

# Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

**ЕВЕРОНАТ,**  
таблетки  
(еверолімус)

## VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

### Онкологія

Нирково-клітинний рак (НКТ) є різновидом раку нирок. Це частіше трапляється в Європі та Північній Америці, ніж в Азії та Африці. У ЄС на 10000 приблизно 3-4 особи мають НКТ. За підрахунками, понад 170000 в ЄС та понад 190000 людей у США мають НКТ. НКТ у чоловіків зустрічається приблизно в два рази частіше, ніж у жінок. Зазвичай його діагностують у віці від 60 до 65 років. Повідомляється, що від 5% до 90% пацієнтів з НКТ виживають через 5 років після постановки діагнозу в залежності від стадії захворювання.

Нейроендокринні пухлини (НЕР) - рідкісний тип раку. НЕР виникають в нейроендокринних клітинах підшлункової залози, шлунка, тонкої кишки та інших органів. Щорічно в Європі у більше 8 чоловік на 1 мільйон діагностується гастроентеропанкреатичні НЕР. НЕР можуть з'являтися в будь-який час протягом життя, але частіше зустрічаються у літніх чоловіків афроамериканського населення. За підрахунками, понад 100000 людей у США мають НЕР. Від 35% до 82% пацієнтів з НЕР виживають через 5 років після встановлення діагнозу.

НЕР починаються з нейроендокринних клітин всередині будь-якого органу, який називається шлунок, легень, тонка кишка, апендикс, товста кишка або підшлункова залоза. НЕР, які можуть виділяти речовину, яка називається гормоном, називаються функціональними; ті, які не виділяють гормони, називаються нефункціональними.

Отже, НЕР не завжди однакові. Більшість (від 72% до 92%) пацієнтів з НЕР мають нефункціональну пухлину та не з підшлункової залози. Щорічно в Європі 6244 нових пацієнта хворіють НЕР з шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози з нефункціональною пухлиною. Але рідше пацієнти отримують його з легень. Щороку в Європі 3148 нових пацієнтів хворіють НЕР через легені. НЕР з шлунково-кишкового тракту трапляються частіше з віком пацієнта. НЕР з легких найчастіше зустрічаються у віці близько 54 років. НЕР з тонкої кишки найчастіше виявляються у віці близько 68 років. НЕР з тонкої кишки частіше зустрічається у чоловіків. НЕР з апендикса частіше зустрічається у жінок. Близько половини пацієнтів з НЕР шлунково-кишкового тракту або легенів живуть протягом 5 років після того, як дізналися, що у них є ця пухлина.

Рак молочної залози у жінок в постменопаузі найчастіше діагностується на початку шістдесятих. Щороку приблизно у 39 жінок із 100000 жіночого населення діагностують рак молочної залози у всьому світі. Захворюваність вища в Європі (104 на 100000) та США (124 на 100000). Рак молочної залози в 100 разів рідше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. У США загальне 5-річне відносне виживання за 2001-2007 роки становило 89,1%.

### Судоми при туберозно-склерозному комплексі (ТСК)

Туберозно-склерозний комплекс, ТСК, є генетичним захворюванням, а це означає, що він передається в родині. У ТСК кожна клітина тіла містить генну мутацію, отриману від батьків. Деякі клітини в організмі містять другу мутацію, яка сталася випадково під час росту та поділу клітини. Коли це відбувається, у більшості пацієнтів відбувається незвичний ріст клітин. Бувають випадки, коли небувале зростання відбувається в мозку або нирках. Про ці типи пацієнтів з ТСК розповідається нижче.

Більшість пацієнтів з ТСК страждають на епілепсію, багато хто страждає аутизмом або розумово відсталими. Це може статися через мутації, яка передалася від батьків, або через наявність двох мутацій в деяких клітинах. Незалежно від причини, іноді у пацієнтів з ТСК виникають судоми. Судоми важко контролювати.

Судоми - це тягар для пацієнта і його родини. Багато пацієнтів - діти. У міру того як ці діти ростуть, нерви в їх головному мозку не працюють так, як повинні. Існують препарати (протиепілептичні лікарські засоби), які можуть контролювати судоми, але ці препарати часто не працюють при епілепсії, пов'язаної з ТСК.

### **Туберозно-склерозний комплекс (ТСК)**

Субependимальні гігантськоклітинні астроцити (СЕГА) - це неракова пухлина головного мозку, яка асоціюється з ТСК і виявляється у 5% - 20% пацієнтів з ТСК. Зазвичай діагностується до 18 років. За підрахунками, від 4 до 12 людей з 1 мільйона мають SEGA. Близько 25% пацієнтів з ТСК помирає через SEGA.

Ниркові ангиоміоліптоми, асоційовані з ТСК, в більшості випадків є захворюванням нирок у дорослих. Це виявляється у 70-90% дорослих пацієнтів з ТСК. Статевого переважання немає, але у жінок симптоми виникають частіше, ніж у чоловіків. Ускладнення з боку нирок - найбільш часта причина смерті пацієнтів з ТСК. Середній вік смерті пацієнтів з ТСК становить близько 50 років.

## **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

### **Онкологія та Туберозно-склерозний комплекс**

Еверолімус був ефективнішим за плацебо (цукрові таблетки) при лікуванні пацієнтів у всіх дослідженнях як самостійно, так і в поєднанні з іншим препаратом. Спосіб вимірювання ефективності відрізнявся для трьох станів раку в порівнянні з захворюванням ТСК. Це пов'язано з тим, що, з одного боку, пацієнти з ТСК мають доброякісну пухлину, яка може викликати проблеми, якщо стане занадто великою. Зазвичай не поширюється. Таким чином, зменшення пухлин ТСК дуже важливо для допомоги пацієнтам. З іншого боку, пухлини у онкологічних хворих є злоякісними і вже поширилися по їх тілу. Таким чином, хворим на рак може бути корисно ліки, якщо воно дозволяє пацієнтам жити довше без погіршення стану. Таким чином, хворим на рак можуть бути корисні ліки, якщо вони дозволяють пацієнтам жити довше без погіршення захворювання.

### **Результати**

#### **Онкологія**

У дослідженні пацієнти з нирково-клітинною карциномою, які приймали еверолімус, жили в середньому 4,9 місяця без погіршення стану в порівнянні з 1,9 місяці для пацієнтів, які приймали плацебо. Хірургічне втручання нирково-клітинного раку - це варіант для пацієнтів з ранньою стадією захворювання, яке поширилося. Інший варіант лікування - блокування кровопостачання раку (артеріальна емболізація), який також можна поєднувати з хірургічним втручанням. Променева терапія часто використовується для зменшення симптомів, але не як ліки. Для пацієнтів із запущеним захворюванням, коли хірургічне втручання не може вилікувати, першим вибором для лікування є сунітиніб, сорафеніб або обидва (інгібітори VEGF(інгібітори фактора росту ендотелію судин)). Ці препарати можуть блокувати кровоносні судини, що живлять ракові клітини. Якщо ці препарати не діють, таким вибором буде еверолімус, який може запобігти прогресуванню раку. У нейроендокринному дослідженні підшлункової залози пацієнти, які приймали еверолімус, жили в середньому 11 місяців без погіршення захворювання, порівняно з 4,6 місяцями для пацієнтів, які приймали плацебо. Нейроендокринні пухлини підшлункової залози поділяються на багато різних типів залежно від того, які гормони виробляють і виділяють в кров ракові клітини. Саме ці гормони можуть спричинити симптоми, які часто спостерігаються у цих пацієнтів.

Операція з видалення раку є першим варіантом, як і інші солідні види раку, якщо вони виявлені на дуже ранній стадії. Хірургічне втручання також може використовуватися для зменшення розміру раку без лікування пацієнта. Пацієнти, які виділяють гормони, що викликають такі симптоми, як почервоніння обличчя та діарея, можуть приймати антигормональне лікування, так звані аналоги соматостатину (SSA). Швидкість, з якою росте рак, також важлива. Якщо рак агресивно зростає, кращим лікуванням є хіміотерапія (з стрептозоцином). Лікування еверолімусом - це варіант для тих пацієнтів, які мають широку

розповсюджену хворобу або які не можуть робити операцію, але рак не зростає агресивно. Пацієнти з нейроендокринною пухлиною (НЕП) з шлунково-кишкового тракту або легенів, які приймали еверолімус в дослідженні під назвою CRAD001T2302, жили близько 11 місяців без погіршення стану або смерті в порівнянні з 3,9 місяцями у пацієнтів, що приймали плацебо. Іншими словами, середня виживаність без прогресування (PFS) для 205 пацієнтів, які отримували еверолімус в дозі 10 мг, склала 11,01 місяця в порівнянні з 97 пацієнтами, які отримували плацебо, із середньою PFS 3,91 місяця. Різниця з еверолімусом склала поліпшення на 7,10 місяців. У дослідженні раку грудей пацієнти, які приймали еверолімус з гормональним препаратом, жили в середньому 7,8 місяця без погіршення стану в порівнянні з 3,2 місяцями для пацієнтів, які приймали плацебо. Рак грудей ділиться на безліч різних типів, в залежності від того, які гормони можуть грати значення. Якщо захворювання виявлено на дуже ранній стадії, першим вибором буде операція з видалення раку. Хірургічне втручання також може бути використано для зменшення розміру раку перед початком лікування. Залежно від задіяного гормону рак можна лікувати спеціальними антигормональними препаратами. Якщо це не допомагає, пацієнта можна лікувати антигормональними препаратами (екземестаном) в поєднанні з еверолімусом, який допомагає уповільнити зростання раку. Променеву та хіміотерапію також можна застосовувати, але часто для зменшення симптомів або коли інші методи лікування не вдаються, а не як засіб лікування.

### **Туберозно-склерозний комплекс (ТСК), судоми**

Всі пацієнти в цьому дослідженні мали ТСК. Пацієнти і / або опікуни підраховували напади в щоденнику. Ці судоми були сенсорними або руховими, які раніше не спостерігалися.

366 пацієнтів з ТСК приймали еверолімус або цукрову таблетку (плацебо).

Існувало два способи показати ефективність еверолімусу по первинній кінцевій точці:

- частота рефрактерних нападів склала у 33 пацієнтів в групі еверолімусу з дозою 3-7 нг / мл і 52 пацієнтів в групі еверолімусу з дозою 9-15 нг / мл в порівнянні з 18 пацієнтами в групі плацебо, що позитивно відповіли на лікування, відношення шансів були статистично значимо вище в двох групах еверолімусу в порівнянні з плацебо: 2,21 ( $p = 0,008$ ) і 3,93 ( $p < 0,001$ ).
- середнє зниження частоти нападів на тиждень при рефрактерних нападах склало 29,29% в групі еверолімусу від 3 до 7 нг / мл і 39,55% в групі еверолімусу з дозою 9-15 нг / мл в порівнянні з 14,86% у групі плацебо. Зниження частоти нападів було статистично значимо вище в двох групах еверолімусу в порівнянні з плацебо:  $p = 0,003$  і  $p < 0,001$ .

### **Туберозно-склерозний комплекс (ТСК)**

Було показано, що еверолімус ефективний при лікуванні пацієнтів з субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА) і ангіоміоліпомами нирок за рахунок зменшення обсягу пухлин. У пацієнтів з СЕГА основна пухлина головного мозку зменшилася вдвічі приблизно у 30% пацієнтів і приблизно на третину приблизно у 70% пацієнтів. У пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою пухлина нирки зменшилася принаймні наполовину у 42% пацієнтів (33 з 79 пацієнтів), які отримували лікування еверолімусом, у порівнянні з жодним із 39 пацієнтів, які отримували плацебо.

Група лікарів-експертів разом визначила кращий спосіб лікування пацієнтів з СЕГА або пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою (Krueger et al, 2013).

Пацієнтам, у яких щойно виявили субependимальну гігантоклітинну астроцитому (СЕГА) і у них є симптоми, хірургічне втручання і, можливо, шунтування було б зроблено першим. Пацієнтам, у яких СЕГА зростає без будь-яких симптомів, в першу чергу призначається хірургічне втручання або ліки, так звані інгібітори mTOR (наприклад, еверолімус). Пацієнтам, у яких ниркова ангіоміоліпома щойно почала кровоточити, лікар може зупинити кровотечу або призначити препарат, який називається кортикостероїдом в першу чергу. Лікар робить це перед тим, як видалити нирку. Пацієнтам, у яких ниркова ангіоміоліпома зросла до розміру горошини, але не має симптомів, спочатку призначають інгібітор mTOR. Для пацієнтів з ангіоміоліпомою нирок, але без симптомів, лікар може зупинити кровотечу або видалити частину нирки в якості другого варіанту.

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

В основних і допоміжних дослідженнях більшість пацієнтів були європеїдної раси у віці від 52 до 86 років, і кілька пацієнтів були старше 65 років. Немає ніяких доказів того, що результати будуть відрізнятися у пацієнтів небілої раси або у більш молодих пацієнтів, які не можуть переносити високі дози хіміотерапії.

Переваги лікування у пацієнтів із СЕГА менше 1 року та пацієнтів з рефрактерними нападами та ТСК менше 2 років невідомі.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
1. Неінфекційний пневмоніт	Близько 12% (12 людей зі 100), які приймали еверолімус, мали запалення легенів, яке не було викликане інфекцією. Іноді запалення легенів було важким, і кілька людей померло. Запалення легенів зазвичай зникає після припинення прийому Еверолімусу. Ваш лікар може призначити вам стероїд (наприклад, преднізон) для лікування запалення легенів.	Моніторувати кашель, задишку або будь-які інші проблеми з диханням.
2. Тяжкі інфекції	Еверолімус може ускладнити боротьбу з інфекціями. Тому під час прийому Еверолімусу ви можете ризикувати заразитися інфекцією. Деякі інфекції були важкими, і кілька людей померли. У деяких пацієнтів інфекція призводить до недостатності легких або печінки. У деяких пацієнтів інфекція призводить до легеневої або печінкової недостатності.	1. Переконайтесь, що будь-яка інфекція повністю зникла до початку прийому Еверолімусу, та 2). Моніторинг будь-яких ознак та симптомів інфекції (наприклад, лихоманки) під час прийому еверолімусу
3. Стоматит (виразки в роті)	Деякі пацієнти, які приймали еверолімус, мали виразки у роті. Полоскання порожнини рота, рідинами, що містять спирт або перекис, може погіршити виразки у роті, і їх не слід використовувати. Протигрибкові засоби (препарати, що застосовуються для лікування інфекції, спричиненої грибком), не слід використовувати, якщо ваш лікар не сказав, що у вас є грибкова інфекція.	Часто дотримуватись інструкції по догляду за порожниною рота (порожнина рота, зуби і ясна) при прийомі еверолімусу.
4. Ниркова недостатність (підвищений рівень креатиніну / протеїнурія)	Деякі пацієнти, які приймали еверолімус, мали незначне збільшення кількості креатиніну	Так, перевіряючи сечу і кров перед прийомом еверолімусу і під час

	в крові або сечі. У деяких інших пацієнтів кількість цього білка в крові або сечі збільшилась, що призвело до ниркової недостатності. Кілька пацієнтів померли.	прийому еверолімусу, щоб побачити, наскільки добре працюють нирки.
5. Гіперглікемія / цукровий діабет, що вперше виник.	Якщо у вас діабет (високий рівень цукру в крові), еверолімус може підвищити рівень цукру в крові і посилити цукровий діабет. Можливо, вам доведеться використовувати інсулін або приймати таблетки від високого рівня цукру в крові.	Так, 1) Перевірка рівня цукру в крові перед початком прийому еверолімусу і під час прийому еверолімусу, і 2) Спостереження за посиленням спраги або почастішанням сечовипускання.
6. Дисліпідемія	Деякі пацієнти, які приймали еверолімус, мали підвищену кількість холестерину та тригліцеридів у крові	Перевіряючи рівень холестерину та інших жирів у крові перед початком прийому Еверолімусу та під час прийому Еверолімусу.
7. Кровотечі	У деяких пацієнтів, які приймали еверолімус, були проблеми з кровотечею.	Так, знаючи: 1). Поточну інформацію про ліки 2). Будь які скарги на кровотечу або синці при прийомі еверолімусу.
8. Тромботичні та емболічні події	У деяких пацієнтів, які приймали еверолімус, спостерігалися згустки крові в легенях або згустки крові в ногах. Іноді у людей з онкологічними захворюваннями підвищується шанс утворення тромбу.	Так, знаючи, яким видом діяльності і скільки займатися кожен день.
9. Фертильність жінок (включаючи вторинну аменорею)	У деяких жінок, що приймали еверолімус, менструальні цикли були нестандартними або у них не було менструацій взагалі.	Так, шляхом спостереження за регулярністю менструацій, їх нерегулярністю або якщо немає менструальних періодів.
10. Безпека у пацієнтів з порушеннями функції печінки	Пацієнтам з проблемами печінки може знадобитися більш низька доза еверолімусу.	Так, 1). Знаючи про будь-які проблеми з печінкою в минулому, 2). Перевірка аналізів крові на предмет виявлення проблем з печінкою перед початком прийому Еверолімусу та під час прийому Еверолімусу.
11. Підвищений ризик	Деякі препарати, які називаються	Так,

розвитку ангіоневротичного набряку при комбінуванні інгібіторів mTOR та інгібіторів АПФ	інгібіторами АПФ, можуть підвищити ризик розвитку ангіоневротичного набряку при прийомі разом з еверолімусом.	1. Знаючи про будь-яке поточне / постійне використання mTOR та інгібіторів АПФ. Уникаючи одночасного застосування еверолімусу з mTOR та інгібіторами АПФ. 2. Відкоригуйте дозу еверолімусу, якщо одночасне застосування mTOR та інгібіторів АПФ стає неминучим.
12. Підвищена токсичність через взаємодію з інгібіторами СУР3А4	Деякі препарати можуть підвищувати рівень еверолімусу в крові. Якщо ви приймаєте еверолімус із таким препаратом, як ритонавір або еритроміцин, кларитроміцин.	Так, 1. Знаючи про будь-яке поточне / постійне використання інгібіторів СУР3А4 та інгібіторів РgР. Уникаючи одночасного застосування інгібіторів СУР3А4 та РgР інгібітори з еверолімусом. 2. Відкоригуйте дозу еверолімусу, якщо одночасне застосування інгібіторів СУР3А4 та інгібіторів РgР стає неминучим.
13. Відсутність ефективності через взаємодію з індуктором СУР3А4	Деякі препарати можуть знизити рівень еверолімусу в крові. Якщо ви приймаєте еверолімус з таким препаратом, як преднізон.	Так, 1. Знаючи про будь-яке поточне / постійне використання сильних індукторів СУР3А4 та РgР. Уникаючи одночасного застосування сильних індукторів СУР3А4 та РgР з еверолімусом. 2. Відкоригуйте дозу еверолімусу, якщо одночасне застосування сильних індукторів СУР3А4 та РgР стає неминучим.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
1. Післяпологова токсична дія на розвиток потомства	У молодих самців щурів пізно розплющилися очі, а яєчка виходили пізно, а у молодих самок щурів очі і піхва відкривалися пізно, що дійсно сталося після припинення прийому еверолімусу. Деяким молодим щурам треба було більше часу для запам'ятовування і навчання.

2. Тератогенність	<p>Вагітність: Проблеми спостерігались у немовлят тварин, чії батьки приймали еверолімус. Невідомо, чи Еверолімус викликає проблеми у немовлят. Жінкам дітородного віку слід використовувати протизаплідні засоби під час прийому еверолімусу і протягом 8 тижнів після припинення лікування еверолімус. Обговоріть з лікарем свій метод контролю народжуваності, щоб переконатися, що він буде ефективним.</p> <p>Годування груддю: Еверолімус був виявлений в грудному молоці самок щурів. Невідомо, чи потрапляє еверолімус в грудне молоко жінок, які приймають еверолімус. Жінкам, які приймають еверолімус, не можна годувати грудьми.</p>
3. Чоловіче безпліддя	<p>У самців щурів, яким вводили еверолімус, фертильність була знижена через більш низьку кількість сперматозоїдів і більш низьку активність сперматозоїдів. Проблема зі спермою самців щурів може бути не постійною.</p> <p>Невідомо, чи викликає еверолімус проблеми з фертильністю у чоловіків.</p>
4. Атрофія м'язів/ атрофія м'язової тканини	<p>Еверолімус може зупинити формування або зростання певних типів м'язових клітин. Ваш лікар перевірить вашу масу тіла.</p>

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
1. Використання не за призначенням у дітей і підлітків (тільки при встановленні ТСК)	<p>Еверолімус не рекомендується застосовувати у педіатричних онкологічних хворих. Еверолімус не рекомендується пацієнтам молодше 18 років із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА) і проблемами з функцією печінки.</p> <p>Еверолімус не рекомендується застосовувати педіатричним пацієнтам із ТСК, які мають ангіоміолітому нирок та не мають СЕГА.</p>
2. Довготривала безпека	<p>Пацієнтам може знадобитися тривалий прийом еверолімус. Проводяться дослідження, щоб отримати більше інформації, коли пацієнти приймають Еверолімус протягом тривалого періоду часу.</p>
3. Виникнення доброякісних або злоякісних пухлин	<p>Мишам і щурам давали дозу еверолімусу, аналогічну людській дозі 10 мг на добу. Миши та щури приймали цю дозу до 2 років. У них не розвинулися пухлини</p>
4. Вплив еверолімусу на ріст і розвиток мозку, особливо у пацієнтів віком до 3 років (тільки при встановленні ТСК)	<p>Поки відомо мало інформації про розвиток мозку при лікуванні еверолімусом, особливо у пацієнтів молодших за 3 роки.</p>
5. Нейрокогнітивний і статевий розвиток у педіатричних пацієнтів (тільки при встановленні ТСК)	<p>Дуже мало відомо про нейрокогнітивний розвиток дитини або статевий розвиток під час лікування Еверолімусом.</p>

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

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування, що містить інформацію щодо застосування таких засобів, а також опис ризиків і рекомендації з їх

мінімізації. Запобіжні заходи, зазначені у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів мінімізації ризику.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Не застосовно.

**ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Не застосовно.

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

Не застосовується, оскільки цей ПУР є першим.