikov, ki so prejeli zdravilo everolimus v 11 kliničnih študijah, med katerimi je bilo 5 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij faze III in 6 z odobrenimi indikacijami povezanih odprtih študij faze I in faze II.

Najpogostejši neželeni učinki (incidenca $\geq 1/10$) iz združenih podatkov o varnosti so bili (v padajočem vrstnem redu): stomatitis, izpuščaj, utrujenost, diareja, okužbe, navzea, zmanjšan apetit, anemija, disgevizija, pljučnica, periferni edemi, hiperglikemija, astenija, pruritus, zmanjšanje telesne mase, hiperholesterolemija, epistaksa, kašelj in glavobol.

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3–4 (z incidenco $\geq 1/100$ do $< 1/10$) so bili: stomatitis, anemija, hiperglikemija, okužbe, utrujenost, diareja, pnevmonitis, astenija, trombocitopenija, nevtropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, krvavitev, hipofosfatemija, izpuščaj, hipertenzija, pljučnica, zvišana raven alanin aminotransferaze (ALT), zvišana raven aspartat aminotransferaze (AST) in sladkorna bolezen. Stopnje resnosti so opredeljene po dokumentu CTCAE, verziji 3.0 in 4.03.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 3 so prikazane kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali na podlagi združene analize podatkov za skupno oceno varnosti zdravila. Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA in po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužbe ^{a,*}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija
Pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, limfopenija
Občasni	pancitopenija
Redki	izolirana eritrocitna aplazija
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšan apetit, hiperglikemija, hiperholesterolemija
Pogosti	hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija, hipokaliemija, dehidracija, hipokalcemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	disgevizija, glavobol
Občasni	agevizija
Očesne bolezni	
Pogosti	edem vek
Občasni	konjunktivitis
Srčne bolezni	
Občasni	kongestivno srčno popuščanje
Žilne bolezni	
Pogosti	krvavitev ^b , hipertenzija, limfedem ^g
Občasni	rdečica, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	pljučnica ^c , epistaksa, kašelj
Pogosti	dispneja
Občasni	hemoptiza, pljučna embolija
Redki	sindrom akutne dihalne stiske
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	stomatitis ^d , diareja, navzea
Pogosti	bruhanje, suha usta, bolečine v trebuhu, vnetje sluznice, bolečine v ustih, dispepsija, disfagija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	zvišana raven aspartat aminotransferaze, zvišana raven alanin aminotransferaze
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj, pruritus
Pogosti	suha koža, bolezni nohtov, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklazija (lomljenje nohtov), palmarno-plantarna eritrodisezija, lupljenje kože, lezije na koži
Redki	angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	artralgija
Bolezni sečil	
Pogosti	proteinurija*, zvišana raven kreatinina v krvi, odpoved ledvic*
Občasni	povečano uriniranje čez dan, akutna odpoved ledvic*
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	neredne menstrualne krvavitve ^c
Občasni	amenoreja ^{e,*}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, astenija, periferni edemi
Pogosti	pireksija
Občasni	nekardiogena bolečina v prsnem košu, slabo celjenje ran
Preiskave	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Neznana pogostnost ^f	sindrom pomnjenja obsevanja, potencirana reakcija na obsevanje
<p>* Glejte tudi podpoglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.</p> <p>^a Vključuje vse neželene učinke, ki sodijo v organski sistem »Infekcijske in parazitske bolezni«, vključno z naslednjimi: (pogosti) pljučnica, okužbe sečil; (občasni) bronhitis, herpes zoster, sepsa, absces in posamezni primeri oportunističnih okužb [npr. aspergiloza, kandidoza, pljučnica, povzročena s <i>Pneumocystis jirovecii/carinii</i> (PJP/PCP), in hepatitis B (glejte tudi poglavje 4.4)]; ter (redki) virusni miokarditis.</p> <p>^b Vključuje različne krvavitve na različnih predelih telesa, ki niso navedene posamično.</p> <p>^c Vključuje: (zelo pogosti) pljučnico, (pogosti) intersticijsko bolezen pljuč, infiltracijo pljuč in (redki) pljučno alveolarno krvavitev, pljučno toksičnost ter alveolitis.</p> <p>^d Vključuje: (zelo pogosti) stomatitis, (pogosti) aftozni stomatitis, razjede v ustih in na jeziku ter (občasni) glosodinijo in glositis.</p> <p>^e Pogostnost temelji na številu žensk, starih od 10 do 55 let, iz združene baze podatkov.</p> <p>^f Neželeni učinek, ugotovljen v času trženja zdravila.</p> <p>^g Neželeni učinek, ugotovljen na osnovi poročil po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je bila opredeljena na podlagi združenih varnostnih podatkov iz onkoloških študij.</p>	

Opis izbranih neželenih učinkov

Glede na poročila iz kliničnih študij in spontana poročila po prihodu zdravila na trg so everolimus pogosto povezovali z resnimi primeri reaktivacije virusa hepatitisa B, tudi s smrtnim izidom. Reaktivacija okužbe je v obdobju zaviranja imunskega odziva pričakovan pojav.

Glede na poročila iz kliničnih študij in spontana poročila po prihodu zdravila na trg so everolimus povezovali s primeri odpovedi ledvic (vključno s smrtnim izidom) in proteinurijo. Priporočeno je spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Glede na poročila iz kliničnih študij in spontana poročila po prihodu zdravila na trg so everolimus povezovali s primeri amenoreje (sekundarne amenoreje in drugih menstrualnih motenj).

Glede na poročila iz kliničnih študij in spontana poročila po prihodu zdravila na trg so everolimus povezovali s primeri pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP/PCP), ki se je pri nekaj bolnikih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4).

V poročilih iz kliničnih študij in spontanih poročilih po prihodu zdravila na trg so navajali angioedem tako pri sočasni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze kot brez sočasne uporabe teh zdravil

(glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Po združenih podatkih o varnosti zdravila je bilo 37 % bolnikov, ki so se zdravili z everolimusom, starih ≥ 65 let. Število bolnikov, pri katerih je bilo zaradi neželenega učinka treba prekiniti z uporabo zdravila, je bilo večje med bolniki, ki so bili stari ≥ 65 let (20 % v primerjavi s 13 %). Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, so bili pljučnica (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč), stomatitis, utrujenost in dispneja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je zelo malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh. Posamezne odmerke do 70 mg so bolniki prenašali z akutnimi simptomi, ki so bili sprejemljivi. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz; oznaka ATC: L01EG02

Mehanizem delovanja

Everolimus je selektiven zaviralec mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih; mTOR – *mammalian Target Of Rapamycin*). Tarča rapamicina pri sesalcih (mTOR) je ključna serin/treonin kinaza, katere aktivnost je pri človeku povečana pri številnih rakavih boleznih. Everolimus se veže na znotrajcelični protein FKBP12, s katerim tvori kompleks, ki zavira delovanje kompleksa mTORC1. Zaviranje prenosa signala z mTORC1 ovira proces translacije in sintezo proteinov, tako da zmanjšuje delovanje S6 ribosomske protein kinaze (S6K1) in vezavnega proteina za evkariontski dejavnik podaljševanja 4E (4EBP-1 – *Eukaryotic elongation factor 4E-Binding Protein-1*), ki uravnava proteine, vpletene v celični ciklus, angiogenezo in glikolizo. Protein kinaza S6K1 naj bi na estrogenskih receptorjih fosforilirala aktivacijsko domeno 1, ki je odgovorna za od liganda neodvisno aktivacijo receptorja. Everolimus znižuje koncentracijo žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*), ki krepi procese razvoja žil v tumorju. Everolimus je močan zaviralec rasti in proliferacije tumorskih celic, endotelijskih celic, fibroblastov in s krvnimi žilami povezanih gladkih mišičnih celic, pokazalo pa se je, da *in vitro* in *in vivo* zmanjšuje tudi obseg glikolize v solidnih tumorjih.

Klinična učinkovitost in varnost

Napredovali rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji faze III BOLERO-2 (z oznako CRAD001Y2301) so primerjali zdravljenje z everolimusom in eksemestanom v primerjavi s placebom in eksemestanom pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim, na estrogenske receptorje pozitivnim in HER2/neu negativnim rakom dojke, pri katerih je prišlo do ponovitve ali napredovanja bolezni po predhodnem zdravljenju z letrozolom ali anastrozolom. Randomizacija je bila stratificirana glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in glede na prisotnost visceralnih metastaz. Občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje je bila opredeljena bodisi kot (1) dokumentirana klinična korist (popolni odziv [CR – *Complete Response*], delni odziv [PR – *Partial Response*], stabilna bolezen ≥ 24 tednov) najmanj enega predhodno uporabljenega hormonskega zdravila pri zdravljenju napredovalega raka ali kot (2) najmanj 24 mesecev dopolnilnega hormonskega zdravljenja pred ponovitvijo bolezni.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *Progression-Free Survival*), ki ga je raziskovalec (lokalni radiolog) ocenil s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Podporne analize preživetja brez napredovanja bolezni so opravili na osnovi centralne neodvisne radiološke ocene.

Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*), delež bolnic z objektivnim odzivom, delež bolnic s klinično koristjo, varnost, spremembe v kakovosti življenja (QoL – *Quality of Life*) in čas do poslabšanja stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG PS – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*).

Skupno so 724 bolnic randomizirali v razmerju 2:1, tako da so prejemale kombinacijo everolimusa (10 mg/dan) in eksemestana (25 mg/dan) (N = 485) ali kombinacijo placeba in eksemestana (25 mg/dan) (N = 239). V času končne analize celokupnega preživetja je bila mediana trajanja zdravljenja z everolimusom 24,0 tedna (v razponu od 1,0 do 199,1 tedna). Mediana trajanja zdravljenja z eksemestanom je bila daljša v skupini bolnic, ki so prejemale everolimus in eksemestan, in sicer 29,5 tedna (1,0 do 199,1 tedna) v primerjavi s 14,1 tedna (1,0 do 156,0 tedna) v skupini bolnic, ki so prejemale placebo in eksemestan.

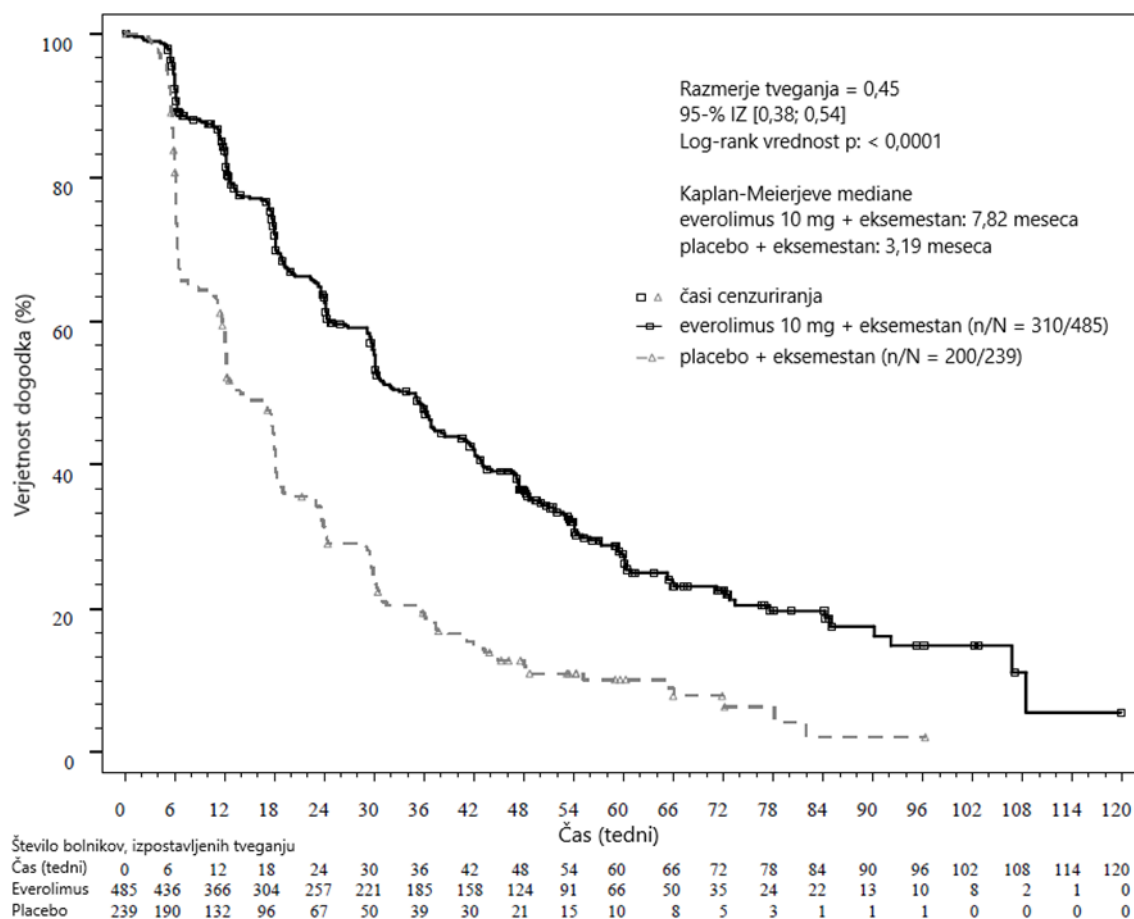
Rezultati učinkovitosti glede primarnega cilja opazovanja izhajajo iz končne analize preživetja brez napredovanja bolezni (glejte preglednico 4 in sliko 1). Bolnice iz skupine, ki so prejemale placebo in eksemestan, ob napredovanju bolezni niso prešle na zdravljenje z everolimusom.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v študiji BOLERO-2

Analiza	Everolimus ^a N = 485	Placebo ^a N = 239	Razmerje tveganja	Vrednost p
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-% IZ)				
Ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca	7,8 (6,9; 8,5)	3,2 (2,8; 4,1)	0,45 (0,38; 0,54)	< 0,0001
Ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca	11,0 (9,7; 15,0)	4,1 (2,9; 5,6)	0,38 (0,31; 0,48)	< 0,0001
Mediana celokupnega preživetja (meseči) (95-% IZ)				
Mediana celokupnega preživetja	31,0 (28,0; 34,6)	26,6 (22,6; 33,1)	0,89 (0,73; 1,10)	0,1426
Najboljši celokupni odziv (%) (95-% IZ)				
Delež bolnic z objektivnim odzivom ^b	12,6 % (9,8; 15,9)	1,7 % (0,5; 4,2)	ni podatka ^d	< 0,0001 ^e
Delež bolnic s klinično koristjo ^c	51,3 % (46,8; 55,9)	26,4 % (20,9; 32,4)	ni podatka ^d	< 0,0001 ^e
^a Skupaj z eksemestanom.				
^b Delež bolnic z objektivnim odzivom = delež bolnic s popolnim ali delnim odzivom.				

- ^c Delež bolnic s klinično koristjo = delež bolnic s popolnim ali delnim odzivom ali s stabilno boleznijo ≥ 24 tednov.
- ^d Navedba smiselno ni potrebna.
- ^e Vrednost p je pridobljena na podlagi eksaktnega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa z uporabo stratificirane verzije Cochran-Armitage permutacijskega testa.

Slika 1: BOLERO-2 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca)



Oceno vpliva zdravljenja na preživetje brez napredovanja bolezni so podprli z analizo preživetja brez napredovanja bolezni po načrtovanih podskupinah glede na oceno raziskovalca. V vseh analiziranih podskupinah (glede na leta, občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, število zajetih organov, izhodiščni status kostnih lezij in prisotnost visceralnih metastaz, pa tudi po podskupinah glede na glavne demografske značilnosti in prognostične dejavnike) so opazili pozitiven učinek zdravljenja s kombinacijo everolimusa in eksemestana, pri čemer je ocenjeno razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) v primerjavi s skupino s placebom in eksemestanom znašalo od 0,25 do 0,60.

Med obema zdravljenima skupinama niso opazili razlik v času do poslabšanja stanja splošne zmogljivosti za $\geq 5\%$ po lestvici QLQ-C30, s katero so ocenjevali celotno in funkcionalno sposobnost bolnic.

Študija BOLERO-6 (z oznako CRAD001Y2201) je bila randomizirana, odprta študija faze II s tremi skupinami za primerjavo kombinacije everolimusa z eksemestanom, samega everolimusa in samega kapecitabina pri zdravljenju pomenopavzalnih žensk z na estrogenske receptorje pozitivnim in HER2/neu negativnim in lokalno napredovalim, ponovljenim ali metastatskim rakom dojke po ponovitvi ali napredovanju bolezni ob predhodnem zdravljenju z letrozolom ali anastrozolom.

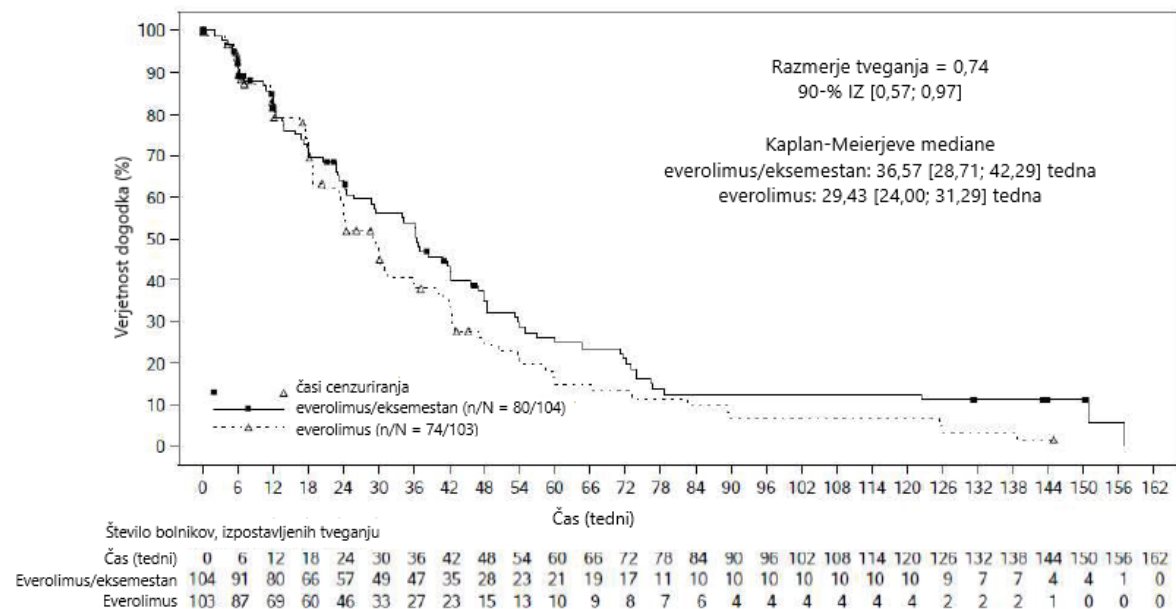
Primarni cilj opazovanja v študiji je bil ocena razmerja tveganja za preživetje brez napredovanja bolezn pri zdravljenju s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi z zdravljenjem s samo everolimusom. Ključni sekundarni cilj študije je bil ocena razmerja tveganja za preživetje brez napredovanja bolezn pri zdravljenju s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi z zdravljenjem s kapecitabinom.

Med drugimi sekundarnimi cilji opazovanja so bili ovrednotenje celokupnega preživetja, deleža bolnic z objektivnim odzivom, deleža bolnic s klinično koristjo, varnosti, časa do poslabšanja stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG, časa do poslabšanja kakovosti življenja (QoL) in zadovoljstva z zdravljenjem (z vprašalnikom TSQM). Formalnih statističnih primerjav pri tem niso načrtovali.

Skupno so 309 bolnic randomizirali v razmerju 1:1:1, tako da so prejemale kombinacijo everolimusa (10 mg/dan) in eksemestana (25 mg/dan) (N = 104), samo everolimus (10 mg/dan) (N = 103) ali kapecitabin (v odmerku 1250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, ki mu sledi en teden odmora, torej 3-tedenski cikel) (N = 102). V času presečnega datuma zbiranja podatkov je bila mediana trajanja zdravljenja 27,5 tedna (od 2,0 do 165,7 tedna) v skupini s kombinacijo everolimusa in eksemestana, 20 tednov (od 1,3 do 145,0 tedna) v skupini z everolimusom in 26,7 tedna (od 1,4 do 177,1 tedna) v skupini s kapecitabinom.

Rezultati končne analize podatkov o preživetju brez napredovanja bolezn (PFS) pri 154 dogodkih v povezavi s preživetjem brez napredovanja bolezn na osnovi presoje lokalnih raziskovalcev so pokazali, da je ocenjeno razmerje tveganja 0,74 (90-% IZ: 0,57; 0,97) v prid skupine s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi s skupino s samo everolimusom. Mediana trajanja preživetja brez napredovanja bolezn je bila 8,4 meseca (90-% IZ: 6,6; 9,7) v skupini s kombinacijo everolimusa in eksemestana oziroma 6,8 meseca (90-% IZ: 5,5; 7,2) v skupini s samo everolimusom.

Slika 2: BOLERO-6 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezn (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca)



Za ključni sekundarni opazovani dogodek preživetje brez napredovanja bolezn je bilo ocenjeno razmerje tveganja 1,26 (90-% IZ: 0,96; 1,66) v prid skupine s kapecitabinom v primerjavi s skupino s kombinacijo everolimusa in eksemestana, na osnovi skupno 148 dogodkov v povezavi s preživetjem brez napredovanja bolezn.

Rezultati za sekundarni opazovani dogodek celokupno preživetje se niso ujemali z rezultati za primarni opazovani dogodek (preživetje brez napredovanja bolezn), saj so vrednosti kazale trend v prid skupini

z uporabo samo everolimusa. Ocenjeno razmerje tveganja za primerjavo celokupnega preživetja med skupino s samo everolimusom v primerjavi s skupino s kombinacijo everolimusa in eksemestana je bilo 1,27 (90-% IZ: 0,95; 1,70). Ocenjeno razmerje tveganja za primerjavo celokupnega preživetja med skupino s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi s skupino s kapecitabinom je bilo 1,33 (90-% IZ: 0,99; 1,79).

Napredovali nevroendokrini tumorji pankreatičnega izvora (pNET)

Študija RADIANT-3 (študija CRAD001C2324) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija faze III, v kateri so pri bolnikih z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji pankreatičnega izvora primerjali everolimus s placebo; oba so bolniki prejeli skupaj z najboljšo podporno oskrbo (BSC – *Best Supportive Care*). Rezultati te študije kažejo, da je everolimus statistično značilno klinično bolj koristen kot placebo z 2,4-krat večjim medianim trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni (11,04 meseca v primerjavi s 4,6 meseca), z razmerjem tveganja (HR) 0,35 (95-% IZ: 0,27; 0,45, $p < 0,0001$) (glejte preglednico 5 in sliko 3).

V študijo RADIANT-3 so bili vključeni bolniki z dobro in zmerno diferenciranimi napredovalimi nevroendokrinimi tumorji pankreatičnega izvora, pri katerih je bolezen napredovala v 12 mesecih pred vključitvijo. V okviru najboljše podporne oskrbe je bilo dovoljeno zdravljenje z analogi somatostatina.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bil preživetje brez napredovanja bolezni, ki so ga ocenjevali s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST). Po radiološko potrjenem napredovanju bolezni je raziskovalec lahko razkril, katero slepo zdravljenje je bolnik prejel. Bolniki, ki so do tedaj prejeli placebo, so nato lahko odprto prejeli everolimus.

Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili varnost, delež bolnikov z objektivnim odzivom, trajanje odziva in celokupno preživetje.

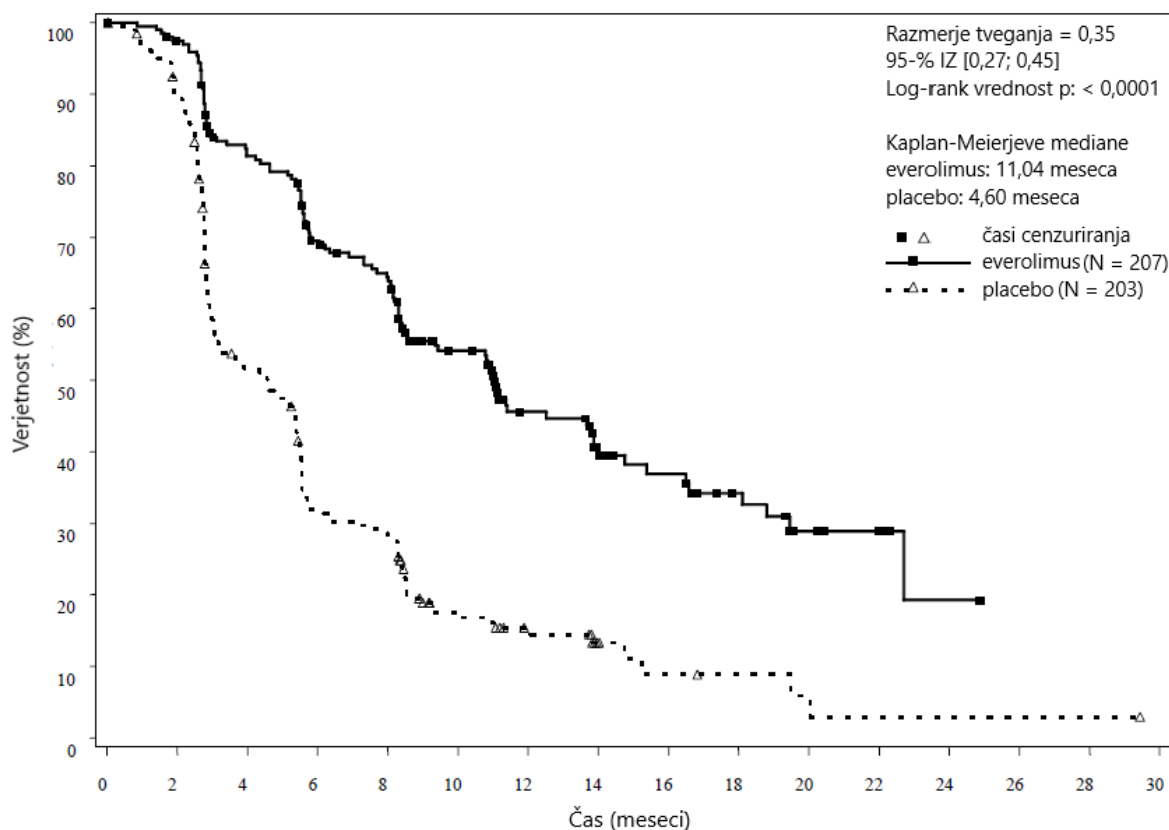
Skupno so v razmerju 1 : 1 randomizirali 410 bolnikov, tako da so prejeli bodisi everolimus 10 mg/dan (N = 207) ali placebo (N = 203). Demografske značilnosti so bile med skupinama enakovredno razporejene (mediana starost je bila 58 let, 55 % je bilo moških, 78,5 % belcev). 58 % bolnikov iz obeh skupin je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje. Mediana trajanja slepega zdravljenja v študiji je bila 37,8 tedna (v razponu od 1,1 do 129,9 tedna) pri bolnikih, ki so prejeli everolimus, in 16,1 tedna (v razponu od 0,4 do 147,0 tedna) pri tistih, ki so prejeli placebo.

Po napredovanju bolezni ali po razkritju, katero slepo zdravljenje je bolnik prejel, je 172 od 203 bolnikov (84,7 %), ki so bili sprva randomizirani na uporabo placeba, prešlo na odprto uporabo everolimusa. Mediana trajanja odprtega zdravljenja je bila 47,7 tedna pri vseh bolnikih, 67,1 tedna pri 53 bolnikih, ki so bili randomizirani na uporabo everolimusa in so prešli na odprto uporabo everolimusa, in 44,1 tedna pri 172 bolnikih, ki so bili randomizirani na uporabo placeba in so prešli na odprto uporabo everolimusa.

Preglednica 5: Študija RADIANT-3 – rezultati učinkovitosti

Populacija	Everolimus N = 207	Placebo N = 203	Razmerje tveganja (95-% IZ)	Vrednost p
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece) (95-% IZ)				
Ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	< 0,0001
Ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	< 0,0001
Mediana celokupnega preživetja (mesece) (95-% IZ)				
Mediana celokupnega preživetja	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Slika 3: Študija RADIANT-3 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

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

Napredovali neuroendokrini tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora

Študija RADIANT-4 (študija CRAD001T2302) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, v kateri so primerjali everolimus s placebom, oba skupaj z najboljšo podporno oskrbo, pri bolnikih z napredovalimi dobro diferenciranimi (stopnja 1 ali stopnja 2) nefunkcionalnimi neuroendokrinimi tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora, ki nimajo in niso nikdar imeli simptomov karcinoidnega sindroma.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bil preživetje brez napredovanja bolezni, ki so ga ocenjevali s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST) na osnovi ocene neodvisnih radiologov. Podporno analizo preživetja brez napredovanja bolezni so opravili na osnovi pregleda lokalnih raziskovalcev v študiji. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili celokupno preživetje, delež bolnikov z odzivom na zdravljenje (ORR – *Overall Response Rate*), delež bolnikov z obvladano boleznijo (DCR – *Disease Control Rate*), varnost, sprememba kakovosti življenja glede na oceno po vprašalniku FACT-G in čas do poslabšanja stanja zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO PS – *World Health Organisation Performance Status*).

Skupno so v razmerju 2:1 randomizirali 302 bolnikov, tako da so prejeli bodisi everolimus (10 mg/dan) (N = 205) ali placebo (N = 97). Demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile večinoma enakomerno razporejene (mediana starost 63 let [razpon od 22 do 86], 76 % je bilo belcev ter podoben delež bolnikov, ki so predhodno jemali analoge somatostatina). Mediana trajanja slepega zdravljenja v študiji je bila 40,4 tedna pri bolnikih, ki so prejeli everolimus, in 19,6 tedna pri tistih, ki so prejeli placebo. Po opravljeni primarni analizi preživetja brez napredovanja bolezni je 6 bolnikov iz skupine s placebom prešlo na odprto prejetje everolimusa.

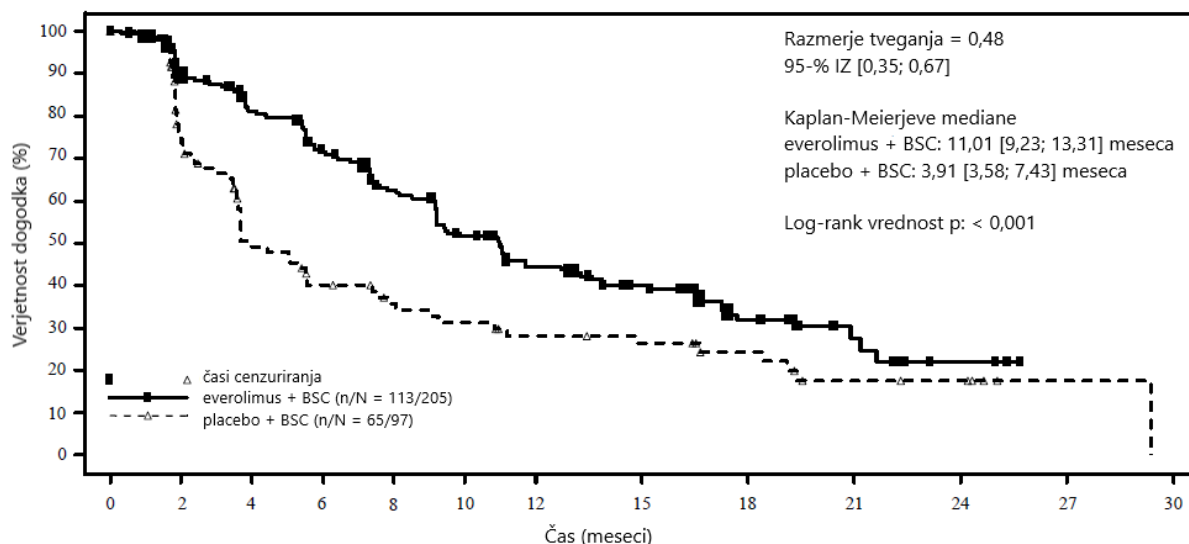
Rezultati učinkovitosti glede primarnega cilja opazovanja, preživetje brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca), izhajajo iz končne analize preživetja brez napredovanja bolezni (glejte preglednico 6 in sliko 4). Rezultati učinkovitosti za preživetje brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca) izhajajo iz končne analize celokupnega preživetja (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Študija RADIANT-4 – rezultati za preživetje brez napredovanja bolezni

Populacija	Everolimus N = 205	Placebo N = 97	Razmerje tveganja (95-% IZ)	Vrednost p ^a
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseci) (95-% IZ)				
Ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,001
Ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,001

^a Vrednost p enosmernega stratificiranega log-rank testa.

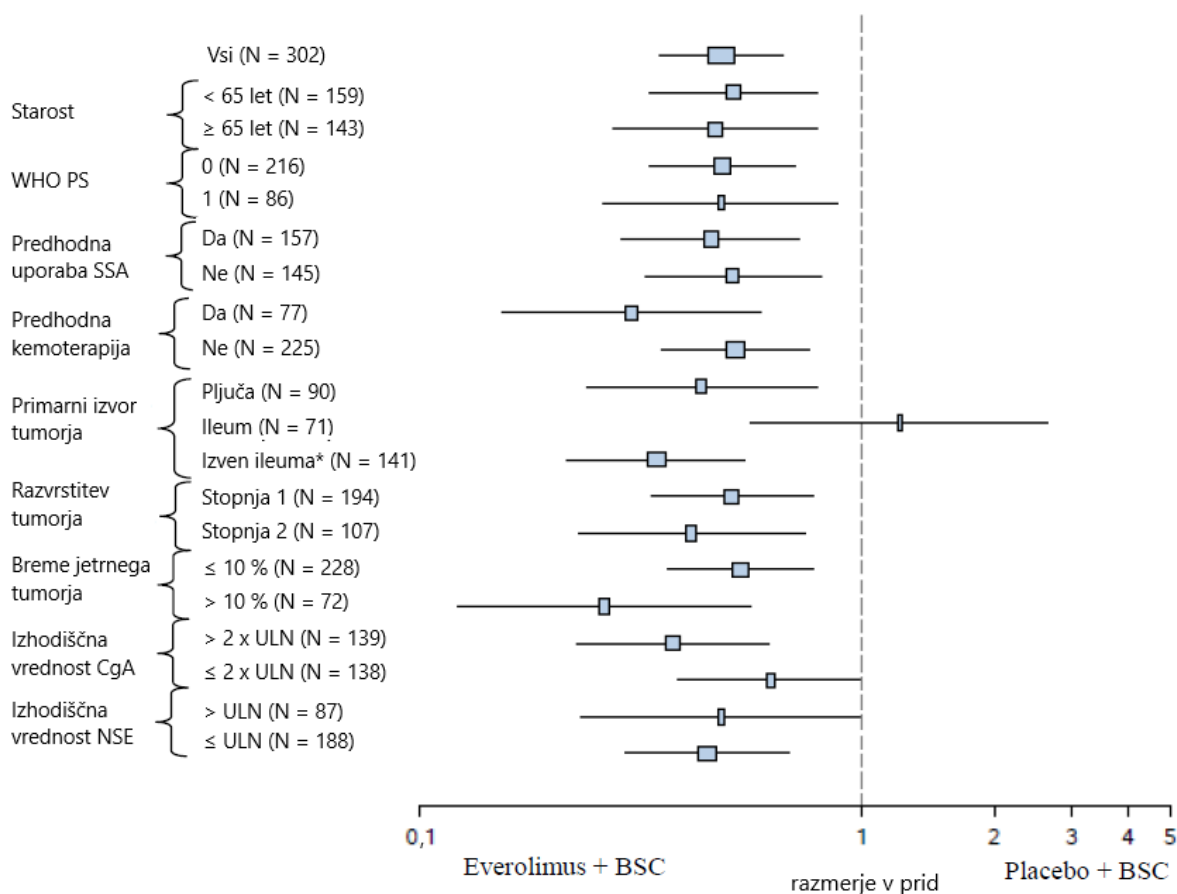
Slika 4: Študija RADIANT-4 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (po pregledu neodvisnih radiologov)



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

V okviru podporne analize so opažali pozitivne učinke zdravljenja v vseh podskupinah, razen v podskupini bolnikov, pri katerih je bilo primarno mesto izvora tumorja ileum (ileum: razmerje tveganja = 1,22 [95-% IZ: 0,56; 2,65]; izven ileuma: razmerje tveganja = 0,34 [95-% IZ: 0,22; 0,54]; pljuča: razmerje tveganja = 0,43 [95-% IZ: 0,24; 0,79]) (glejte sliko 5).

Slika 5: Študija RADIANT-4 – rezultati preživetja brez napredovanja bolezni po vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov (po pregledu neodvisnih radiologov)



*izven ileuma: želodec, kolon, dank, slepič, slepo črevo, dvanajstnik, jejunum, karcinom neznanega izvora in druga gastrointestinalna mesta izvora tumorja

ULN: zgornja meja normalnih vrednosti

CgA: kromogranin A

NSE: nevronske specifične enolaze

Razmerje tveganja (95-% IZ) na podlagi stratificiranega Coxovega modela

WHO PS: stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije

SSA: analogi somatostatina

BSC: najboljša podpornna oskrba

Rezultati končne analize celokupnega preživetja niso pokazali statistično značilne razlike med bolniki, ki so v obdobju slepega zdravljenja v študiji prejeli everolimus, in tistimi, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,90 [95-% IZ: 0,66; 1,22]).

Med obema skupinama niso opazili razlike glede časa do definitivnega poslabšanja stanja zmogljivosti po lestvici WHO (razmerje tveganja = 1,02; [95-% IZ: 0,65; 1,61]) in časa do definitivnega poslabšanja kakovosti življenja (znižanje skupne ocene po vprašalniku FACT-G, razmerje tveganja = 0,74 [95-% IZ: 0,50; 1,10]).

Napredovali karcinom ledvičnih celic

Študijo RECORD-1 (študijo CRAD001C2240), mednarodno, multicentrično, randomizirano, dvojno slepo študijo faze III, v kateri so primerjali everolimus 10 mg/dan in placebo, oba so bolniki prejeli poleg najboljšega možnega podpornega zdravljenja, so izvajali pri bolnikih z metastatskim rakom ledvičnih celic, ki je napredoval kljub zdravljenju z VEGFR-TKI (z zaviralci tirozin kinaze receptorja za žilni endotelijski rastni faktor: s sunitinibom, sorafenibom ali z obema) ali po takem zdravljenju. Dovoljeno je bilo tudi predhodno zdravljenje z bevacizumabom in interferonom alfa. Bolnike so stratificirali glede na prognozično lestvico MSKCC (lestvico Centra za zdravljenje raka Memorial

Sloan-Kettering) (na skupino z ugodnim obetom, skupino s srednje ugodnim obetom in na skupino s slabim obetom), stratificirani pa so bili tudi glede na predhodno zdravljenje raka (na skupini s predhodno uporabo 1 ali 2 zdravil iz skupine VEGFR-TKI).

Primarni cilj opazovanja v študiji je bil preživetje brez napredovanja bolezni, ki so ga dokumentirali s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST) in presodili s slepim, neodvisnim centralnim pregledovanjem. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili varnost, delež bolnikov z objektivnim odzivom tumorja, celokupno preživetje, z boleznijo povezani simptomi in kakovost življenja. Po radiološko potrjenem napredovanju bolezni je lahko zdravnik razkril, katero slepo zdravljenje je bolnik prejel: bolniki, ki so do tedaj prejeli placebo, so lahko začeli prejemati odprto zdravljenje z everolimusom 10 mg/dan. Neodvisni odbor za spremljanje podatkov (*Independent Data Monitoring Committee*) je priporočil, da bi študijo zaključili po drugi vmesni analizi podatkov, ker je bila presoja primarnega cilja opazovanja že dosežena.

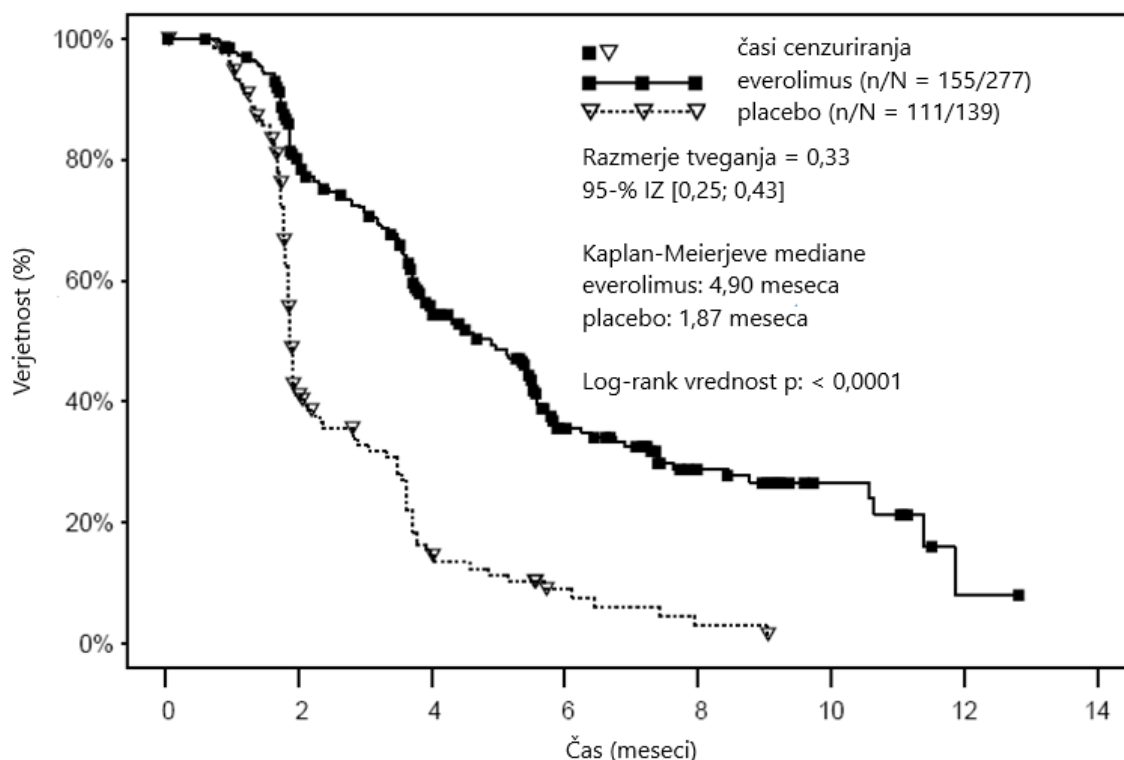
Skupno so v razmerju 2:1 randomizirali 416 bolnikov, tako da so prejeli zdravilo everolimus (N = 277) ali placebo (N = 139). Demografske značilnosti so bile med skupinama enakovredno razporejene (skupna mediana starost je bila 61 let [razpon od 27 do 85 let], 78 % je bilo moških, 88 % je bilo belcev, deleža bolnikov s predhodnim zdravljenjem z VEGFR-TKI sta bila: predhodno 1 zdravilo pri 74 % bolnikov, predhodno 2 zdravili pri 26 % bolnikov). Mediana trajanja slepega zdravljenja v študiji je bila 141 dni (v razponu od 19 do 451 dni) pri bolnikih, ki so prejeli everolimus, in 60 dni (v razponu od 21 do 295 dni) pri tistih, ki so prejeli placebo.

Zdravilo everolimus je bilo boljše od placeba glede primarnega cilja opazovanja, tj. preživetja brez napredovanja bolezni, in sicer s statistično značilnim 67-% zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni ali smrt (glejte preglednico 7 in sliko 6).

Preglednica 7: Študija RECORD-1 – rezultati za preživetje brez napredovanja bolezni

Populacija	N	Everolimus N = 277	Placebo N = 139	Razmerje tveganja (95-% IZ)	Vrednost p
		Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-% IZ)			
Primarna analiza					
Vsi (slepo neodvisno centralno pregledovanje)	416	4,9 (4,0; 5,5)	1,9 (1,8; 1,9)	0,33 (0,25; 0,43)	< 0,0001 ^a
Podporna analiza/analiza za oceno občutljivosti					
Vsi (lokalno pregledovanje s strani raziskovalca)	416	5,5 (4,6; 5,8)	1,9 (1,8; 2,2)	0,32 (0,25; 0,41)	< 0,0001 ^a
Prognostični rezultat na podlagi MSKCC (slepo neodvisno centralno pregledovanje)					
Ugoden obet	120	5,8 (4,0; 7,4)	1,9 (1,9; 2,8)	0,31 (0,19; 0,50)	< 0,0001
Srednje ugoden obet	235	4,5 (3,8; 5,5)	1,8 (1,8; 1,9)	0,32 (0,22; 0,44)	< 0,0001
Slab obet	61	3,6 (1,9; 4,6)	1,8 (1,8; 3,6)	0,44 (0,22; 0,85)	0,007
^a stratificiran log-rank test					

Slika 6: Študija RECORD-1 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisno centralno pregledovanje)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

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

Delež bolnikov s 6-mesečnim preživetjem brez napredovanja bolezni je bil 36 % pri jemanju zdravila everolimus v primerjavi z 9 % pri jemanju placeba.

Potrjen objektivni odziv tumorja so zabeležili pri 5 bolnikih (2 %), ki so jemali everolimus, medtem ko pri bolnikih, ki so jemali placebo, niso zabeležili nobenega. Podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni gre torej predvsem na račun populacije s stabilizacijo bolezni (ki je predstavljala 67 % bolnikov v skupini z everolimusom).

Statistično značilne, z zdravljenjem povezane razlike v celokupnem preživetju niso zabeležili (razmerje tveganja = 0,87; interval zaupanja: 0,65–1,17; $p = 0,177$). Prehod na odprto zdravljenje z everolimusom po napredovanju bolezni pri bolnikih, ki so prej jemali placebo, je vplival na ugotavljanje razlike v celokupnem preživetju.

Druge študije

Stomatitis je najpogosteje poročani neželeni učinek pri bolnikih, ki jemljejo everolimus (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V študiji z eno študijsko skupino pri pomenopavzalnih bolnicah z napredovalim rakom dojke ($N = 92$) iz obdobja trženja zdravila so bolnice na začetku zdravljenja z everolimusom (10 mg/dan) skupaj z eksemestanom (25 mg/dan) prejemale lokalno zdravljenje z oralno raztopino z deksametazonom 0,5 mg/5 ml brez alkohola, ki so jo uporabljale kot raztopino za izpiranje ust (4-krat dnevno v prvih 8 tednih zdravljenja), s čimer so želeli zmanjšati pogostnost in izraženost stomatitisa. Po 8 tednih je bila pogostnost stomatitisa stopnje ≥ 2 2,4 % ($N = 2/85$ bolnic, ki so bile primerne za ocenjevanje), kar je manj kot po historičnih podatkih. Pogostnost stomatitisa stopnje 1 je bila 18,8 % ($N = 16/85$), o primerih stomatitisa stopnje 3 ali 4 niso poročali. Celotni varnostni profil v tej študiji se je ujema z varnostnim profilom everolimusa v okviru zdravljenja onkoloških bolezni in tuberozne

skleroze (TSC – *Tuberous Sclerosis Complex*), razen nekoliko povečane pogostnosti oralne kandidoze, o kateri so poročali pri 2,2 % (N = 2/92) bolnic.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z everolimusom za vse podskupine pediatrične populacije z nevroendokriniimi tumorji pankreatičnega izvora, torakalnimi nevroendokriniimi tumorji oziroma s karcinomom ledvičnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih z napredovalim solidnim tumorjem doseže everolimus največjo koncentracijo (C_{\max}) mediano 1 uro po dnevnem vnosu odmerkov 5 mg oziroma 10 mg na tešče ali z lažjim obrokom brez vsebnosti maščob. C_{\max} je v okviru odmerkov od 5 mg do 10 mg sorazmeren z velikostjo odmerka. Everolimus je substrat in zmeren zaviralec P-glikoproteina.

Vpliv hrane

Pri zdravih osebah je uživanje obrokov z visoko vsebnostjo maščob zmanjšalo sistemsko izpostavljenost everolimusu v odmerku 10 mg (merjeno z AUC) za 22 %, največjo koncentracijo v plazmi C_{\max} pa za 54 %. Obroki z nizko vsebnostjo maščob so zmanjšali AUC za 32 %, C_{\max} pa za 42 %. Vendar pa hrana ni opazno vplivala na spreminjanje koncentracije everolimusa po fazi absorpcije.

Porazdelitev

Razmerje med koncentracijo everolimusa v krvi in plazmi, ki je odvisno od koncentracije v razponu od 5 do 5000 ng/ml, je od 17 % do 73 %. Pri bolnikih z rakom, ki jemljejo everolimus v odmerku 10 mg/dan, je približno 20 % koncentracije everolimusa v celotni krvi omejene na plazmo. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 74 %, tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Pri bolnikih z napredovalim solidnim tumorjem je volumen porazdelitve 191 litrov za navidezni centralni prostor in 517 litrov za navidezni periferni prostor.

Biotransformacija

Everolimus je substrat za CYP3A4 in P-glikoprotein. Po peroralni uporabi je everolimus glavna spojina, ki je pri človeku prisotna v krvnem obtoku. Pri človeku so v krvi odkrili šest glavnih metabolitov everolimusa, med njimi tri monohidroksilirane metabolite, dva metabolita s hidrolitično odprtim obročem in en fosfatidilholinski konjugat everolimusa. Te metabolite so odkrili tudi pri živalskih vrstah, na katerih so izvajali toksikološke študije. Pokazalo se je, da imajo približno 100-krat manjšo aktivnost kot sam everolimus. Zato velja, da everolimus prispeva večino skupne farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Pri bolnikih z napredovalim solidnim tumorjem je bil povprečni peroralni očistek (CL/F) everolimusa po jemanju odmerka 10 mg/dan 24,5 l/h. Povprečni razpolovni čas izločanja everolimusa je približno 30 ur.

Posebni študij izločanja pri bolnikih z rakom niso izvajali, so pa na voljo podatki iz študij z bolniki po presaditvi. Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega everolimusa skupaj s ciklosporinom, so 80 % radioaktivnosti prestregli v blatu, 5 % pa se je izločilo z urinom. Matične spojine v urinu ali blatu niso našli.

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja

Po uporabi everolimusa pri bolnikih z napredovalim solidnim tumorjem je bila $AUC_{0-\tau}$ v stanju dinamičnega ravnovesja v okviru odmerkov od 5 mg do 10 mg sorazmerna z velikostjo odmerka. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo v 2 tednih. C_{\max} je v okviru odmerkov od 5 mg do 10 mg sorazmeren z velikostjo odmerka. Do največje koncentracije pride v 1 do 2 urah po odmerjanju (t_{\max}).

V stanju dinamičnega ravnovesja obstaja statistično značilna korelacija med $AUC_{0-\tau}$ in najmanjšo koncentracijo pred naslednjim odmerkom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Varnost, prenašanje in farmakokinetične lastnosti everolimusa so ocenjevali v 2 študijah z enkratnim peroralnim odmerkom everolimusa v tabletah pri 8 oziroma 34 osebah z okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter.

V prvi študiji je bila pri 8 osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) povprečna vrednost AUC everolimusa dvakrat večja od tiste pri 8 osebah z normalnim delovanjem jeter.

V drugi študiji pri 34 osebah z različno stopnjo okvare jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter je pri osebah z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) prišlo do 1,6-kratnega povečanja izpostavljenosti zdravilu (povečanja AUC_{0-inf}), pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) do 3,3-kratnega povečanja in pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) do 3,6-kratnega povečanja izpostavljenosti zdravilu.

Farmakokinetični podatki, pridobljeni s simulacijo večkratnega odmerjanja, podpirajo priporočila za odmerjanje pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter po Child-Pughu.

Glede na rezultate navedenih dveh študij je pri bolnikih z okvaro jeter priporočeno prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

V analizi populacijske farmakokinetike pri 170 bolnikih z napredovalim solidnim tumorjem niso ugotovili pomembnega vpliva očistka kreatinina (25–178 ml/min) na CL/F everolimusa. Okvara ledvic po presaditvi organa (z očistkom kreatinina 11–107 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko everolimusa.

Starejši bolniki

Pri presoji populacijske farmakokinetike bolnikov z rakom niso zaznali pomembnega vpliva starosti bolnika (od 27 do 85 let) na peroralni očistek everolimusa.

Etnična pripadnost

Peroralni očistek (CL/F) je podoben pri japonskih bolnikih z rakom in pri bolnikih bele rase z rakom, ki imajo podobno stopnjo delovanja jeter. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je CL/F pri bolnikih črne rase po presaditvi povprečno za 20 % večji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične varnostne lastnosti everolimusa so ocenjevali pri miših, podganah, mini prašičih, opicah in kuncih. Glavni tarčni organi so bili reproduktivni sistemi samcev in samic (tubulna degeneracija mod, zmanjšana vsebnost semenčic v obmodkih in atrofija maternice) pri več živalskih vrstah, pri podganah in miših so bila pljuča (pomnožitev alveolarnih makrofagov), pri opicah in mini prašičih trebušna slinavka (degranulacija in vakuolizacija eksokrinih celic trebušne slinavke pri opicah oziroma mini prašičih ter degeneracija celic Langerhansovih otočkov pri opicah) ter samo pri podganah oči (motnost leče v črti sprednje spojnice). Manjše spremembe ledvic so opažali pri podganah (povečanje količine starostnega lipofuscina v tubulnem epiteliju, povečan pojav hidronefroz) in pri miših (poslabšanje že prisotnih lezij). Pri opicah in mini prašičih ni bilo znakov škodljivih učinkov na ledvice.

Zdi se, da je zdravljenje z everolimusom spontano poslabšalo osnovne bolezni (kronični miokarditis pri podganah, okužbo s coxsackie virusom v plazmi in srcu pri opicah, kokcidijsko infestacijo prebavil pri mini prašičih, kožne lezije pri miših in opicah). To so na splošno opažali pri ravnih sistemske izpostavljenosti v okviru terapevtske izpostavljenosti ali nad njo, z izjemo sprememb pri podganah, ki so se pojavljale pod terapevtsko izpostavljenostjo zaradi velike tkivne porazdelitve.

V študiji plodnosti samcev pri podganah je bila pri odmerku 0,5 mg/kg in več prizadeta morfologija mod. Poleg tega je prišlo do zmanjšane motilitete spermijev, zmanjšane števila spermijev in zmanjšane koncentracije testosterona v plazmi pri odmerku 5 mg/kg, kar je povzročilo zmanjšanje plodnosti pri samcih. Opazali so znake reverzibilnosti teh sprememb.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso opazali vpliva na plodnost pri samicah, je pa peroralno odmerjanje everolimusa pri podganjih samicah v odmerkih $\geq 0,1$ mg/kg (kar ustreza približno 4 % vrednosti AUC_{0-24h} pri bolnikih, ki prejemaajo odmerek 10 mg/dan) povzročilo povečano umrljivost zarodkov pred ugnjezditevijo.

Everolimus je prehajal skozi placento in je bil toksičen za zarodek. Pri podganah je bil everolimus pri sistemski izpostavljenosti pod terapevtsko ravno toksičen za zarodek in plod, kar se je pokazalo s smrtjo in z zmanjšano telesno maso ploda. Pogostnost sprememb in malformacij okostja (npr. razcepa prsnice) je bila pri odmerkih 0,3 in 0,9 mg/kg povečana. Pri kuncih se je embriotoksičnost kazala s porastom pozne resorpcije.

Študije genotoksičnosti, ki so zajemale za genotoksičnost pomembne cilje opazovanja, niso pokazale znakov klastogenosti ali mutagenosti. Uporaba everolimusa v trajanju do 2 leti ni pokazala onkogenega potenciala pri miših in podganah do največjih odmerkov, ki so ustrezali 3,9-kratniku oziroma 0,2-kratniku ocenjene klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen (E321)
hipromeloza (E464)
laktoza
laktoza monohidrat
krosopovidon (E1202)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Syrleno 2,5 mg tablete

Kartonska škatla s pretisnimi omoti iz aluminija (OPA/Al/PVC/Al), ki vsebujejo 30 ali 90 tablet.
Kartonska škatla s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki iz aluminija (OPA/Al/PVC/Al), ki vsebuje 30 x 1 tableto.

Syrleno 5 mg in 10 mg tablete

Kartonska škatla s pretisnimi omoti iz aluminija (OPA/Al/PVC/Al), ki vsebujejo 10, 30 ali 90 tablet.
Kartonska škatla s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki iz aluminija (OPA/Al/PVC/Al), ki vsebuje 30 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03159/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 11. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 5. 2024