

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Syrleno 2,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 73,9 mg laktoze.

Syrleno 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 147,9 mg laktoze.

Syrleno 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 295,8 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tableta od 2,5 mg: bijele do sivkasto bijele ovalne bikonveksne tablete (približnih dimenzija 10 x 5 mm), s utisnutom oznakom „E9VS” na jednoj strani i „2,5” na drugoj strani.

Tableta od 5 mg: bijele do sivkasto bijele ovalne bikonveksne tablete (približnih dimenzija 13 x 6 mm), s utisnutom oznakom „E9VS 5” na jednoj strani.

Tableta od 10 mg: bijele do sivkasto bijele ovalne bikonveksne tablete (približnih dimenzija 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

Syrleno je indiciran za liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnog na hormonske receptore i negativnog na receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta 2 (HER2/neu) u kombinaciji s eksemestanom u žena u postmenopauzi bez simptomatske bolesti unutarnjih organa nakon recidiva ili progresije bolesti nakon primjene nesteroidnog inhibitora aromataze.

Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači

Syrleno je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro ili umjereno diferenciranih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u gušterači u odraslih osoba s progresivnom bolesti.

Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

Syrleno je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih (1. stupanj ili 2. stupanj) nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima u odraslih osoba s progresivnom bolesti (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Karcinom bubrežnih stanica

Syrleno je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, čija je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja lijekovima protiv vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (anti-VEGF lijekovima).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Syrleno treba započeti i treba ga nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

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

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

Ako se doza propusti, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već treba uzeti sljedeću propisanu dozu prema uobičajenom rasporedu.

Prilagodba doze zbog nuspojava

Za liječenje teških i/ili nepodnošljivih nuspojava na koje se sumnja može biti potrebno smanjenje doze i/ili privremeni prekid liječenja lijekom Syrleno. Za nuspojave 1. stupnja prilagodba doze obično nije potrebna. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučena je doza 5 mg dnevno koja ne smije biti niža od toga.

Tablica 1 sažeto prikazuje preporuke za prilagodbu doze kod specifičnih nuspojava (također vidjeti dio 4.4).

Tablica 1 Preporuke za prilagodbu doze lijeka Syrleno

Nuspojava	Težina ¹	Prilagodba doze lijeka Syrleno
Neinfektivni pneumonitis	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid liječenja dok se simptomi ne poboljšaju na stupanj ≤ 1 . Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno. Trajno prekinuti liječenje ako do oporavka ne dođe unutar četiri tjedna.
	3. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje dok se simptomi ne poboljšaju na stupanj ≤ 1 . Razmotriti ponovni početak liječenja pri dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost 3. stupnja, razmotriti trajni prekid liječenja.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Stomatitis	2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 1 . Ponovno započeti s liječenjem pri istoj dozi. Ako se vrati stomatitis 2. stupnja, privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 1 . Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj $<$

		1. Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Drugi oblici nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje)	2. stupanj	Ako je toksičnost podnošljiva, prilagodba doze nije potrebna. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 1 . Ponovno započeti s liječenjem pri istoj dozi. Ako se vrati toksičnost 2. stupnja, privremeno prekinuti liječenje do oporavka na stupanj ≤ 1 . Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 1 . Razmotriti ponovni početak liječenja pri dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost 3. stupnja, razmotriti trajni prekid liječenja.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	2. stupanj	Prilagodba doze nije potrebna.
	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu doze. Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Trombocitopenija	2. stupanj ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti s liječenjem pri istoj dozi.
	3. i 4. stupanj ($< 50 \times 10^9/l$)	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
Neutropenija	2. stupanj ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Prilagodba doze nije potrebna.
	3. stupanj ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti s liječenjem pri istoj dozi.
	4. stupanj ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
Febrilna neutropenija	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu doze do oporavka na stupanj ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i povlačenja vrućice. Ponovno započeti s liječenjem pri dozi od 5 mg dnevno.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
¹ Stupnjevanje na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. <i>National Cancer Institute</i> , NCI), v3.0		

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A) – preporučena je doza 7,5 mg dnevno.
- Umjeren oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B) – preporučena je doza 5 mg dnevno.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C) – lijek Syrleno preporučuje se samo ako željena korist nadilazi rizik. U tom se slučaju doza od 2,5 mg dnevno ne smije premašiti.

Prilagodbu doze potrebno je izvršiti ako se status jetre bolesnika (rezultat prema Child-Pugh klasifikaciji) promijeni tijekom liječenja (također vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Lijek Syrleno potrebno je primjenjivati peroralnim putem jednom dnevno u isto vrijeme svaki dan i to dosljedno s hranom ili bez hrane (vidjeti dio 5.2). Tablete lijeka Syrleno potrebno je progutati cijele uz čašu vode. Tablete se ne smiju žvakati ni drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate rapamicina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis učinak je koji je karakterističan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest) često je prijavljen u bolesnika koji uzimaju lijek Syrleno (vidjeti dio 4.8). Neki su slučajevi bili teški, a u rijetkim je slučajevima došlo do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa potrebno je razmotriti u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, pleuralni izljev, kašalj ili dispneja i u kojih su infektivni, neoplastični i drugi nemedicinski uzroci isključeni odgovarajućim pretragama. Oportunističke infekcije kao što je upala pluća uzrokovana gljivicom *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP) potrebno je isključiti u diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa (vidjeti odjeljak „Infekcije” u nastavku). Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih simptoma.

Bolesnici u kojih dođe do radioloških promjena koje ukazuju na neinfektivni pneumonitis i u kojih postoji nekoliko simptoma ili ih uopće nema mogu nastaviti liječenje lijekom Syrleno bez prilagodbe doze. Ako su simptomi umjereni (2. stupanj) ili teški (3. stupanj), može biti indicirana primjena kortikosteroida do povlačenja kliničkih simptoma.

U bolesnika u kojih je potrebna primjena kortikosteroida za liječenje neinfektivnog pneumonitisa može se razmotriti profilaksa za PJP/PCP.

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može izložiti bolesnike bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije oportunističkim patogenima (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, ostale bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije kao što je aspergiloza, kandidijaza ili PJP/PCP i virusne infekcije, uključujući ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B, prijavljene su u bolesnika koji su uzimali everolimus. Neke od tih infekcija bile su teške (npr. dovele su do sepse te zatajenja disanja ili jetre), a povremeno je došlo i do smrtnog ishoda.

Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika od infekcije prilikom primjene lijeka Syrleno. Postojeće infekcije potrebno je liječiti na odgovarajući način te se one moraju potpuno povući prije početka liječenja lijekom Syrleno. Tijekom primjene lijeka Syrleno obratite pozornost na simptome i znakove infekcije; ako se uspostavi dijagnoza infekcije, odmah započnite s odgovarajućim liječenjem i razmotrite privremeni ili trajni prekid primjene lijeka Syrleno.

Ako se uspostavi dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, liječenje lijekom Syrleno potrebno je odmah i trajno prekinuti, a bolesnika je potrebno liječiti odgovarajućim antimikoticima.

Slučajevi PJP-a / PCP-a, od kojih su neki završili smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika koji su primali everolimus. PJP/PCP može biti povezan s istodobnom primjenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Profilaksu za PJP/PCP potrebno je razmotriti kada je nužna istodobna primjena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji između ostaloga uključuju anafilaksiju, dispneju, navale crvenila, bol u prsnom košu ili angioedem (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, s poremećajem disanja ili bez njega) uočene su prilikom primjene everolimusa (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju inhibitor ACE-a (npr. ramipril) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, s poremećajem disanja ili bez njega) (vidjeti dio 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, uključujući ulkuse u ustima i upalu sluznice usta, najčešće je prijavljena nuspojava koja je uočena u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.8). Stomatitis se uglavnom javlja unutar prvih osam tjedana liječenja. Ispitivanje provedeno na jednoj skupini u ispitanica s rakom dojke i u postmenopauzi koje su bile liječene everolimusom i eksemestanom ukazalo je na to da bezalkoholna otopina kortikosteroida za peroralnu primjenu, koja je primijenjena u obliku vodice za usta tijekom prvih osam tjedana liječenja, može smanjiti incidenciju i težinu stomatitisa (vidjeti dio 5.1). Liječenje stomatitisa stoga može uključivati profilaktičku i/ili terapijsku primjenu topikalnih lijekova kao što je bezalkoholna otopina kortikosteroida za peroralnu primjenu u obliku vodice za usta. Međutim, lijekove koji sadrže alkohol, vodikov peroksid, jod i derivate majčine dušice potrebno je izbjegavati jer ti lijekovi mogu pogoršati stanje. Preporučuje se praćenje i liječenje gljivične infekcije, posebice u bolesnika liječenih lijekovima na bazi steroida. Antimikotici se ne smiju primjenjivati, osim ako je dijagnosticirana gljivična infekcija (vidjeti dio 4.5).

Događaji zatajenja bubrega

Slučajevi zatajenja bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), od kojih su neki završili smrtnim ishodom, uočeni su u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.8). Funkciju bubrega posebice je potrebno pratiti u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika koji mogu dodatno oštetiti funkciju bubrega.

Laboratorijske pretrage i praćenje

Funkcija bubrega

Prijavljene su povišene razine kreatinina u serumu, koje su obično bile blago povišene, kao i proteinurija (vidjeti dio 4.8). Praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz ureje u krvi (BUN), proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, preporučuje se prije početka liječenja lijekom Syrleno i povremeno nakon toga.

Glukoza u krvi

Prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Praćenje glukoze u serumu natašte preporučuje se prije početka liječenja lijekom Syrleno i povremeno nakon toga. Češće praćenje preporučuje se kada se lijek Syrleno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji mogu izazvati hiperglikemiju. Kada je to moguće, prije početka liječenja bolesnika lijekom Syrleno potrebno je postići optimalnu kontrolu glikemije.

Lipidi u krvi

Prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Preporučuje se praćenje kolesterola i triglicerida u krvi prije početka liječenja lijekom Syrleno i povremeno nakon toga, kao i liječenje odgovarajućim lijekovima.

Hematološki parametri

Prijavljeno je smanjenje hemoglobina, limfocita, neutrofila i trombocita (vidjeti dio 4.8). Praćenje kompletne krvne slike preporučuje se prije početka liječenja lijekom Syrleno i povremeno nakon toga.

Funkcionalni karcinoidni tumori

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima, everolimus i depo preparat oktreotida uspoređivali su se s placebom i depo preparatom oktreotida. Ispitivanjem nije dokazana primarna mjera ishoda u pogledu djelotvornosti (preživljenje bez progresije bolesti [PFS]), a privremena analiza ukupnog preživljenja (OS) brojčano je pogodovala skupini liječenoj placebom i depo preparatom oktreotida. Stoga sigurnost i djelotvornost everolimusa u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima nisu ustanovljene.

Prognostički čimbenici kod neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

U bolesnika s nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima probavnog sustava ili pluća i dobrim početnim prognostičkim čimbenicima, npr. s ileumom kao primarnim sijelom tumora i normalnim vrijednostima kromogranina A ili bez zahvaćenosti kostiju, potrebno je pojedinačno procijeniti omjer koristi i rizika prije početka liječenja lijekom Syrleno. Ograničeni dokazi o koristi u pogledu PFS-a prijavljeni su u podskupini bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (vidjeti dio 5.1).

Interakcije

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s inhibitorima i induktorima enzima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje mnogih lijekova, odnosno P-glikoproteina (PgP). Ako se istodobna primjena **umjerenog** inhibitora ili induktora enzima CYP3A4 i/ili PgP-a ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti kliničko stanje bolesnika. Prilagodba doze lijeka Syrleno može se uzeti u obzir na temelju predviđene vrijednosti AUC (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje **jakim** inhibitorima enzima CYP3A4/PgP-a dovodi do drastično povećanih koncentracija everolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5). Trenutačno ne postoji dovoljno podataka za davanje preporuka o doziranju u tom slučaju. Stoga se ne preporučuje istodobno liječenje lijekom Syrleno i **jakim** inhibitorima.

Potreban je oprez kada se lijek Syrleno uzima u kombinaciji sa supstratima enzima CYP3A4 za peroralnu primjenu s uskim terapijskim indeksom zbog mogućih interakcija između lijekova. Ako se lijek Syrleno uzima sa supstratima enzima CYP3A4 za peroralnu primjenu s uskim terapijskim indeksom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kvinidin ili derivati ergot alkaloida), stanje bolesnika potrebno je pratiti radi uočavanja nuspojava opisanih u uputi o lijeku za supstrat enzima CYP3A4 za peroralnu primjenu (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).

Lijek Syrleno preporučuje se za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) samo ako moguća korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Trenutačno nisu dostupni podaci o kliničkoj sigurnosti ili djelotvornosti kojima bi se poduprle preporuke za prilagodbu doze radi liječenja nuspojava u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Cjepiva

Primjenu živih cjepiva potrebno je izbjegavati tijekom liječenja lijekom Syrleno (vidjeti dio 4.5).

Komplikacije sa zacjeljivanjem rane

Otežano zacjeljivanje rane učinak je koji je karakterističan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Stoga je potreban oprez prilikom primjene lijeka Syrleno u razdoblju prije i nakon kirurškog zahvata.

Komplikacije liječenja zračenjem

Ozbiljne i teške nuspojave zračenja (kao što su ezofagitis, pneumonitis i ozljeda kože uzrokovani zračenjem), uključujući smrtne ishode, prijavljeni su kada se everolimus uzimao tijekom ili neposredno

nakon liječenja zračenjem. Stoga je potreban oprez u pogledu povećanja toksičnosti liječenja zračenjem u bolesnika koji uzimaju everolimus u vrijeme ili nakon liječenja zračenjem.

Također, sindrom upalne reakcije na ozračenom mjestu (RRS) prijavljen je u bolesnika koji uzimaju everolimus, a u prošlosti su primili liječenje zračenjem. U slučaju RRS-a potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja everolimusom.

Upozorenja povezana s pomoćnim tvarima

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Everolimus je supstrat enzima CYP3A4 te supstrat i umjereni inhibitor PgP-a. Stoga na apsorpciju i naknadnu eliminaciju everolimusa mogu utjecati lijekovi koji utječu na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor enzima CYP3A4 i miješani inhibitor enzima CYP2D6.

Poznate i teorijske interakcije s odabranim inhibitorima i induktorima enzima CYP3A4 i PgP-a prikazuje **Error! Reference source not found.** u nastavku.

Inhibitori enzima CYP3A4 i PgP-a koji povećavaju koncentracije everolimusa

Tvari koje su inhibitori enzima CYP3A4 ili PgP-a mogu povećati koncentracije everolimusa u krvi tako što smanjuju metabolizam ili izbacivanje everolimusa iz stanica crijeva.

Induktori enzima CYP3A4 i PgP-a koji smanjuju koncentracije everolimusa

Tvari koje su induktori enzima CYP3A4 ili PgP-a mogu smanjiti koncentracije everolimusa u krvi tako što povećavaju metabolizam ili izbacivanje everolimusa iz stanica crijeva.

Tablica 2 Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

Djelatna tvar prema interakciji	Interakcija – promjena AUC / C _{max} vrijednosti everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zabilježeni raspon)	Preporuke u pogledu istodobne primjene
Jaki inhibitori enzima CYP3A4 / PgP-a		
Ketokonazol	AUC ↑ 15,3 puta (raspon 11,2 – 22,5) C _{max} ↑ 4,1 puta (raspon 2,6 – 7,0)	Ne preporučuje istodobno liječenje lijekom Syrleno i jakim inhibitorima.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
Telitromicin, Klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Umjereni inhibitori enzima CYP3A4 / PgP-a		
Eritromicin	AUC ↑ 4,4 puta (raspon 2,0 – 12,6) C _{max} ↑ 2,0 puta (raspon 0,9 – 3,5)	Potreban je oprez kada istodobnu primjenu umjerenih inhibitora enzima CYP3A4 ili

Imatinib	AUC ↑ 3,7 puta C _{max} ↑ 2,2 puta	inhibitora PgP-a nije moguće izbjeći. Ako je u bolesnika potrebna istodobna primjena umjerenog inhibitora enzima CYP3A4 ili PgP-a, može se razmotriti smanjenje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci o toj prilagodbi doze. Zbog razlika između ispitanika, preporučene prilagodbe doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje nuspojava (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Ako se primjena umjerenog inhibitora prekine, razmislite o razdoblju ispiranja lijeka od najmanje dva do tri dana (prosječno vrijeme eliminacije za većinu često primjenjivanih umjerenih inhibitora) prije vraćanja doze lijeka Syrleno na dozu koja se primjenjivala prije početka istodobne primjene.
Verapamil	AUC ↑ 3,5 puta (raspon 2,2 – 6,3) C _{max} ↑ 2,3 puta (raspon 1,3 – 3,8)	
Ciklosporin za peroralnu primjenu	AUC ↑ 2,7 puta (raspon 1,5 – 4,7) C _{max} ↑ 1,8 puta (raspon 1,3 – 2,6)	
Kanabidiol (inhibitor PgP-a)	AUC ↑ 2,5 puta C _{max} ↑ 2,5 puta	
Flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
Diltiazem	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
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 se uvelike razlikuje).	Kombinaciju je potrebno izbjegavati.
Jaki i umjereni induktori enzima CYP3A4		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (raspon 0 – 80 %) C _{max} ↓ 58 % (raspon 10 – 70 %)	Izbjegavati istodobnu primjenu jakih induktora enzima CYP3A4. Ako je u bolesnika potrebna istodobna primjena jakog induktora enzima CYP3A4, potrebno je razmotriti povećanje doze lijeka Syrleno s 10 mg dnevno na najviše 20 mg dnevno i to uz povećanja od 5 mg ili manje 4. i 8. dana nakon početka primjene induktora. Pretpostavlja se da će se tom dozom lijeka Syrleno vrijednost AUC prilagoditi na raspon zabilježen bez
Deksametazon	Nije ispitano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Nije ispitano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Efavirenz, nevirapin	Nije ispitano. Očekuje se smanjena izloženost.	

		primjene induktora. Međutim, ne postoje klinički podaci o toj prilagodbi doze. Ako se liječenje induktorom prekine, razmislite o razdoblju ispiranja lijeka od najmanje tri do pet dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije vraćanja doze lijeka Syrleno na dozu koja se primjenjivala prije početka istodobne primjene.
Gospina trava <i>(Hypericum perforatum)</i>	Nije ispitano. Očekuje se veliko smanjenje izloženosti.	Pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se primjenjivati tijekom liječenja everolimusom

Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi everolimus može promijeniti

Na temelju *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevnih peroralnih doza od 10 mg čine inhibiciju Pgp-a te enzima CYP3A4 i CYP2D6 malo vjerojatnom. Međutim, inhibicija enzima CYP3A4 i Pgp-a u crijevima ne može se isključiti. Ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika pokazalo je da je istodobna primjena peroralne doze midazolama, osjetljivog supstrata enzima CYP3A s everolimusom, dovela do povećanja C_{max} vrijednosti midazolama od 25 % i povećanja $AUC_{(0-inf)}$ vrijednosti midazolama od 30 %. Učinak je vjerojatno uzrokovan inhibicijom enzima CYP3A4 u crijevima koju je izazvao everolimus. Stoga everolimus može utjecati na bioraspoloživost istodobno primijenjenih peroralnih supstrata enzima CYP3A4. Međutim, ne očekuje se klinički značajan učinak na izloženost sistemski primijenjenim supstratima enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena everolimusa i depo preparata oktreotida povećala je C_{min} vrijednost oktreotida uz omjer geometrijskih sredina (everolimus/placebo) od 1,47. Nije bilo moguće utvrditi klinički značajan učinak na djelotvornost everolimusa u bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima.

Istodobna primjena everolimusa i eksemestana povećala je C_{min} i C_{2h} vrijednosti eksemestana za 45 %, odnosno 64 %. Međutim, odgovarajuće razine estradiola u stanju dinamičke ravnoteže (četiri tjedna) nisu se razlikovale između dviju skupina za liječenje. Nije uočen porast nuspojava povezanih s eksemestanom u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore koje su primale tu kombinaciju. Nije vjerojatno da će povećanje razina eksemestana utjecati na djelotvornost ili sigurnost.

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju inhibitor ACE-a (npr. ramipril) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Cjepiva

Može doći utjecaja na imunološki odgovor na cijepljenje, stoga cijepljenje može biti manje djelotvorno tijekom liječenja lijekom Syrleno. Primjenu živih cjepiva potrebno je izbjegavati tijekom liječenja lijekom Syrleno (vidjeti dio 4.4). Primjeri živih cjepiva su intranazalno cjepivo protiv gripe, cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, peroralno cjepivo protiv poliomijelitisa, cjepivo protiv bakterije BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), cjepivo protiv žute groznice, cjepivo protiv vodenih kozica i TY21a tifoidna cjepiva.

Liječenje zračenjem

Pojačanje toksičnosti liječenja zračenjem prijavljeno je u bolesnika koji su primali everolimus (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati visokoučinkovitu metodu kontracepcije (npr. hormonska metoda kontracepcije koja ne sadrži estrogen, a namijenjena je za peroralnu primjenu, ubrizgavanje ili implantaciju, kontraceptivi na bazi progesterona, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuno suzdržavanje od spolnih odnosa, barijerne metode, unutar maternični uložak [IUD] i/ili sterilizacija žene/muškarca) tijekom primanja everolimusa i još najviše osam tjedana nakon završetka liječenja. Bolesnicima muškog spola ne treba zabraniti da pokušaju začeti dijete.

Trudnoća

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

Everolimus se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju 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 dojiti tijekom liječenja i još dva tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nije poznato može li everolimus uzrokovati neplodnost u bolesnika muškog i ženskog spola, no u bolesnica je uočena amenoreja (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti) i povezana neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) / folikulostimulacijskog hormona (FSH). Na temelju nekliničkih nalaza, plodnost u muškaraca i žena može biti smanjena zbog liječenja everolimusom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Syrleno malo utječe ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima ako osjete umor tijekom liječenja lijekom Syrleno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na skupnim podacima prikupljenima od 2879 ispitanika liječenih everolimusom u jedanaest kliničkih ispitivanja koja su se sastojala od pet randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja faze III i šest otvorenih ispitivanja faze I i faze II, a koja su bila povezana s odobrenim indikacijama.

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 1/10$) na temelju skupnih podataka o sigurnosti bile su sljedeće (silaznim redoslijedom): stomatitis, osip, umor, proljev, infekcije, mučnina, smanjen apetit, anemija, disgeuzija, pneumonitis, periferni edem, hiperglikemija, astenija, pruritus, smanjenje težine, hiperkolesterolemija, epistaksa, kašalj i glavobolja.

Najčešće nuspojave 3. i 4. stupnja (incidencija od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) bile su stomatitis, anemija, hiperglikemija, infekcije, umor, proljev, pneumonitis, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, krvarenje, hipofosfatemija, osip, hipertenzija, upala pluća, povećana alanin aminotransferaza (ALT), povećana aspartat aminotransferaza (AST) i dijabetes. Stupnjevi se temelje na

verziji 3.0 i 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

Tablični popis nuspojava

Error! Reference source not found. prikazuje kategoriju učestalosti nuspojava prijavljenih u skupnoj analizi koja se razmatrala radi objedinjenja podataka u vezi sa sigurnošću. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene padajućim redoslijedom prema težini.

Tablica 2 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcije ^{a, *}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija
Često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
Manje često	Pancitopenija
Rijetko	Čista aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit, hiperglikemija, hiperkolesterolemija
Često	Hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, dijabetes, hiperlipidemija, hipokalijemija, dehidracija, hipokalcemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Disgeuzija, glavobolja
Manje često	Ageuzija
Poremećaji oka	
Često	Edem kapka
Manje često	Konjunktivitis
Srčani poremećaji	
Manje često	Kongestivno zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	
Često	Krvarenje ^b , hipertenzija, limfedem ^g
Manje često	Navale crvenila, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Pneumonitis ^c , epistaksa, kašalj
Često	Dispneja
Manje često	Hemoptiza, plućna embolija
Rijetko	Akutni respiratorni distress sindrom
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Stomatitis ^d , proljev, mučnina
Često	Povraćanje, suha usta, bol u trbuhu, upala sluznice, bol u ustima, dispepsija, disfagija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povećana aspartat aminotransferaza, povećana alanin aminotransferaza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip, svrbež
Često	Suha koža, poremećaji noktiju, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklaza, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, ljuštenje kože, lezije na koži
Rijetko	Angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Proteinurija*, povećana razina kreatinina u krvi, zatajenje bubrega*
Manje često	Pojačano mokrenje tijekom dana, akutno zatajenje bubrega*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Nepravilno menstrualno krvarenje ^e
Manje često	Amenoreja ^{e*}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor, astenija, periferni edem
Često	Pireksija
Manje često	Nesrčana bol u prsnom košu, otežano zacjeljivanje rane
Pretrage	
Vrlo često	Smanjenje težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato ^f	Sindrom upalne reakcije na ozračenom mjestu, pojačanje reakcije na zračenje
<p>* Također vidjeti pododjeljak „Opis izdvojenih nuspojava”</p> <p>^a Uključuje sve reakcije unutar klasifikacije organskog sustava „Infekcije i infestacije”, uključujući (često) upalu pluća, infekciju mokraćnog sustava; (manje često) bronhitis, herpes zoster, sepsu, apsces i izolirane slučajeve oportunističkih infekcija [npr. aspergiloza, kandidijaza, PJP/PCP i hepatitis B (također vidjeti dio 4.4)] i (rijetko) virusni miokarditis</p> <p>^b Uključuje različite događaje krvarenja na različitim mjestima koji nisu pojedinačno navedeni</p> <p>^c Uključuje (vrlo često) pneumonitis, (često) intersticijsku plućnu bolest, infiltraciju pluća i (rijetko) plućno alveolarno krvarenje, plućnu toksičnost i alveolitis</p> <p>^d Uključuje (vrlo često) stomatits, (često) aftozni stomatits, ulkuse u ustima i na jeziku i (manje često) glosodiniju, glositis</p> <p>^e Učestalost se temelji na broju žena od 10 do 55 godina u skupnim podacima</p> <p>^f Nuspojava je zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet</p> <p>^g Nuspojava je utvrđena na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost je utvrđena na temelju skupnih podataka o sigurnosti iz onkoloških ispitivanja.</p>	

Opis izdvojenih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s teškim slučajevima ponovne aktivacije hepatitisa B, uključujući smrtni ishod. Ponovna aktivacija infekcije očekivani je događaj tijekom razdoblja imunosupresije.

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

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

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima PJP-a / PCP-a, od kojih su neki završili smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je angioedem, uz istodobnu primjenu inhibitora ACE-a ili bez njih (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

U skupnim podacima o sigurnosti, 37 % bolesnika liječenih everolimusom imalo je ≥ 65 godina. Broj bolesnika s nuspojavom koja je dovela do prekida primjene lijeka bio je viši u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (20 % u odnosu na 13 %). Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka bile su pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest), stomatitis, umor i dispneja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Prijavljeno iskustvo predoziranja u ljudi vrlo je ograničeno. Pojedinačne doze od najviše 70 mg primjenjivale su se uz prihvatljivu akutnu podnošljivost. U svim slučajevima predoziranja potrebno je provesti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Everolimus je selektivni inhibitor ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR), a mTOR je serin-treonin kinaza od ključne važnosti te je poznato da je njegova aktivnost povećana u raznih karcinoma u ljudi. Everolimus se veže na unutarstanični protein FKBP-12, čime se stvara kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Inhibicija signalnog puta kompleksa mTORC1 ometa translaciju i sintezu proteina tako što smanjuje aktivnost ribosomske proteinske kinaze S6 (S6K1) i proteina koji veže eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1), a koji 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 neovisnu o ligandu. Everolimus smanjuje razine vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF), koji pojačava procese angiogeneze tumora. Everolimus je jaki inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasta i stanica glatkih mišića povezanih s krvnim žilama te se pokazalo da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima *in vitro* i *in vivo*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Uznappedovalim rak dojke pozitivan na hormonske receptore

BOLERO-2 (ispitivanje CRAD001Y2301), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III za procjenu everolimusa i eksemestana u odnosu na placebo i eksemestan provedeno je u žena u postmenopauzi s uznappedovalim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu u kojih je došlo do recidiva ili progresije nakon prijašnjeg liječenja letrozolom ili anastrozolom. Randomizacija je provedena prema dokumentiranoj osjetljivosti na prijašnju hormonsku terapiju i prema prisutnosti visceralnih metastaza. Osjetljivost na prijašnju hormonsku terapiju definirana je kao (1) dokumentirana klinička korist (potpuni odgovor [CR], djelomični odgovor [PR], stabilna bolest ≥ 24 tjedna) barem jedne prijašnje hormonske terapije kod uznappedovalim bolesti ili (2) barem 24 mjeseca adjuvantne hormonske terapije prije recidiva.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) koje je procijenjeno prema kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) na temelju procjene ispitivača (lokalna radiologija). Popratne analize PFS-a temeljile su se na nezavisnoj središnjoj radiološkoj procjeni.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje (OS), stopu objektivnog odgovora, stopu kliničke koristi, sigurnost, promjenu u kvaliteti života (QoL) i vrijeme do pogoršanja funkcionalnog

statusa prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS).

Ukupno 724 ispitanice randomizirane su u omjeru 2:1 u skupinu za primanje kombinacije everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n = 485) ili u skupinu za primanje placeba i eksemestana (25 mg dnevno) (n = 239). U vrijeme konačne analize ukupnog preživljenja, srednje trajanje liječenja everolimusom iznosilo je 24,0 tjedana (raspon od 1,0 tjedana do 199,1 tjedan). Srednje trajanje liječenja eksemestanom bilo je dulje u skupini koja je primala everolimus i eksemestan te je iznosilo 29,5 tjedana (1,0 – 199,1) u usporedbi s 14,1 tjednom (1,0 – 156,0) u skupini koja je primala placebo i eksemestan.

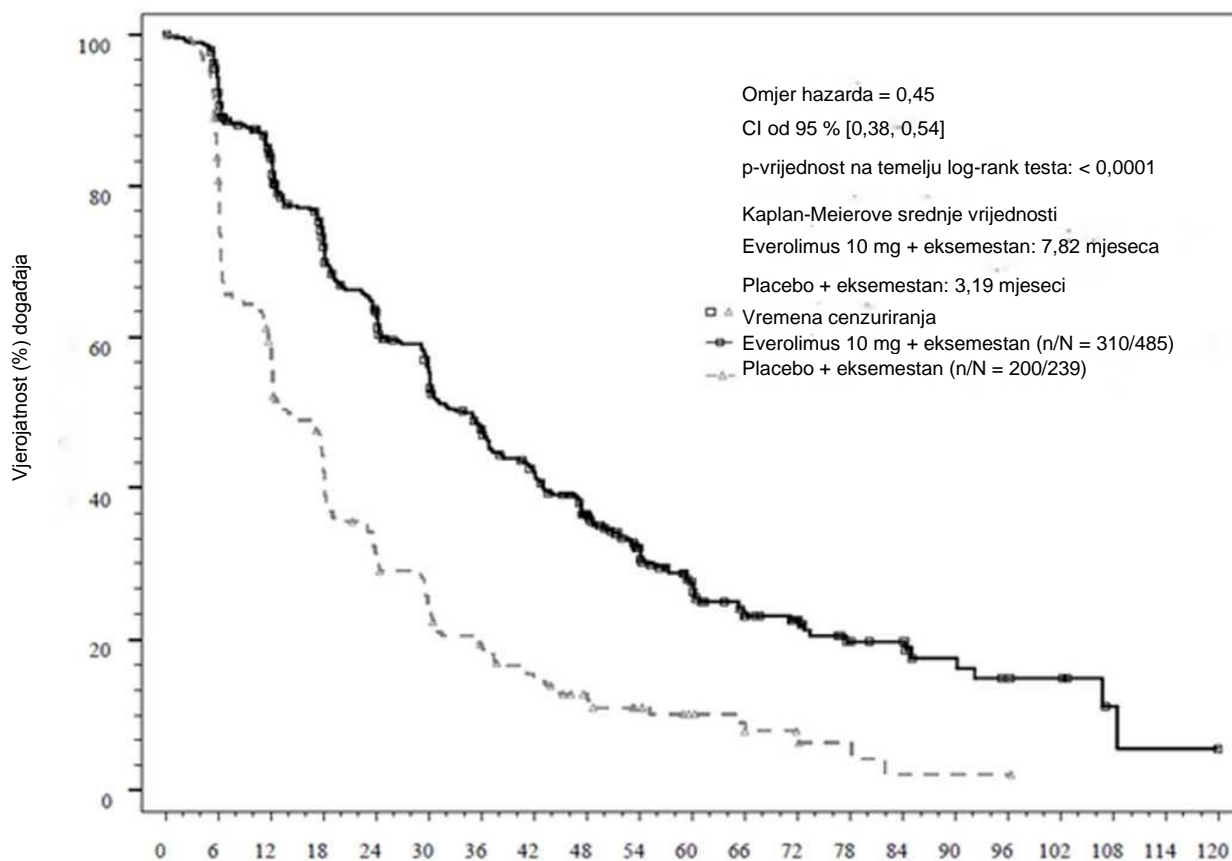
Rezultati u pogledu djelotvornosti za primarnu mjeru ishoda dobiveni su na temelju konačne analize PFS-a (Tablica 3 i

Slika 1). Ispitanice u skupini koja je primala placebo i eksemestan nisu prešle na everolimus u trenutku progresije bolesti.

Tablica 3 Rezultati u pogledu djelotvornosti iz ispitivanja BOLERO-2

Analiza	Everolimus ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	Omjer hazarda	p- vrijednost
Srednje preživljenje bez progresije bolesti (u mjesecima) (CI od 95 %)				
Radiološka procjena ispitivača	7,8 (od 6,9 do 8,5)	3,2 (od 2,8 do 4,1)	0,45 (od 0,38 do 0,54)	< 0,0001
Nezavisna radiološka procjena	11,0 (od 9,7 do 15,0)	4,1 (od 2,9 do 5,6)	0,38 (od 0,31 do 0,48)	< 0,0001
Srednje ukupno preživljenje (u mjesecima) (CI od 95 %)				
Srednje ukupno preživljenje	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Najbolji ukupni odgovor (%) (CI od 95 %)				
Stopa objektivnog odgovora ^b	12,6 % (od 9,8 do 15,9)	1,7 % (od 0,5 do 4,2)	n/p ^d	< 0,0001 ^e
Stopa kliničke koristi ^c	51,3 % (od 46,8 do 55,9)	26,4 % (od 20,9 do 32,4)	n/p ^d	< 0,0001 ^e
^a I eksemestan ^b Stopa objektivnog odgovora = udio ispitanica s potpunim ili djelomičnim odgovorom ^c Stopa kliničke koristi = udio ispitanica s potpunim ili djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolešću ≥ 24 tjedna ^d Nije primjenjivo ^e p-vrijednost dobivena je egzaktnim Cochran-Mantel-Haenszelovim testom s pomoću stratificirane verzije Cochran-Armitageovog permutacijskog testa.				

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u ispitivanju BOLERO-2 (radiološka procjena ispitivača)



	Broj ispitanica koje su i dalje izložene riziku																				
Vrijeme (u tjednima)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Procjenu učinka liječenja na PFS podupiru i rezultati analize PFS-a u planiranim podskupinama prema procjeni ispitivača. U svim analiziranim podskupinama (dob, osjetljivost na prijašnju hormonsku terapiju, broj zahvaćenih organa, status samo koštanih lezija na početku ispitivanja i prisutnost visceralnih metastaza te u svim velikim demografskim i prognostičkim podskupinama) uočen je pozitivan učinak liječenja everolimusom i eksemestanom, uz procijenjeni omjer hazarda u odnosu na placebo i eksemestan u rasponu od 0,25 do 0,60.

Između dvije skupine nisu uočene nikakve razlike u vremenu do $\geq 5\%$ pogoršanja ukupne i funkcionalne sposobnosti ispitanica prema ljestvici QLQ-C30.

BOLERO-6 (ispitivanje CRAD001Y2201), randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II na trima skupinama za procjenu everolimusa u kombinaciji s eksemestanom u usporedbi sa samo everolimusom i u usporedbi s kapecitabinom pri liječenju žena u postmenopauzi s lokalno uznapredovalim, recidivirajućim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu nakon recidiva ili progresije do kojih je došlo nakon prijašnjeg liječenja letrozolom ili anastrozolom.

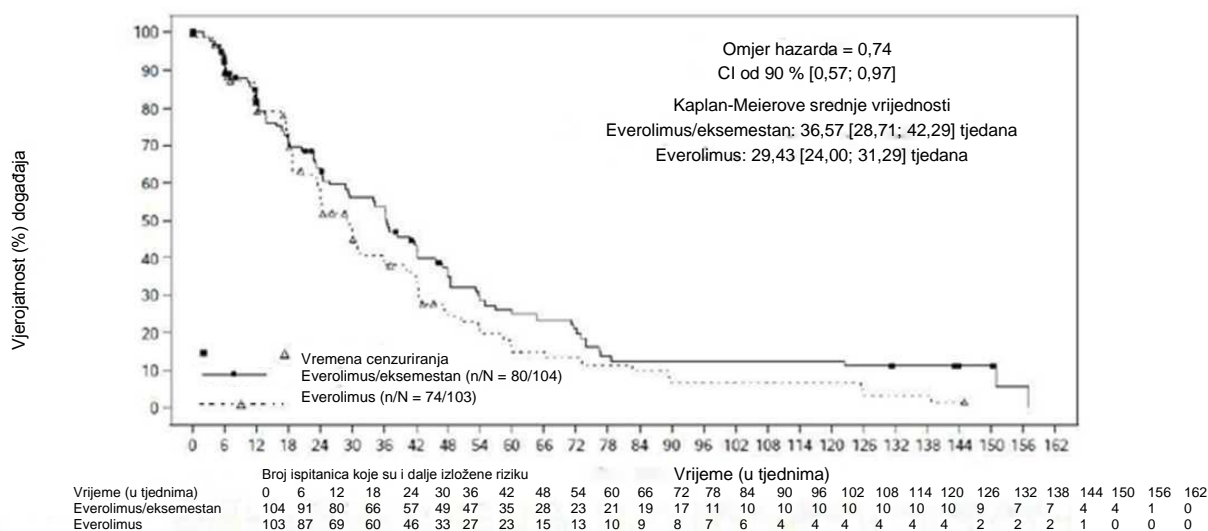
Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti omjer hazarda preživljenja bez progresije bolesti za everolimus i eksemestan u odnosu na samo everolimus. Glavni sekundarni cilj bio je procijeniti omjer hazarda preživljenja bez progresije bolesti za everolimus i eksemestan u odnosu na kapecitabin.

Ostali sekundarni ciljevi uključivali su procjenu ukupnog preživljenja, stopu objektivnog odgovora, stopu kliničke koristi, sigurnost, vrijeme do pogoršanja funkcionalnog statusa prema ECOG-u, vrijeme do pogoršanja kvalitete života i zadovoljstvo liječenjem (TSQM). Službene statističke usporedbe nisu bile planirane.

Ukupno 309 ispitanica bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 za primanje kombinacije everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n = 104), samo everolimusa (10 mg dnevno) (n = 103) ili kapecitabina (doza od 1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega je slijedio jedan tjedan pauze, a ciklus je trajao tri tjedna) (n = 102). Na datum završetka prikupljanja podataka srednje trajanje liječenja iznosilo je 27,5 tjedana (raspon 2,0 – 165,7) u skupini koja je primala everolimus i eksemestan, 20 tjedana (1,3 – 145,0) u skupini koja je primala everolimus i 26,7 tjedana (1,4 – 177,1) u skupini koja je primala kapecitabin.

Rezultati konačne analize PFS-a sa 154 događaja PFS-a koji su uočeni na temelju procjene lokalnog ispitivača pokazali su procijenjeni omjer hazarda od 0,74 (CI od 90 %: 0,57, 0,97) u korist skupine koja je primala everolimus i eksemestan u odnosu na skupinu koja je primala everolimus. Srednji PFS iznosio je 8,4 mjeseca (CI od 90 %: 6,6, 9,7), odnosno 6,8 mjeseci (CI od 90 %: 5,5, 7,2).

Slika 2 Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u ispitivanju BOLERO-6 (radiološka procjena ispitivača)



Za glavnu sekundarnu mjeru ishoda, odnosno preživljenje bez progresije bolesti, procijenjeni omjer hazarda iznosio je 1,26 (CI od 90 %: 0,96, 1,66) u korist skupine koja je primala kapecitabin u odnosu na skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana na temelju ukupno 148 uočenih događaja PFS-a.

Rezultati sekundarne mjere ishoda, odnosno ukupnog preživljenja, nisu se podudarali s primarnom mjerom ishoda, odnosno preživljenjem bez progresije bolesti, pri čemu je uočena tendencija išla u korist skupini koja je primala samo everolimus. Procijenjeni omjer hazarda iznosio je 1,27 (CI od 90 %: 0,95, 1,70) za usporedbu ukupnog preživljenja u skupini koja je primala samo everolimus u odnosu na skupinu koja je primala everolimus i eksemestan. Procijenjeni omjer hazarda za usporedbu ukupnog preživljenja u skupini koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana u odnosu na skupinu koja je primala kapecitabin iznosio je 1,33 (CI od 90 %: 0,99, 1,79).

Uznapredovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači (pNET)

RADIANT-3 (ispitivanje CRAD001C2324), multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III za procjenu everolimusa i najboljeg potpornog liječenja (NPL) u odnosu na placebo i NPL u bolesnika s uznapredovalim pNET tumorima pokazalo je statistički značajnu kliničku korist everolimusa

u odnosu na placebo na temelju 2,4 puta duljeg srednjeg preživljenja bez progresije bolesti (PFS) (11,04 mjeseca u odnosu na 4,6 mjeseci) (HR 0,35; CI od 95 %: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (Tablica 4 i Slika 3).

U ispitivanje RADIANT-3 bili su uključeni ispitanici s dobro i umjereno diferenciranim uznapredovalim pNET tumorima čija je bolest uznapredovala unutar prethodnih 12 mjeseci. Liječenje analogima somatostatina bilo je dopušteno u sklopu najboljeg potpornog liječenja.

Primarna mjera ishoda za ispitivanje bilo je preživljenje bez progresije bolesti procijenjeno prema kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST). Nakon dokumentirane radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti koji su lijek ispitanici primali. Oni ispitanici koji su bili randomizirani za primanje placeba tada su mogli početi primati everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su sigurnost, stopu objektivnog odgovora, trajanje odgovora i ukupno preživljenje (OS).

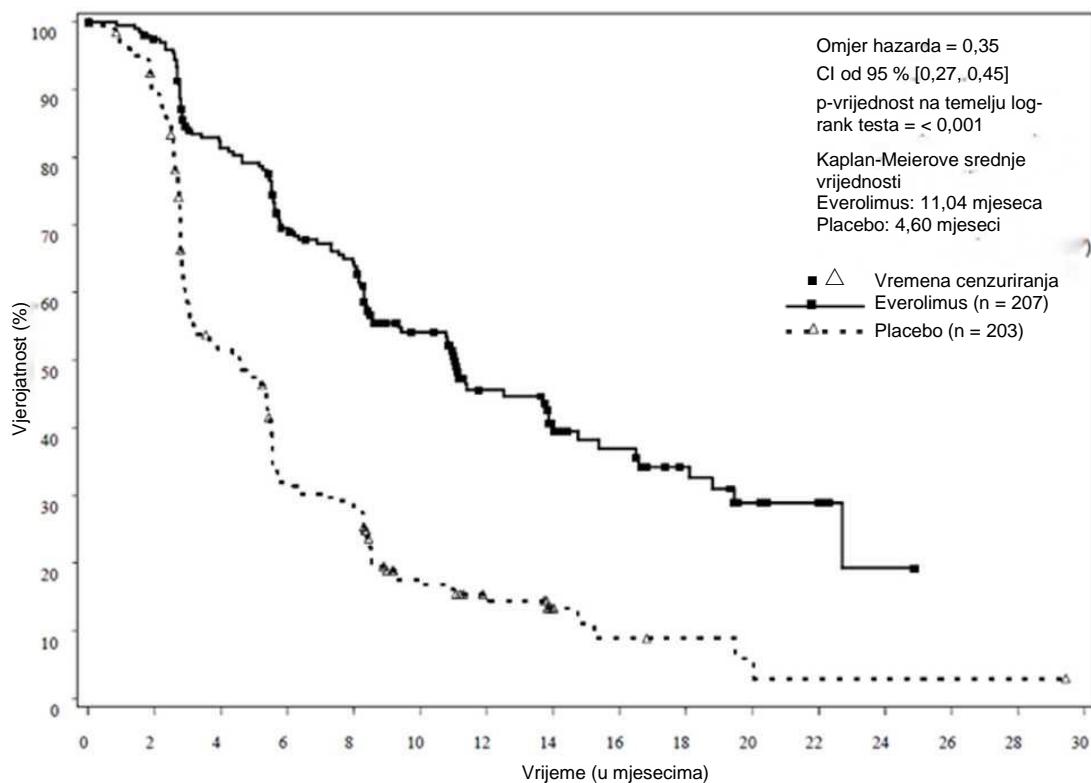
Ukupno je 410 ispitanika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje everolimusa u dozi od 10 mg dnevno ($n = 207$) ili placebo ($n = 203$). Demografski podaci bili su dobro uravnoteženi (srednja dob 58 godina, 55 % muškaraca, 78,5 % ispitanika bijele rase). Pedeset osam posto ispitanika u objema skupinama prethodno je primilo sistemsku terapiju. Srednje trajanje liječenja u zaslijepljenom dijelu ispitivanja iznosilo je 37,8 tjedana (raspon 1,1 – 129,9 tjedana) za ispitanike koji su primali everolimus i 16,1 tjedan (raspon 0,4 – 147,0 tjedana) za ispitanike koji su primali placebo.

Nakon progresije bolesti ili nakon otkrivanja lijeka koji su ispitanici primali u ispitivanju, 172 od 203 ispitanika (84,7 %) koji su na početku randomizirani za primanje placeba prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja. Srednje trajanje liječenja u otvorenom dijelu ispitivanja iznosilo je 47,7 tjedana u svih ispitanika; 67,1 tjedan u 53 ispitanika koji su randomizirani za primanje everolimusa, a prešli su na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja, i 44,1 tjedan u 172 ispitanika koji su randomizirani za primanje placeba, a prešli su na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Tablica 4 RADIANT-3 – Rezultati u pogledu djelotvornosti

Populacija	Everolimus n = 207	Placebo n = 203	Omjer hazarda (CI od 95 %)	p- vrijedno st
Srednje preživljenje bez progresije bolesti (u mjesecima) (CI od 95 %)				
Radiološka procjena ispitivača	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	< 0,0001
Nezavisna radiološka procjena	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	< 0,0001
Srednje ukupno preživljenje (u mjesecima) (CI od 95 %)				
Srednje ukupno preživljenje	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 preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena ispitivača)



Broj ispitanika koji su i dalje izloženi riziku	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
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

Uznapredovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

RADIANT-4 (ispitivanje CRAD001T2302), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III za procjenu everolimusa i najboljeg potpornog liječenja (NPL) u odnosu na placebo i NPL provedeno je u ispitanika s uznapredovalim, dobro diferenciranim (1. stupanj ili 2. stupanj) nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima koji nemaju karcinoidni sindrom u anamnezi ili aktivne simptome povezane s karcinoidnim sindromom.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) koje je procijenjeno prema kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) na temelju nezavisne radiološke procjene. Popratna analiza PFS-a temeljila se na procjeni lokalnog ispitivača. Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje (OS), ukupnu stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, sigurnost, promjenu u kvaliteti života (FACT-G) i vrijeme do pogoršanja funkcionalnog statusa prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO PS).

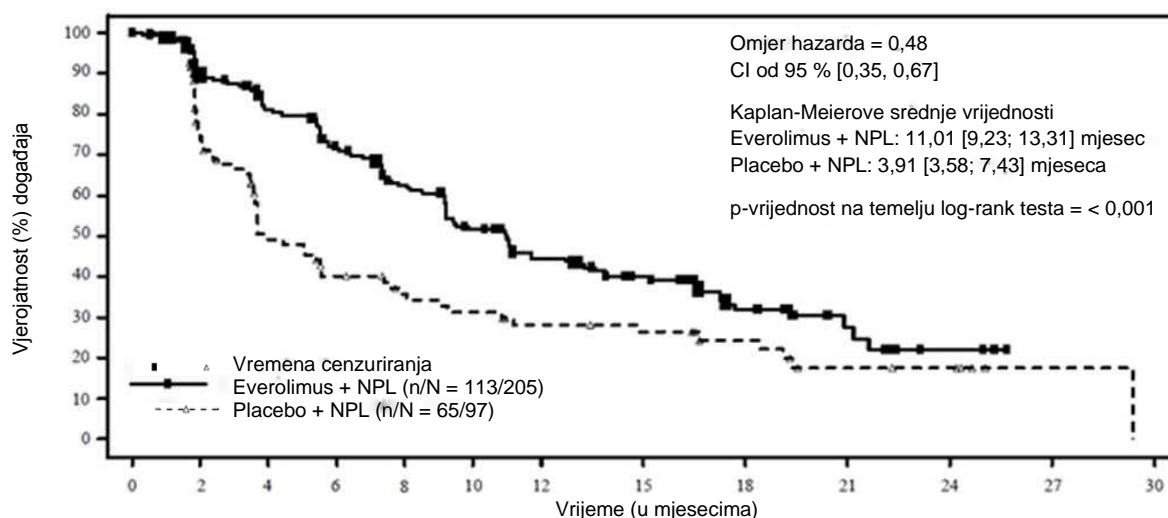
Ukupno je 302 ispitanika bilo randomizirano u omjeru 2:1 za primanje everolimusa (10 mg dnevno) (n = 205) ili placeba (n = 97). Demografski podaci i obilježja bolesti općenito su bili uravnoteženi (srednja dob 63 godine [raspon od 22 do 86], 76 % ispitanika bijele rase, povijest prijašnje primjene analoga somatostatina [SSA]). Srednje trajanje liječenja u zaslijepljenom dijelu ispitivanja iznosilo je 40,4 tjedna za ispitanike koji su primali everolimus i 19,6 tjedana za ispitanike koji su primali placebo. Nakon primarne analize PFS-a, šest ispitanika iz skupine koja je primala placebo prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Rezultati u pogledu djelotvornosti za primarnu mjeru ishoda, odnosno preživljenje bez progresije bolesti (nezavisna radiološka procjena), dobiveni su na temelju konačne analize PFS-a (Tablica 5 i Slika 4). Rezultati u pogledu djelotvornosti za PFS (radiološka procjena ispitivača) dobiveni su na temelju konačne analize ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 5 RADIANT-4 – rezultati preživljenja bez progresije bolesti

Populacija	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Omjer hazarda (CI od 95 %)	p-vrijednost ^a
Srednje preživljenje bez progresije bolesti (u mjesecima) (CI od 95 %)				
Nezavisna radiološka procjena	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	< 0,001
Radiološka procjena 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 dobivena stratificiranim log-rank testom				

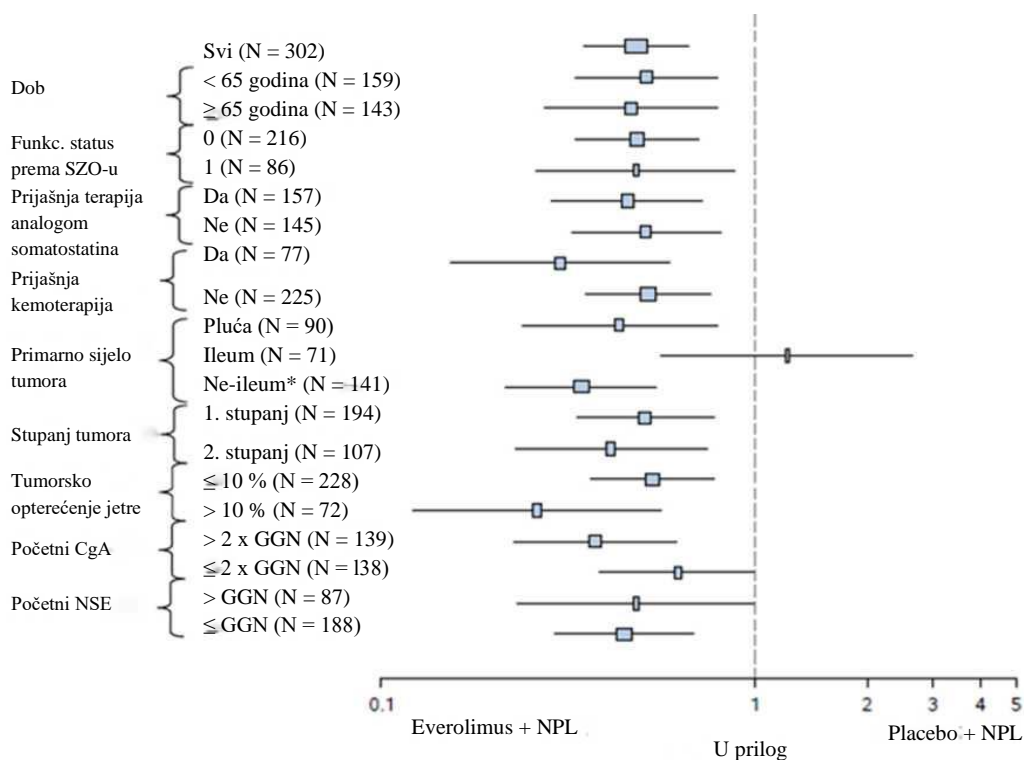
Slika 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (nezavisna radiološka procjena)



Broj ispitanika koji su i dalje izloženi riziku														
Vrijeme (u)		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	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0	0

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

Slika 5 RADIANT-4 – rezultati preživljenja bez progresije bolesti prema unaprijed određenoj podskupini ispitanika (nezavisna radiološka procjena)



*Ne-ileum: želudac, debelo crijevo, rektum, crvuljak, slijepo crijevo, dvanaesnik, tašto crijevo, karcinom nepoznatog primarnog sjela i sjela u drugim dijelovima probavnog sustava

GGN: gornja granica normale

CgA: kromogranin A

NSE: neuron specifična enolaza

Omjer hazarda (CI od 95 %) na temelju stratificiranog Coxovog modela

Konačna analiza ukupnog preživljenja (OS) nije pokazala statistički značajnu razliku između onih ispitanika koji su primali everolimus ili placebo tijekom razdoblja zaslijepljenog liječenja u ispitivanju (HR = 0,90 [CI od 95 %: od 0,66 do 1,22]).

Nije uočena razlika u vremenu do definitivnog pogoršanja funkcionalnog statusa prema SZO-u (HR = 1,02; [CI od 95 %: 0,65, 1,61]) i vremenu do definitivnog pogoršanja kvalitete života (ukupni rezultat prema upitniku FACT-G, HR = 0,74; [CI od 95 %: 0,50, 1,10]) između dviju skupina.

Uznappedovali karcinom bubrežnih stanica

RECORD-1 (ispitivanje CRAD001C2240), međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III za usporedbu everolimusa u dozi od 10 mg dnevno i placeba, pri čemu su se oba lijeka primjenjivala u kombinaciji s najboljim potpornim liječenjem, provedeno je u ispitanika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica čija je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja inhibitorom tirozin kinaze receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGFR-TKI) (sunitinib, sorafenib ili i sunitinib i sorafenib). Prijašnje liječenje bevacizumabom i interferonom- α također je bilo dopušteno. Ispitanici su bili podijeljeni u skupine prema prognostičkoj ljestvici Centra za liječenje karcinoma Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) (skupina s povoljnim, srednjim i niskim rizikom) i prethodnom liječenju protiv raka (1 ili 2 prijašnja inhibitora VEGFR-TKI).

Preživljenje bez progresije bolesti, dokumentirano s pomoću kriterija za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) i procijenjeno zaslijepljenom, nezavisnom središnjom procjenom, bilo je primarna mjera ishoda. Sekundarne mjere ishoda uključivale su sigurnost, stopu objektivnog tumorskog odgovora, ukupno preživljenje, simptome povezane s bolešću i kvalitetu života. Nakon dokumentirane radiološke progresije, ispitač je mogao otkriti koji su lijek ispitanici primali: oni ispitanici koji su bili randomizirani za primanje placeba tada su mogli početi primati everolimus u dozi od 10 mg dnevno u otvorenom dijelu ispitivanja. Nezavisni odbor za praćenje

podataka preporučio je prekid ovog ispitivanja u vrijeme druge privremene analize jer je postignuta primarna mjera ishoda.

Ukupno je 416 ispitanika bilo randomizirano u omjeru 2:1 za primanje everolimusa (n = 277) ili placebo (n = 139). Demografski podaci bili su dobro uravnoteženi (skupna srednja dob [61 godina; raspon 27 – 85], 78 % muškaraca, 88 % ispitanika bijele rase, broj prijašnjih terapija inhibitorom VEGFR-TKI [1 – 74 %, 2 – 26 %]). Srednje trajanje liječenja u zasljepljenom dijelu ispitivanja iznosilo je 141 dan (raspon 19 – 451 dan) za ispitanike koji su primali everolimus i 60 dana (raspon 21 – 295 dana) za ispitanike koji su primali placebo.

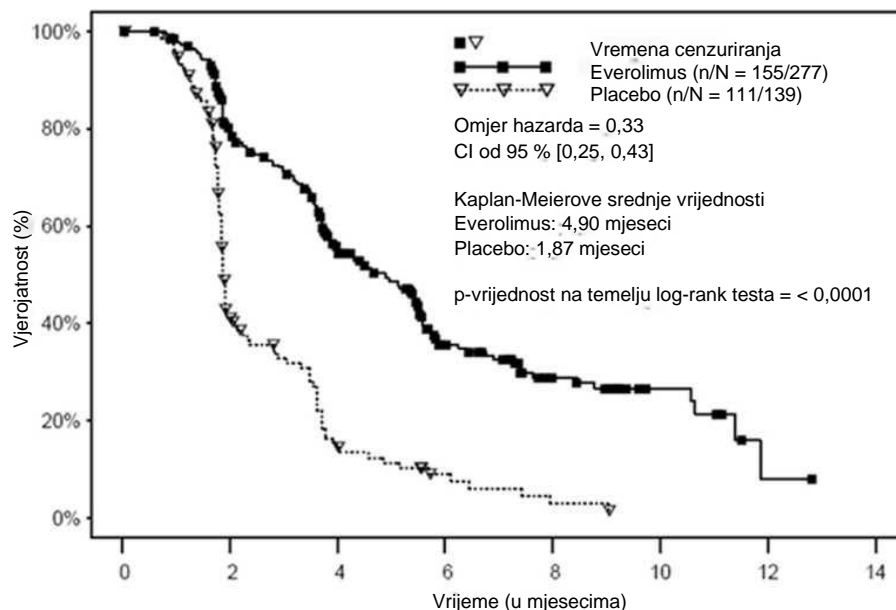
Everolimus je bio djelotvorniji u odnosu na placebo za primarnu mjeru ishoda, odnosno preživljenje bez progresije bolesti, uz statistički značajno smanjenje rizika od progresije ili smrti od 67 % (Tablica 6 i

Slika 6).

Tablica 6 RECORD-1 – rezultati preživljenja bez progresije bolesti

Populacija	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Omjer hazarda (CI od 95 %)	p- vrijednos t
		Srednje preživljenje bez progresije bolesti (u mjesecima)			
(CI od 95 %)					
Primarna analiza					
Svi (zaslijepljena nezavisna središnja procjena)	416	4,9 (4,0 – 5,5)	1,9 (1,8 – 1,9)	0,33 (0,25 – 0,43)	< 0,0001 ^a
Popratne analize / analize osjetljivosti					
Svi (procjena lokalnog ispitivača)	416	5,5 (4,6 – 5,8)	1,9 (1,8 – 2,2)	0,32 (0,25 – 0,41)	< 0,0001 ^a
Prognostička ljestvica MSKCC-a (zaslijepljena nezavisna središnja 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 Stratificirani log-rank test					

Slika 6 RECORD-1 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (nezavisna središnja procjena)



Stope PFS-a nakon šest mjeseci iznosile su 36 % u skupini koja je primala everolimus u odnosu na 9 % u skupini koja je primala placebo.

Potvrđeni objektivni tumorski odgovori zabilježeni su u pet ispitanika (2 %) koji su primali everolimus, a nijedan nije zabilježen u ispitanika koji su primali placebo. Stoga se korist u pogledu preživljenja bez progresije bolesti primarno odnosi na populaciju sa stabilizacijom bolesti (što odgovara 67 % ispitanika u skupini za liječenje koja je primala everolimus).

Nije uočena nikakva statistički značajna razlika povezana s liječenjem u pogledu ukupnog preživljenja (omjer hazarda 0,87; interval pouzdanosti: 0,65 – 1,17; $p = 0,177$). Prijelaz na everolimus u otvorenoj fazi ispitivanja nakon progresije bolesti u ispitanika kojima je prvotno dodijeljen placebo nije doveo do otkrivanja nikakve razlike povezane s liječenjem u pogledu ukupnog preživljenja.

Ostala ispitivanja

Stomatitis je najčešće prijavljena nuspojava u bolesnika liječenih everolimusom (vidjeti dio 4.4 i 4.8). U ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet koje je provedeno na jednoj skupini u žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke ($N = 92$), topikalno liječenje provedeno je bezalkoholom peroralnom otopinom deksametazona od 0,5 mg / 5 ml koja je u ispitanica primijenjena u obliku vodice za usta (četiri puta dnevno tijekom prvih osam tjedana liječenja) u vrijeme početka liječenja everolimusom (10 mg dnevno) i eksemestanom (25 mg dnevno) radi smanjenja incidencije i težine stomatitisa. Incidencija stomatitisa stupnja ≥ 2 nakon osam tjedana iznosila je 2,4 % ($n = 2/85$ ispitanica koje je bilo moguće procijeniti), što je bilo niže od prethodno prijavljenog. Incidencija stomatitisa 1. stupnja iznosila je 18,8 % ($n = 16/85$) te nisu prijavljeni slučajevi stomatitisa 3. ili 4. stupnja. Ukupan sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom everolimusa za onkološke bolesnike i bolesnike s kompleksom tuberozne skleroze (TSC), uz iznimku blago povećane učestalosti oralne kandidijaze koja je bila prijavljena u 2,2 % ($n = 2/92$) ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži everolimus u svim podskupinama pedijatrijske populacije s neuroendokrinim tumorima s

primarnim sijelom u gušterači, torakalnim neuroendokrinim tumorima i karcinomom bubrežnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vršne koncentracije everolimusa (C_{max}) postižu se u srednjem vremenu od jednog sata nakon primjene everolimusa u dnevnoj dozi od 5 i 10 mg natašte ili uz lagani obrok bez masti. Vrijednost C_{max} proporcionalna je dozi između 5 i 10 mg. Everolimus je supstrat i umjereni inhibitor P-gP-a.

Učinak hrane

U zdravih ispitanika obroci s visokim udjelom masti smanjili su sistemsku izloženost everolimusu u dozi od 10 mg (koja je izmjerena s pomoću vrijednosti AUC) 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 %. Međutim, hrana nije imala nikakav vidljivi učinak na profil koncentracija-vrijeme u fazi nakon apsorpcije lijeka.

Distribucija

Omjer everolimusa u krvi i plazmi, koji je u rasponu doza od 5 do 5000 ng/ml ovisan o koncentraciji, iznosi od 17 % do 73 %. Otprilike 20 % koncentracije everolimusa u punoj krvi ograničeno je na plazmu u onkoloških bolesnika koji primaju everolimus u dozi od 10 mg dnevno. Vezanje na proteine plazme iznosi otprilike 74 % i u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima vrijednost V_d iznosila je 191 l za prividni središnji odjeljak i 517 l za prividni periferni odjeljak.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat enzima CYP3A4 i P-gP-a. Nakon peroralne primjene, everolimus je glavni cirkulirajući sastojak u ljudskoj krvi. Šest glavnih metabolita everolimusa otkriveno je u ljudskoj krvi, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste stereokonfiguracije i fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ti su metaboliti također pronađeni u životinjskih vrsta na kojima su provedena ispitivanja toksičnosti, a pokazali su otprilike 100 puta manju aktivnost od samog everolimusa. Stoga se smatra da everolimus pridonosi većini ukupne farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

Srednji oralni klirens (CL/F) everolimusa nakon dnevne doze od 10 mg primijenjene u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima iznosio je 24,5 litara po satu. Srednje poluvrijeme eliminacije everolimusa iznosi otprilike 30 sati.

Nikakva specifična ispitivanja izlučivanja nisu provedena u onkoloških bolesnika; međutim, dostupni su podaci iz ispitivanja provedenih u bolesnika s transplantatom. Nakon primjene jedne doze radioaktivno obilježenog everolimusa u kombinaciji s ciklosporinom, 80 % radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 5 % izlučeno je putem mokraće. Polazna tvar nije otkrivena ni u mokraći ni u stolici.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Nakon primjene everolimusa u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vrijednost $AUC_{0-\tau}$ u stanju dinamičke ravnoteže bila je proporcionalna dozi u rasponu dnevne doze od 5 do 10 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar dva tjedna. Vrijednost C_{max} proporcionalna je dozi između 5 i 10 mg. Vrijednost t_{max} postiže se od jednog do dva sata nakon primjene doze. Postojala je značajna korelacija između vrijednosti $AUC_{0-\tau}$ i najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže prije doze.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost, podnošljivost i farmakokinetika everolimusa ispitani su u dvama ispitivanjima jedne doze tableta everolimusa za peroralnu primjenu u 8 i 34 ispitanika s oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U prvom je ispitivanju prosječna AUC vrijednost everolimusa u osam ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) bila dvostruko veća od vrijednosti koja je zabilježena u osam ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

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

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

Na temelju rezultata tih dvaju ispitivanja, prilagodba doze preporučuje se u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U analizi populacijske farmakokinetike u 170 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima nije otkriven značajan utjecaj klirensa kreatinina (25 – 178 ml/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje funkcije bubrega nakon transplantacije (raspon klirensa kreatinina 11 – 107 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku everolimusa u bolesnika s transplantatom.

Stariji bolesnici

Procjenom populacijske farmakokinetike u onkoloških bolesnika nije otkriven značajan utjecaj dobi (27 – 85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etničko podrijetlo

Oralni klirens (CL/F) sličan je u Japanaca i pripadnika bijele rase koji su onkološki bolesnici i imaju sličnu funkciju jetre. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, vrijednost CL/F u prosjeku je 20 % viša u bolesnika s transplantatom koji su pripadnici crne rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil everolimusa procijenjen je u miševa, štakora, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Glavni ciljni organi bili su organi reproduktivnog sustava u mužjaka i ženki (testikularna tubularna degeneracija, smanjeni sadržaj sperme u nadsjemeniku i atrofija maternice) u nekoliko vrsta; pluća (povećan broj alveolarnih makrofaga) u štakora i miševa; gušterača (degranulacija i vakuolizacija egzokrinih stanica u majmuna i patuljastih svinja te degeneracija stanica otočića u majmuna) i oči (zamućenje prednje linije leće) samo u štakora. Manje promjene bubrega uočene su u štakora (pogoršanje lipofuscina povezanog s dobi u tubularnom epitelu, povećanje hidronefroze) i miševa (pogoršanje postojećih lezija). Nije bilo znakova bubrežne toksičnosti u majmuna ili patuljastih svinja.

Činilo se da everolimus spontano pogoršava postojeće bolesti (kronični miokarditis u štakora, infekcije plazme i srca koksaki (*coxsackie*) virusom u majmuna, infestacija štitarcima u probavnom sustavu patuljastih svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ti su nalazi općenito uočeni pri razinama sistemske izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad nje, uz iznimku nalaza u štakora koji su bili ispod razine terapijske izloženosti zbog visoke distribucije u tkivima.

U ispitivanju plodnosti mužjaka štakora, do utjecaja na morfologiju testisa došlo je pri dozama od 0,5 mg/kg i višima, a do smanjenja pokretljivosti spermija, broja glavica spermija i razine testosterona u plazmi došlo je pri primjeni doze od 5 mg/kg, što je uzrokovalo smanjenje plodnosti mužjaka. Pronađeni su dokazi o reverzibilnosti.

U ispitivanjima reprodukcije u životinja nije bilo utjecaja na plodnost ženki. Međutim, peroralne doze everolimusa u ženki štakora koje su iznosile $\geq 0,1$ mg/kg (otprilike 4 % vrijednosti AUC_{0-24h} u bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) dovele su do povećanja gubitka ploda prije implantacije.

Everolimus je prolazio kroz posteljicu i bio je toksičan za plod. U štakora je everolimus uzrokovao embriotoksičnost/fetotoksičnost pri sistemske izloženosti ispod terapijske razine. To se očitovalo

smrtnošću i smanjenjem težine ploda. Incidencija skeletnih promjena i malformacija (npr. rascjep prsne kosti) bila je povećana pri dozi od 0,3 i 0,9 mg/kg. U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom kasnih resorpcija.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvatila relevantne mjere ishoda u pogledu genotoksičnosti nisu pokazala klastogenu ili mutagenu aktivnost. Primjena everolimusa u trajanju do dvije godine nije pokazala onkogeni potencijal u miševa i štakora do najviših doza, koje odgovaraju dozi od 3,9 odnosno 0,2 puta višoj od procijenjene kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne temperaturne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Syrleno 2,5 mg tablete

Aluminijski blisteri (oPA/Al/PVC/Al) zapakirani u kutije koje sadrže 30 ili 90 tableta.

Aluminijski perforirani blisteri s jediničnom dozom (oPA/Al/PVC/Al) zapakirani u kutije koje sadrže 30 x 1 tabletu.

Syrleno 5 mg i 10 mg tablete

Aluminijski blisteri (oPA/Al/PVC/Al) zapakirani u kutije koje sadrže 10, 30 ili 90 tableta.

Aluminijski perforirani blisteri s jediničnom dozom (oPA/Al/PVC/Al) zapakirani u kutije koje sadrže 30 x 1 tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Syrleno 2,5 mg tablete: HR-H-633600104
Syrleno 5 mg tablete: HR-H-283434932
Syrleno 10 mg tablete: HR-H-099278886

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.07.2024.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-