

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, таблетки (Еверолімус)

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

**Показання № 1. Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.**

30 % усіх випадків раку складає рак молочної залози, який займає перше місце в онкологічній захворюваності та смертності жінок України від злоякісних захворювань. За даними Національного канцер-реєстру, в 2015 році зареєстровано 14 211 нових випадків, захворюваність серед жінок 67,7 випадків на 100 000. 78,6% виявляють на ранніх стадіях, проте смертність складає 30,2 жінки на 100 000 жінок (майже половину від захворілих). Смертність протягом року від дня встановлення діагнозу 2,2%. На період до 2020 року приріст раку молочної залози складе 12,5%. Частіше хворіють жінки старше 40 років.

Фактори ризику: відхилення у строках появи перших менструацій (ранні чи пізні); відсутність вагітностей; аборти; пізня перша вагітність; вживання гормональних препаратів; спадковість; надлишкова вага; запалення та травми молочної залози; пухлини яєчників; пізня менопауза.

Супутні захворювання: запальні захворювання статевих органів; захворювання печінки; цукровий діабет; захворювання щитовидної залози, наднирників; ожиріння; гіпертонічна хвороба.

Лікування: хірургічне лікування, гормональні препарати, променева терапія, препарати, які блокують ріст та розповсюдження ракових клітин.

**Показання № 2. Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).**

Найпоширенішим типом раку нирок є нирковоклітинна карцинома, частота якого становить 2-3% всіх пухлин. Протягом останніх 2 десятиліть щорічний приріст частоти виникнення раку був в середньому на 2% в Європі та в усьому світі. Рівень захворюваності в Україні за останні 20 років виріс із показника 10,1 до 14,0 на 100 тис. населення (в 2014р). Рівень смертності протягом останніх 10-ти років є сталим і складає 5,3 на 100 тис. населення. 24,9% хворих не прожили 1 року з числа вперше захворілих у 2014 році. Частота захворювання серед чоловіків у 1,5 рази вища, ніж у жінок, пік захворювання в 60-70 років.

Фактори ризику: куріння, зайва вага, підвищений артеріальний тиск, спадковість, хронічна ниркова недостатність, контакт з токсичними речовинами, іонізуюче опромінювання.

Супутні захворювання: хвороби нирок, серцево-судинні хвороби, цукровий діабет, ожиріння.

Лікування: хірургічне втручання, променева терапія з метою зменшення больового синдрому (4), препарати, які блокують ріст та розповсюдження ракових клітин.

**Показання № 3. Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.**

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози трапляються зрідка. Вони походять з клітин острівця підшлункової залози, виникають із частотою приблизно 1 випадок на 100 000 осіб і складають до 1,3% усіх новоутворень цього органа. Уражені клітини виробляють надлишок гормонів - біологічно активних речовин, які викликають різні симптоми. Не дивлячись на рідкість, захворюваність з часом зростає. Середній вік хворих – 50 і більше років. Деяко частіше хворіють жінки, ніж чоловіки.

Фактори ризику: спадкова схильність, куріння, зловживання алкоголем, дефіцит клітковини та надмір жирів в їжі, несприятливий екологічний фон, запальні процеси в підшлунковій залозі, шлунку, важке малокрів'я.

Супутні захворювання: хвороби органів шлунково-кишкового тракту, хвороби печінки, серцево-судинні хвороби, захворювання органів ендокринної системи (зокрема, цукровий діабет, ожиріння), хвороби нервової системи, хвороби крові (малокрів'я). Лікування: хірургічне втручання, променева терапія, препарати, які блокують ріст та розповсюдження ракових клітин, препарати для знищення пухлинних клітин, гормональні препарати.

**Показання № 4. Лікування пацієнтів із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.**

Туберозний склероз – це спадкове захворювання, яке характеризується ураженням нервової системи, шкіри, внутрішніх органів, зору, кісток. У дітей та підлітків частота складає 1 випадок на 6 800-12 000 дитячого населення, в тому числі: 1 на 15 000 для дітей до 5 років, 1 випадок на 6 000 новонароджених. Розповсюдженість хвороби приблизно 1 випадок на 30 000-50 000. Зустрічається однаково часто серед чоловіків та жінок.

Однією із клінічних ознак туберозного склерозу є пухлина головного мозку – субependимальна гігантоклітинна астроцитома (СЕГА). Зазвичай, в 5-10 років (в середньому в 13 років) в 10-15% випадків формується ця пухлина, яка схильна до росту та приводить до погіршення стану хворого. Ознаки пухлини – головні болі, блювота, різке погіршення зору.

Фактори ризику: спадкова схильність.

Супутні захворювання: хвороби легень, серцево-судинної системи, органів шлунково-кишкового тракту, нирок, очні захворювання, шкірні захворювання.

Лікування: хірургічне лікування, препарати, які блокують ріст та розповсюдження ракових клітин.

**Показання № 5. Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангиоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.**

Туберозний склероз – спадкове захворювання, яке характеризується ураженням нервової системи, шкіри, внутрішніх органів, зору, кісткової та ендокринної систем. У дітей та підлітків частота складає 1 випадок на 6 800-12 000 дитячого населення, в тому числі: 1 на 15 000 для дітей до 5 років, 1 випадок на 6 000 новонароджених. Розповсюдженість хвороби складає 1 випадок на 30 000-50 000.

Ангиоміоліптома – доброякісна пухлина нирок, виявляється в 80% хворих туберозним склерозом (2/3 дорослих хворих). Основні ознаки: гострі болі в животі, зниження артеріального тиску, холодний піт, малокрів'я, кров в сечі, може розвиватися хронічна ниркова недостатність, яка найчастіше стає причиною смерті. Смертність через ураження нирок займає 2 місце після ураження нервової системи.

Фактори ризику: спадкова схильність.

Супутні захворювання: хвороби легень, серцево-судинної системи, органів шлунково-кишкового тракту, нирок, очні захворювання, шкірні захворювання.

Лікування: хірургічне лікування, препарати, які блокують ріст та розповсюдження ракових клітин.

**Показання № 6. Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. Препарат Еверолімус-Віста призначений для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих (ступеня 1 або ступеня 2) нефункціонуючих нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень у дорослих з прогресивним захворюванням.** Нейроендокринні пухлини (НЕП) — це новоутворення з клітин дифузної нервової системи, які найчастіше локалізуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), є потенційно злоякісними пухлинами, мають здатність до глибокого розповсюдження, але характеризуються повільним прогресуванням в 85% і їх частота серед усіх пухлин ШКТ становить 8%. Щороку у світі діагноз НЕП встановлюють 5 із 100 тис. людей. Ці пухлини виникають частіше, ніж рак шлунка і підшлункової залози взяті разом. На 1-му місці — пухлини ШКТ, які становлять 60,9%, на 2-му місці — НЕП легень і бронхів — 27,4%. Також НЕП займають 1-ше місце серед усіх первинних пухлин тонкої кишки та 2-ге — серед усіх пухлин ШКТ. У пацієнтів європеїдної раси відзначали наступне ураження основних локалізацій НЕП: шлунка — 5,7%, тонкої кишки - 17,7%, апендикса 3,2%, товстої кишки — 7,4%, прямої кишки — 12,3%.

#### VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність еверолімусу підтверджена при лікуванні ангиоліптоми при туберозному склерозі в 118 пацієнтів: позитивний ефект 42% був в 79 пацієнтів в групі еверолімусу та 0% в 39 пацієнтів в групі плацебо (засіб для порівняння, який не містить діючої речовини, але психологічно впливає на пацієнта, що еверолімус є в наявності)<sup>1</sup>. Ефективність еверолімусу підтверджена при лікуванні раку молочної залози: 485 пацієток отримували екземестан та еверолімус, 239 лише екземестан. В групі еверолімуса час до прогресування збільшився до 11 місяців в порівнянні з 4,1 місяцем при екземестані. Загальна відповідь та контроль безпеки в групі еверолімуса 12% проти 1,3% та 50,5% проти 25,5%.<sup>2</sup>

В дослідженні група пацієнтів з пухлиною підшлункової залози отримувала еверолімус, інша – плацебо (засіб для порівняння, який не містить діючої речовини, але психологічно впливає на пацієнта, що еверолімус є в наявності). Час до прогресування в групі еверолімуса 11 місяців проти 4,6 в групі плацебо. Загальна виживаність склала 44 місяці проти 37,7.<sup>3</sup>

В дослідженні ефективності еверолімуса при раку нирок час до прогресування був довшим в групі еверолімуса — 4,0 міс проти 1,9 в групі плацебо. Виражена ефективність препарату призвела до передчасного закриття дослідження — хворі, які приймали плацебо, були переведені на лікування еверолімусом<sup>4</sup>.

При пухлині мозку 35% пацієнтів відповіли на лікування еверолімусом (пухлина зменшилась на 50% та більше) проти 0% в групі плацебо<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2013 Jan 10. pii: S0140-6736(12)61767-X. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X. (Original) PMID: 23312829. Журнал «Нирки», 1 (03), 2013.

<sup>2</sup> Борисова Е.И. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН. Эверолимус (Афинитор) в лечении рака молочной железы. «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология» № 1 / 2012.

<sup>3</sup> Yao J, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus (EVE) for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Final overall survival (OS) results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase III trial (RADIANT-3). ESMO 2014.

<sup>4</sup> Шпарик Я.В. Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування. Онкологія, т. 10, № 4, 2008.

<sup>5</sup> Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MN, Flamini JR, Wu JR, Curatolo P, de Vries PJ, Whittmore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **ЕВЕРОЛІМУС-ВІСТА, а саме:**

- Застосування не за зареєстрованими показаннями в дітей та підлітків
- Застосування в пацієнтів з неконтрольованими серцевими захворюваннями (тільки для онкологічних показань)
- Довгострокова безпека
- Поява доброякісних або злоякісних пухлин
- Вплив еверолімуму на рост та розвиток головного мозку, особливо у пацієнтів до 3 років (лише при туберозно-склерозному комплексі)
- Нейрокогнітивний та сексуальний розвиток у дітей (лише при туберозно-склерозному комплексі)
- Безпека терапії еверолімумом і екзаместаном в порівнянні з монотерапією еверолімумом (тільки для онкологічних показань)
- Безпека пацієнтів з раком молочної залози, які перед призначенням еверолімуму отримували цитотоксичну терапію (лише для онкологічних показань)

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

##### Виявлені ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попередження
Запалення легень, не викликане інфекцією (неінфекційний пневмоніт)	Близько 12% (12 людей із 100), хто приймав еверолімум, мали легеневе запалення, яке не було викликане інфекцією. Іноді запалення легень було важким та декілька людей померли. Запалення легень, зазвичай, проходить після припинення прийому еверолімуму. Ваш лікар може призначити вам стероїд (наприклад, преднізон), щоб допомогти лікувати запалення легень.	Необхідно контролювати кашель, задишку або будь – які інші проблеми з диханням.
Серйозні інфекції	Еверолімум може ускладнити боротьбу вашого організму з інфекціями. Тому ви можете мати ризик інфікування під час лікування еверолімумом. Деякі інфекції були серйозними і декілька людей померли, в інших випадках інфекція призводила до легеневої або печінкової недостатності.	Необхідно переконатися, що інфекція повністю минула перед початком прийому еверолімуму. Слід повідомити лікаря при перших ознаках і симптомах інфекції (таких як лихоманка) під час прийому еверолімуму.

Серйозні алергічні реакції (гіперчутливість (анафілактичні реакції))	Були повідомлення про серйозні алергічні реакції (задишка, почервоніння обличчя, біль у грудях або набряк горла чи язика) при прийомі еверолімусу, декілька випадків були смертельними.	Протипоказано застосування еверолімусу при підвищеній чутливості до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини, а також до сиролімусу. При перших ознаках терміново звернутись до лікаря.
Виразки в роті (стоматит)	Були повідомлення про виразки в роті при прийомі еверолімусу. Не можна використовувати рідину для полоскання роту, що містить алкоголь або пероксид, це може погіршити виразки в роті. Протигрибкові засоби використовувати лише за призначенням лікаря.	Необхідно дотримуватись інструкцій лікаря по догляду за ротовою порожниною при застосуванні еверолімуса.
Проблеми із загоєнням ран (ускладнення при загоєнні ран)	Деякі пацієнти, які приймали еверолімус, мали проблеми з загоєнням ран.	Слід повідомити лікаря про будь-яку хірургічну операцію в недавньому минулому або будь-яке планове хірургічне втручання під час прийому еверолімусу.
Підвищена кількість білку в крові або в сечі, що свідчить про порушення функції нирок та ниркову недостатність (підвищений креатинін/протеїнурія/ниркова недостатність)	Були повідомлення про незначне збільшення кількості креатиніну в крові або білку в сечі. В деяких пацієнтів це призвело до ниркової недостатності, внаслідок чого були смертельні випадки.	Необхідно контролювати аналіз сечі та крові перед початком призначення еверолімуса з метою оцінки функції нирок
Підвищений рівень цукру в крові (гіперглікемія/вперше виявлений цукровий діабет).	Якщо у вас діабет (високий рівень цукру в крові), еверолімус може підвищити рівень цукру в крові та посилити цукровий діабет. Вам, можливо, доведеться використовувати інсулін або приймати таблетки з приводу високого рівня цукру в крові.	Необхідно повідомити лікаря про наявність діабету. Перед початком прийому еверолімусу і під час лікування слід перевіряти рівень цукру в крові. Також при виникненні посиленої спраги та почашення сечовипускання необхідно повідомити лікаря.
Порушення кількості холестерину та/або інших жирів (тригліцерид) в крові	Були повідомлення про підвищення кількості холестерину і жирів (тригліцеридів) в крові при прийомі еверолімусу.	Перед початком прийому еверолімусу і під час лікування слід перевіряти кількість холестерину та інших жирів в крові.

(дисліпідемія)		
Низька кількість фосфату в крові (гіпофосфатемія)	Були повідомлення про низьку кількість фосфату в крові при прийомі еверолімусу. Причина цього невідома.	Перед початком прийому еверолімусу і під час лікування слід перевіряти кількість фосфату в крові.
Серцева недостатність	Деякі пацієнти, які приймали еверолімус, мали такі симптоми серцевої недостатності, як задишка, важкість дихання у лежачому стані та набряки стоп або гомілок.	Необхідно терміново повідомити лікаря про виникнення задишки, важкості дихання у лежачому стані, набряків стоп чи гомілок.
Зменшення кількості клітин крові, таких як еритроцити, лейкоцити і тромбоцити (цитопенія).	Було багато повідомлень про знижену кількість кров'яних клітин при прийомі еверолімусу.	Перед початком прийому еверолімусу і під час лікування слід перевіряти кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів в крові.
Кровотечі	Деякі пацієнти, які приймали еверолімус, мали проблеми з кровотечею.	Необхідно терміново повідомити лікаря про початок кровотечі. Також треба інформувати лікаря про всі лікарські засоби, які приймає під час лікування еверолімусом, а також про виникнення кровотечі або синців під час лікування еверолімусом.
Згустки крові (тромботичні та емболічні явища)	Були повідомлення про утворення кров'яних згустків (тромбів) легеневих судинах або в ногах. Іноді пацієнти з раком мають підвищений ризик утворення кров'яних згустків.	Необхідно терміново інформувати лікаря про задишку, біль в грудній клітці, зниження артеріального тиску, почашення частоти серцевих скорочень, а також біль та набряки в ногах.
Нерегулярні менструальні цикли, включаючи затримку менструальних циклів у жінок дітородного віку (Фертильність у жінок (у тому числі вторинна аменорея))	Деякі жінки, які приймали еверолімус, мали порушення періодичності місячних або взагалі їх відсутність.	Необхідно контролювати регулярність менструальних циклів
Повернення попередньої інфекційної хвороби, яку ви	Еверолімус може знизити здатність вашого організму боротися з інфекцією. Деякі пацієнти, які мали гепатит В (інфекційне захворювання печінки,	Необхідно інформувати лікаря про перенесені в минулому та/або існуючі на момент призначення

мали раніше до початку прийому еверолімуса, або її погіршення під час прийому еверолімуса (Реактивація, погіршення або загострення інфекційних хвороб)	спричинене вірусом) до початку лікування еверолімусом, під час прийому еверолімуса знову мали симптоми цього захворювання. Були повідомлення про важкі (що призвели до дихальної або печінкової недостатності), а у кількох пацієнтів смертельні випадки.	еверолімусу інфекційні захворювання. Слід відразу повідомляти лікаря про будь-які ознаки та симптоми інфекції (такі як лихоманка) під час прийому еверолімусу.
Безпека пацієнтів з проблемами печінки (Безпека пацієнтів печінковою недостатністю)	у Пацієнти з проблемами печінки можуть потребувати прийому низьких доз еверолімуса.	Необхідно повідомити лікаря про будь-які проблеми з печінкою в минулому. Перед початком прийому еверолімусу і під час лікування слід контролювати аналізи крові.

#### Виявлені потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Проблеми розвитку маленьких дітей, які приймали еверолімус (Токсичний вплив в постнатальному періоді)	У молодих щурів чоловічої статі відкрились пізно очі та пізно спустились яєчка, в молодих щурів жіночої статі пізно відкрились очі та піхва, симптоми швидко минули після відміни еверолімуса. Деяким ювенільним щурам знадобилося більше часу для запам'ятовування та набуття навиків.
Вагітність або період годування груддю	Вагітність: Досліди на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність еверолімусу. Потенційний ризик для людини невідомий. Жінки репродуктивного віку під час застосування еверолімусу та до 8 тижнів після закінчення лікування повинні використовувати вискоєфективний метод контрацепції. Грудне вигодовування: Невідомо, чи проникає еверолімус у грудне молоко. Проте дослідження дії еверолімусу на тварин виявили, що ці речовини потрапляють у молоко лактуючих щурів. Жінки, що приймають еверолімус, не повинні годувати грудним молоком.
Чоловіче безпліддя	В самців щурів, які отримували еверолімус, знижувалась кількість сперматозоїдів та їх активність. На основі цих доклінічних досліджень встановлено, що існує ризик порушення фертильності у чоловіків, які застосовували еверолімус.
Зменшення м'язів/ Атрофія м'язів	Еверолімус може припинити утворення певних типів м'язових клітин або їх ріст. Необхідно контролювати масу тіла.
СУР3А4: фермент в організмі, що бере участь в метаболізмі лікарських	Деякі препарати можуть підвищувати рівень еверолімусу в крові. При одночасному прийомі з такими препаратами, як ритонавір або кларитроміцин, вашому лікарю може бути

речовин (взаємодія з потужними інгібіторами СYP3A4 та Pgp)	необхідно відрегулювати вашу дозу еверолімусу.
СYP3A4: фермент в організмі, що бере участь у метаболізмі лікарських речовин (взаємодія з помірними інгібіторами СYP3A4 та Pgp)	Деякі препарати можуть підвищувати рівень еверолімусу в крові. При одночасному прийомі з такими препаратами, як еритроміцин, можливо, вашому лікарю може бути необхідно відрегулювати вашу дозу еверолімусу
СYP3A4: фермент в організмі, що бере участь у метаболізмі лікарських речовин (взаємодія з потужними індукторами СYP3A4 та Pgp)	Деякі лікарські препарати можуть знизити рівень еверолімусу в крові. Якщо ви приймете еверолімус з такими препаратами, як дексаметазон, можливо, вашому лікарю може бути необхідно відрегулювати вашу дозу еверолімусу
СYP3A4: фермент в організмі, що бере участь у метаболізмі лікарських речовин (взаємодія з субстратами СYP3A4 та Pgp)	Деякі препарати можуть спричинити збільшення кількості еверолімусу у вашій крові. Вашому лікарю може знадобитися коригувати дозу іншого препарату або дозу еверолімусу.
Одночасний прийом з екземестаном - препарат для лікування раку молочної залози (Одночасне застосування з екземестаном (лише для онкологічних показань))	Кілька пацієнтів з раком молочної залози мали підвищені печінкові ферменти при одночасному прийомі еверолімусу з іншим препаратом під назвою екземестан. Але багато з тих пацієнтів також мали рак, який розвинувся в їх печінці, ще до початку одночасного прийому двох препаратів.
Інгібітори АПФ: препарати, що може бути задіяні в розвинкуангіоневротичного набряку (підвищений ризик ангіоневротичного набряку при комбінації інгібіторів mTOR і інгібіторів АПФ)	Деякі препарати, які називаються інгібітори АПФ, можуть підвищувати ризик ангіоневротичного набряку, коли приймаються разом з еверолімусом.

### Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Призначення еверолімусу дітям та підліткам без затвердженого використання (Застосування не за зареєстрованими показаннями в дітей та підлітків)	Еверолімус не рекомендується застосовувати у дітей з онкологічними захворюваннями. Еверолімус не рекомендується пацієнтам молодше 18 років з туберозно-склерозним комплексом (ТСК), які мають субependимальну гігантоклітинну астроцитому (СЕГА) та проблеми функції печінки. Еверолімус не рекомендується застосовувати у дітей з ТСК, які мають ниркову ангіоміоліпому без СЕГА.
Пацієнти з серцевими проблемами, які можуть	Невідомо чи може еверолімус посилити серцеву недостатність.



<p>погіршитися (пацієнти з неконтрольованими серцевими захворюваннями) (лише для онкологічних показань)</p>	
<p>Довгострокова безпека.</p>	<p>Пацієнтам може знадобитись приймати еверолімус протягом тривалого часу. Дослідження проводяться для отримання додаткової інформації при тривалому застосуванні еверолімусу.</p>
<p>Поява доброякісних або злоякісних пухлин</p>	<p>Мишам і щурам давали дозу еверолімусу, яка була подібна до людської дози 10 мг на добу. Мишам і щурам давали цю дозу строком до 2 років. В них не розвивались пухлини.</p>
<p>Зміни в головному мозку в дітей молодше 3 років (Вплив еверолімусу на рост та розвиток головного мозку, особливо у пацієнтів до 3 років (лише при туберозно-склерозному комплексі)</p>	<p>Мало інформації відомо про зміни в мозку під час прийому еверолімусу, особливо у пацієнтів молодше 3 років.</p>
<p>Зміни у дітей, які призводять до погіршення мислення, пам'яті, діти менш уважні, погано розмовляють; або зміни в період статевого дозрівання, гендерна ідентичність, майбутня сексуальна поведінка (нейрокогнітивний та сексуальний розвиток у дітей) (лише при туберозно-склерозному комплексі)</p>	<p>Дуже мало відомо про дитячий нейрокогнітивний розвиток або статевий розвиток при лікуванні еверолімусом.</p>
<p>Безпека лікування раку молочної залози одночасно еверолімусу та екземестану в порівнянні з лікуванням лише одним еверолімусом (Безпека терапії еверолімусом і екземестаном в порівнянні з монотерапією еверолімусом ) (тільки для онкологічних показань)</p>	<p>Майже немає інформації про відмінності між тим, коли пацієнти з раком молочної залози приймають лише еверолімус в порівнянні з одночасним прийомом еверолімусу та екземестаном.</p>
<p>Застосування цитотоксичних препаратів в пацієнтів з раком молочної залози, таких як хіміотерапія, перед початком прийому еверолімусу (безпека пацієнтів з раком молочної залози, які перед призначенням еверолімусу отримували цитотоксичну терапію) (лише для онкологічних показань)</p>	<p>Відсутні дані з безпеки в пацієнтів з раком молочної залози, які перед прийомом еверолімусу приймають інші препарати від раку ( наприклад, цитотоксичну хіміотерапію).</p>

**VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)****ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Не застосовано.

**ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Не застосовано.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
01	-	-	Перший ПУР, змін не було.
02	04.07.2018	-	Остання погоджена версія ПУР.
1.0	05.01.2023	Змін у проблемах з безпеки не було.	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, ЧАСТИНА II: Модуль CV. Післяреєстраційний досвід. Додаток 2. – оновлено проект тексту інструкції (оновлена інформація виділена «бірюзовим кольором»); Додаток 3. - Міжнародний реєстраційний статус лікарського засобу