

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Everolimus Krka 2,5 mg comprimate

Everolimus Krka 5 mg comprimate

Everolimus Krka 10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Everolimus Krka 2,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 73,94 mg.

Everolimus Krka 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 147,88 mg.

Everolimus Krka 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 295,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

2,5 mg comprimate: Comprimate ovale, biconvexe (de aproximativ 10 x 5 mm) de culoare albă sau aproape albă, marcate cu E9VS pe o față și 2,5 pe cealaltă față.

5 mg comprimate: Comprimate ovale, biconvexe (de aproximativ 13 x 6 mm) de culoare albă sau aproape albă, marcate cu E9VS 5 pe una dintre fețe.

10 mg comprimate: Comprimate ovale, biconvexe (de aproximativ 16 x 8 mm) de culoare albă sau aproape albă, marcate cu E9VS 10 pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

## 4.1 Indicații terapeutice

### Cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți

Everolimus Krka este indicat pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestan, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal.

### Tumori neuroendocrine de origine pancreatică

Everolimus Krka este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, neresectabile sau metastazate, bine sau moderat diferențiate, de origine pancreatică, la adulți cu boală progresivă.

### Tumori neuroendocrine de origine gastro-intestinală sau pulmonară

Everolimus Krka este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, neresectabile sau metastazate, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### Carcinom celular renal

Everolimus Krka este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom celular renal avansat, care au înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară).

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Everolimus Krka trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea de terapii antineoplazice.

### Doze

Pentru diversele scheme de dozaj, Everolimus Krka este disponibil sub formă de comprimate de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg.

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Dacă o doză este omisă, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci, ca de obicei, următoarea doză prescrisă.

### *Ajustarea dozei din cauza reacțiilor adverse*

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse suspectate severe și/sau intolerabile poate necesita reducerea dozei și/sau întreruperea temporară a tratamentului cu Everolimus Krka. Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este de 5 mg zilnic și nu trebuie să fie sub 5 mg zilnic.

Tabelul 1 sintetizează recomandările privind reducerea dozei în tratarea reacțiilor adverse specifice (vezi și pct. 4.4).

**Tabelul 1. Recomandări privind ajustarea dozei de Everolimus Krka**

Reacție adversă	Severitate <sup>1</sup>	Ajustarea dozei de Everolimus Krka
Pneumonită neinfecțioasă	Gradul 2	Se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor până la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic. Se întrerupe definitiv tratamentul dacă nu are loc recuperarea în maximum 4 săptămâni.
	Gradul 3	Se întrerupe tratamentul până la dispariția simptomelor până la

		gradul $\leq 1$ . Se va avea în vedere reînceperea administrării tratamentului la o doză de 5 mg zilnic. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe tratamentul.
Stomatită	Gradul 2	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul la aceeași doză. Dacă reapare stomatită de gradul 2, se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 4	Se întrerupe tratamentul.
Alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice)	Gradul 2	Dacă toxicitatea este tolerabilă, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă toxicitatea devine intolerabilă, întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul la aceeași doză. Dacă toxicitatea reapare la gradul 2, se întrerupe tratamentul până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se va avea în vedere reînceperea tratamentului la o doză de 5 mg zilnic. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe tratamentul.
Evenimente metabolice (de exemplu, hiperglicemie, dislipidemie)	Gradul 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a dozei. Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Trombocitopenie	Gradul 2 ( $<75$ , $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe tratamentul la aceeași doză.
	Gradele 3 și 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
Neutropenie	Gradul 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3 ( $<1$ , $\geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe tratamentul la aceeași doză.
	Gradul 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
Neutropenie febrilă	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) și până la dispariția febrei. Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 4	Se întrerupe tratamentul.
<sup>1</sup> Stabilirea gradelor s-a efectuat pe baza Criteriilor privind Terminologia Comună pentru Reacții Adverse (CTCAE) v3.0 ale Institutului Național pentru Cancer (NCI)		

### Grupe speciale de pacienți

#### Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență hepatică

- Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic.
- Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) – Everolimus Krka este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului (vezi și pct. 4.4 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Everolimus Krka la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Everolimus Krka trebuie administrat oral o dată pe zi, la aceeași oră, în mod consecvent cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Everolimus Krka comprimate trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pneumonită neinfecțioasă

Pneumonita neinfecțioasă este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus. S-a raportat frecvent pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boală pulmonară interstițială) la pacienții cărora li s-a administrat Everolimus Krka (vezi pct. 4.8). Unele cazuri au fost severe și, în rare ocazii, s-a observat un rezultat letal. Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum ar fi hipoxie, revărsat pleural, tuse sau dispnee, și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice și alte cauze nemedicinale prin investigații adecvate. Infecțiile oportuniste, cum este pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), trebuie excluse în cadrul diagnosticului diferențial al pneumonitei neinfecțioase (vezi „Infecții” mai jos). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome respiratorii noi sau agravante.

Pacienții care dezvoltă modificări radiologice ce sugerează pneumonită neinfecțioasă și prezintă puține simptome sau deloc pot continua tratamentul cu Everolimus Krka fără ajustarea dozei. Dacă simptomele sunt moderate (gradul 2) sau severe (gradul 3), poate fi indicată utilizarea de corticosteroizi până la rezolvarea simptomelor clinice.

La pacienții care necesită administrarea de corticosteroizi pentru tratarea pneumonitei neinfecțioase, pot fi avute în vedere măsuri profilactice pentru pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC).

## Infecții

Everolimus are proprietăți imunosupresoare și poate predispute pacienții la infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (vezi pct. 4.8). Infecții localizate și sistemice, inclusiv pneumonie, alte infecții bacteriene, infecții micotice invazive, cum ar fi aspergiloza, candidoza, sau pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC) și infecții virale, inclusiv reactivarea virusului hepatitei B, au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat everolimus. Unele din aceste infecții au fost severe (de exemplu, conducând la sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și, ocazional, letale.

Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de riscul crescut de infecții la administrarea Everolimus Krka. Infecțiile preexistente trebuie să fie tratate în mod corespunzător și să dispară complet înainte de inițierea tratamentului cu Everolimus Krka. În timpul administrării Everolimus Krka, fiți atenți la simptomele și semnele de infecție; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, instituiți prompt tratamentul corespunzător și aveți în vedere întreruperea sau încetarea tratamentului cu Everolimus Krka.

Dacă se stabilește un diagnostic de infecție micotică sistemică invazivă, tratamentul cu Everolimus Krka trebuie întrerupt imediat și definitiv, iar pacientul trebuie tratat prin terapie antifungică adecvată.

Au fost raportate cazuri de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), unele cu rezultat letal, la pacienții cărora li s-a administrat everolimus. PPJ/PPC poate fi asociată cu administrarea concomitentă de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare. Trebuie avute în vedere măsuri de profilaxie pentru PPJ/PPC când este necesară administrarea concomitentă de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare.

## Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate manifestate prin simptome incluzând, dar nelimitându-se la anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem (de exemplu, tumefacția căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără afectare respiratorie), au fost observate la administrarea de everolimus (vezi pct. 4.3).

## Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, umflarea căilor aeriene sau limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

## Stomatită

Stomatita, inclusiv ulcerări ale mucoasei bucale și mucozită bucală, este cel mai frecvent raportată reacție adversă la pacienții tratați cu everolimus (vezi pct. 4.8). Stomatita apare, în principal, în primele 8 săptămâni de tratament. Un studiu cu braț unic de tratament, efectuat la alte pacienți cu cancer mamar, la post-menopauză, tratate cu everolimus în asociere cu exemestan (alt medicament), a sugerat faptul că o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură, în primele 8 săptămâni de tratament, poate scădea incidența și severitatea stomatitei (vezi pct. 5.1). Prin urmare, tratamentul stomatitei poate include utilizarea profilactică și/sau terapeutică de tratamente topice, cum este o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură. Totuși, trebuie să se evite produsele care conțin alcool, peroxid de oxigen, iod și derivate din cimbru, deoarece acestea pot exacerba afecțiunea.

Se recomandă monitorizarea și tratarea infecțiilor fungice, mai ales la pacienții care sunt tratați cu medicații pe bază de steroizi. Nu trebuie să se utilizeze agenți antifungici decât dacă s-a diagnosticat o infecție micotică (vezi pct. 4.5).

## Episoade de insuficiență renală

Au fost observate cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal, la pacienți tratați cu everolimus (vezi pct. 4.8). Funcția renală trebuie monitorizată în special când pacienții prezintă factori suplimentari de risc care pot afecta și mai mult funcția renală.

## Analize de laborator și monitorizare

### *Funcție renală*

S-au raportat concentrații crescute ale creatininei serice, de obicei în forme ușoare, și proteinurie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv măsurarea concentrației de azot ureic sanguin (AUS), proteinelor din urină sau a creatininei serice înainte de inițierea tratamentului cu Everolimus Krka și periodic după aceea.

### *Glicemie*

A fost raportată hiperglicemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorii glicemiei în condiții de repaus alimentar înainte de inițierea tratamentului cu Everolimus Krka și periodic după aceea. Se recomandă o monitorizare mai frecventă atunci când Everolimus Krka este administrat concomitent cu alte medicamente care pot induce hiperglicemie. Când este posibil, trebuie obținut un control glicemic optim înainte de începerea tratării unui pacient cu Everolimus Krka.

### *Lipide plasmatic*

S-a raportat dislipidemie (inclusiv hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor colesterolului și trigliceridelor înainte de începerea tratamentului cu Everolimus Krka și, ulterior, periodic, împreună cu administrarea de tratament medical adecvat.

### *Parametri hematologici*

S-au raportat valori scăzute ale hemoglobinei, limfocitelor, neutrofilelor și trombocitelor (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea hemogramei complete înainte de inițierea tratamentului cu Everolimus Krka și periodic după aceea.

## Tumori carcinoide funcționale

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, efectuat la pacienți cu tumori carcinoide funcționale, everolimus administrat împreună cu octreotidă cu eliberare prelungită a fost comparat cu placebo administrat împreună cu octreotidă cu eliberare prelungită. Studiul nu a îndeplinit criteriul principal de eficacitate (supraviețuire fără progresia bolii [SPB]), iar analiza intermediară privind supraviețuirea totală (ST) a favorizat din punct de vedere numeric brațul cărui a s-a administrat placebo împreună cu octreotidă cu eliberare prelungită. Prin urmare, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea everolimusului la pacienții cu tumori carcinoide funcționale.

## Factori de prognostic în tumorile neuroendocrine de origine gastro-intestinală sau pulmonară

La pacienții cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, de origine gastro-intestinală sau pulmonară, și factori inițiali favorabili de prognostic, de exemplu, ileon ca origine primară a tumorii și valori normale ale chromogranin A sau fără implicare osoasă, trebuie efectuată o evaluare a beneficiilor și riscurilor înainte de începerea tratamentului cu Everolimus Krka. Au fost raportate dovezi limitate ale beneficiului SFP în subgrupul de pacienți cu ileon ca origine a tumorii primare (vezi pct. 5.1).

## Interacțiuni

Trebuie să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gpP). În cazul în care nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori *moderați* ai CYP3A4 și/sau ai gpP, starea

clinică a pacientului trebuie monitorizată îndeaproape. Pot fi luate în considerare ajustări ale dozei de Everolimus Krka pe baza ASC anticipate (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori *puternici* ai CYP3A4/gpP conduce la concentrații plasmatice foarte crescute ale everolimusului (vezi pct. 4.5). În prezent, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozarea în această situație. Așadar, nu se recomandă tratamentul concomitent cu Everolimus Krka și inhibitori *puternici*.

Se recomandă precauție atunci când Everolimus Krka este utilizat în combinație cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic, din cauza posibilelor interacțiuni dintre medicamente. În cazul în care Everolimus Krka este utilizat concomitent cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu, pimozid, terfenadină, astemizol, cisapridă, chinidină sau derivați alcaloizi de secară cornută), pacientul trebuie monitorizat pentru identificarea reacțiilor adverse prezentate în informațiile despre substanța ce se administrează oral și reprezintă substrat al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

### Insuficiență hepatică

Expunerea la everolimus a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Everolimus Krka este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) numai dacă beneficiul posibil depășește riscul (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța sau eficacitatea clinică pentru a susține recomandările de ajustare a dozei pentru tratarea reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Vaccinări

Utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Everolimus Krka (vezi pct. 4.5).

### Complicații legate de vindecarea rănilor

Afectarea vindecării rănilor este un efect al clasei de derivați ai rapamicinei, inclusiv everolimus. Așadar, trebuie avută grijă la utilizarea Everolimus Krka anterior intervențiilor chirurgicale.

### Complicațiile radioterapiei

Reacții grave și severe asociate radioterapiei (cum sunt esofagită asociată radioterapiei, pneumonită asociată radioterapiei și leziuni cutanate asociate radioterapiei), inclusiv cazuri letale, au fost raportate atunci când everolimus a fost utilizat în timpul sau la scurt timp după radioterapie. Prin urmare, trebuie să se procedeze cu precauție în ceea ce privește potențarea toxicității radioterapiei la pacienții care utilizează everolimus în strânsă relație temporală cu radioterapia.

În plus, sindromul recidivei reacțiilor adverse post-radioterapie (RRS - radiation recall syndrome) a fost raportat la administrarea everolimus la pacienții care au primit radioterapie în trecut. În cazul apariției sindromului recidivei reacțiilor adverse post-radioterapie, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului cu everolimus.

### Atenționări referitoare la excipient

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și, de asemenea, un substrat și inhibitor moderat al gpP. Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a everolimus pot fi influențate de produse care afectează CYP3A4 și/sau gpP. *In vitro*, everolimus este un inhibitor competitiv al CYP3A4 și un inhibitor mixt al CYP2D6.

Interacțiunile cunoscute și teoretice cu inhibitori și inductori selectați ai CYP3A4 și gpP sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos.

#### Inhibitori ai CYP3A4 și gpP care cresc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau gpP pot crește concentrațiile de everolimus din sânge prin reducerea metabolizării sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

#### Inductori ai CYP3A4 și gpP care reduc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inductori ai CYP3A4 sau gpP pot reduce concentrațiile de everolimus din sânge, crescând metabolizarea sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

**Tabelul 2. Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus**

Substanță activă după interacțiune	Interacțiune – Modificarea ASC/C <sub>max</sub> everolimus Medie geometrică (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<b>Inhibitori puternici ai CYP3A4/gpP</b>		
<b>Ketoconazol</b>	ASC ↑ de 15,3 ori (interval 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑ de 4,1 ori (interval 2,6-7,0)	Nu este recomandat tratamentul concomitent cu Everolimus Krka și inhibitori puternici.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Nu există studii. Se anticipează o creștere mare a concentrației de everolimus.	
<b>Telitromicină, claritromicină</b>		
<b>Nefazodonă</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Inhibitori moderați ai CYP3A4/gpP</b>		
<b>Eritromicină</b>	ASC ↑ de 4,4 ori (interval 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑ de 2,0 ori (interval 0,9-3,5)	Se recomandă precauție când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 sau inhibitori ai gpP. Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau al gpP, poate fi avută în vedere reducerea dozei la 5 mg zilnic sau 2,5 mg zilnic. Totuși, nu există date clinice privind această ajustare a dozei. Din cauza variabilității interindividuale, este posibil ca ajustările recomandate ale dozei să nu fie optime pentru toți subiecții, ca urmare, se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 4.4).. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul
<b>Verapamil</b>	ASC ↑ de 3,5 ori (interval 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑ de 2,3 ori (interval 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporină orală</b>	ASC ↑ de 2,7 ori (interval 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑ de 1,8 ori (interval 1,3-2,6)	
<b>Canabidiol (inhibitor gpP)</b>	ASC ↑ de 2,5 ori C <sub>max</sub> ↑ de 2,5 ori	
<b>Fluconazol</b> <b>Diltiazem</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere	



Substanță activă după interacțiune	Interacțiune – Modificarea ASC/C <sub>max</sub> everolimus Medie geometrică (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<b>Dronedaronă</b>	crescută.	moderat, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 2 până la 3 zile (timpul mediu de eliminare pentru inhibitorii moderați cel mai frecvent folosiți) înainte ca doza de Everolimus Krka să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente.
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
<b>Suc de grepfrut sau alte alimente care afectează CYP3A4/gpP</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută (efectul înregistrează o variație mare).	Trebuie evitate asocierile.
<b>Inductori puternici și moderați ai CYP3A4</b>		
<b>Rifampicină</b>	ASC ↓63% (interval 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (interval 10-70%)	Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4. Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Everolimus Krka de la 10 mg pe zi până la 20 mg pe zi, în trepte de câte 5 mg sau mai puțin, în zilele 4 și 8 de la începerea administrării inductorului. Se anticipează că această doză de Everolimus Krka va modifica valoarea ASC până la intervalul observat fără inductori. Totuși, nu există date clinice privind această modificare a dozei. Dacă se întrerupe tratamentul cu inductorul puternic, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 3 până la 5 zile (perioada de timp rezonabilă pentru deinducerea semnificativă a enzimelor), înainte ca doza de Everolimus Krka să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente.
<b>Dexametazonă</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
<b>Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
<b>Efavirenz, nevirapină</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
<b>Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere semnificativă a expunerii.	Preparatele care conțin sunătoare nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu everolimus.

#### Agenti a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de everolimus

Pe baza rezultatelor studiilor *in vitro*, concentrațiile sistemice obținute după administrarea orală zilnică a unor doze de 10 mg fac improbabilă inhibarea gpP, CYP3A4 și CYP2D6. Totuși, inhibarea CYP3A4 și gpP în intestine nu poate fi exclusă. Un studiu cu privire la interacțiunile dintre medicamente, efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că administrarea concomitentă a unei doze orale de midazolam, un substrat sensibil al CYP3A, cu everolimus a determinat o creștere cu 25% a C<sub>max</sub> și cu 30% a ASC<sub>(0-inf)</sub> a midazolamului. Este probabil ca efectul să se datoreze inhibării CYP3A4 intestinale de către everolimus. Așadar, everolimus poate afecta biodisponibilitatea substanțelor administrate oral concomitent, ce reprezintă substraturi ale CYP3A4. Cu toate acestea, nu se

anticipează un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la medicamente cu administrare sistemică ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a everolimusului și octreotidei cu eliberare prelungită a crescut  $C_{\min}$  a octreotidei cu o medie geometrică (everolimus/placebo) de 1,47. Nu a putut fi stabilit un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra eficacității răspunsului la everolimus la pacienții cu tumori neuroendocrine avansate.

Administrarea concomitentă de everolimus și exemestan a crescut  $C_{\min}$  și  $C_{2h}$  ale exemestanului cu 45% și 64%. Cu toate acestea, valorile concentrațiilor plasmatice corespunzătoare de estradiol la starea de echilibru (4 săptămâni) nu au fost diferite între cele două brațe de tratament. Nu a fost observată nicio creștere a apariției reacțiilor adverse asociate exemestanului la pacientele cu cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți cărora li s-a administrat combinația. Este improbabil ca valorile crescute ale concentrațiilor plasmatice ale exemestanului să aibă un impact asupra eficacității sau siguranței.

#### Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

#### Vaccinări

Răspunsul imun la vaccinare poate fi afectat și, ca urmare, vaccinarea poate fi mai puțin eficace în timpul tratamentului cu Everolimus Krka. Utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Everolimus Krka (vezi pct. 4.4). Exemple de vaccinuri cu virusuri vii sunt: vaccin gripal intranasal, vaccinuri rujeolic, urlian, rubeolic, vaccin poliomieltic oral, vaccin BCG (Bacilul Calmette-Guérin), vaccin împotriva febrei galbene, varicelei și febrei tifoide TY21a.

#### Radioterapie

La pacienții la care s-a administrat everolimus s-a raportat potențarea toxicității radioterapiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive cu eficacitate crescută (de exemplu o metodă contraceptivă orală, injectabilă sau hormonală sub formă de implant, fără conținut de estrogen, contraceptive pe bază de progesteron, histerectomie, ligaturarea trompelor uterine, abținerea completă, metode contraceptive de tip barieră, dispozitiv intrauterin [IUD] și/sau sterilizare la femei/bărbați) în timpul administrării everolimus și până la 8 săptămâni de la finalizarea tratamentului. Pacienților de sex masculin nu trebuie să li se interzică să încerce să procreeze.

#### Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea everolimus la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv embriotoxicitate și fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Everolimus nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă everolimus se elimină în laptele uman. Totuși, la șobolani everolimus și/sau metabolizii acestuia trec cu ușurință în lapte (vezi pct. 5.3). Ca urmare, femeile care utilizează everolimus nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

### Fertilitatea

Nu se cunoaște potențialul pe care îl are everolimus de a cauza infertilitate la pacienții de sex masculin și feminin; cu toate acestea, la pacienții de sex feminin au fost observate amenoree (amenoree secundară și alte tulburări menstruale) și asociată dezechilibrului hormonului de stimulare foliculară (FSH)/hormonului luteinizat (LH). Pe baza rezultatelor non-clinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă de tratamentul cu everolimus (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Everolimus Krka are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă oboseală în timpul tratamentului cu Everolimus Krka.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele centralizate a 2 879 pacienți tratați cu everolimus în cadrul a unsprezece studii clinice care au constat în cinci studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, de fază III, și șase studii deschise de fază I și II, referitoare la indicațiile aprobate.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență  $\geq 1/10$ ) provenite din datele centralizate privind siguranța au fost (în ordine descrescătoare): stomatită, erupții cutanate tranzitorii, fatigabilitate, diaree, infecții, greață, apetit alimentar scăzut, anemie, disgeuzie, pneumonită, edem periferic, hiperglicemie, astenie, prurit, scădere în greutate, hipercolesterolemie, epistaxis, tuse și cefalee.

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-4 (incidență  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) au fost stomatită, anemie, hiperglicemie, infecții, fatigabilitate, diaree, pneumonită, astenie, trombocitopenie, neutropenie, dispnee, proteinurie, limfopenie, hemoragie, hipofosfatemie, erupții cutanate tranzitorii, hipertensiune arterială, pneumonie, concentrații plasmatic crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), concentrații plasmatic crescute ale aspartataminotransferazei (AST) și diabet zaharat. Gradele sunt în conformitate cu CTCAE versiunea 3.0 și 4.03.

#### Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în cadrul analizei centralizate, avute în vedere pentru centralizarea datelor de siguranță. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de categoria de frecvență și pe clase de aparate, sisteme și organe MedDRA. Categoriile de frecvență sunt definite utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### **Tabelul 3. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Infecții <sup>a, *</sup>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	

Foarte frecvente	Anemie
Frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, limfopenie
Mai puțin frecvente	Pancitopenie
Rare	Aplazia celulelor roșii
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut, hiperglicemie, hipercolesterolemie
Frecvente	Hipertrigliceridemie, hipofosfatemie, diabet zaharat, hiperlipidemie, hipokaliemie, deshidratare, hipocalcemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Insomnie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Disgeuzie, cefalee
Mai puțin frecvente	Ageuzie
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	Edemul pleoapelor
Mai puțin frecvente	Conjunctivită
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă congestivă
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hemoragie <sup>b</sup> , hipertensiune arterială, limfedem <sup>g</sup>
Mai puțin frecvente	Hiperemie facială tranzitorie, tromboză venoasă profundă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	Pneumonită <sup>c</sup> , epistaxis, tuse
Frecvente	Dispnee
Mai puțin frecvente	Hemoptizie, embolism pulmonar
Rare	Sindrom de detresă respiratorie acută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Stomatită <sup>d</sup> , diaree, greață
Frecvente	Vărsături, xerostomie, durere abdominală, inflamație a mucoaselor, durere orală, dispepsie, disfagie
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	Concentrații plasmatic crescute ale aspartataminotransferazei, concentrații plasmatic crescute ale alaninaminotransferazei
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	Eruptions cutanate tranzitorii, prurit
Frecvente	Xerodermie, tulburări ale unghiilor, alopecie uşoară, acnee, eritem, onicoliză, sindrom mână-picior (eritrodiseestezie palmo-plantară), exfoliere cutanată, leziune cutanată
Rare	Angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Proteinurie*, concentrații plasmatic crescute de creatinină, insuficiență renală*
Mai puțin	Urinare diurnă crescută, insuficiență renală acută*

frecvente	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Frecvente	Menstruații neregulate <sup>e</sup>
Mai puțin frecvente	Amenoree <sup>e</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, astenie, edem periferic
Frecvente	Pirexie
Mai puțin frecvente	Durere toracică non-cardiacă, afectarea vindecării rănilor
<b>Investigații diagnostice</b>	
Foarte frecvente	Scădere în greutate
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
Cu frecvență necunoscută <sup>f</sup>	Sindromul recidivei reacțiilor adverse post-radioterapie, potențarea reacției la radiații
<p>* Vezi și subpunctul „Descrierea anumitor reacții adverse”</p> <p><sup>a</sup> Include toate reacțiile din cadrul clasei „infecții și infestări”, inclusiv (frecvente) pneumonie, infecție a căilor urinare; (mai puțin frecvente) bronșită, herpes zoster, sepsis, abces și cazuri izolate de infecții oportuniste [de exemplu, aspergiloză, candidoză, pneumonie cauzată de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PPJ, PPC) și hepatita B (vezi și pct. 4.4)] și (rare) miocardită virală</p> <p><sup>b</sup> Include diverse reacții adverse hemoragice, cu diverse localizări, care nu sunt enumerate individual</p> <p><sup>c</sup> Include (foarte frecvente) pneumonită, (frecvente) boală pulmonară interstițială, infiltrare pulmonară, și (rare) hemoragie pulmonară alveolară, toxicitate pulmonară și alveolită</p> <p><sup>d</sup> Include (foarte frecvente) stomatită, (frecvente) stomatită aftoasă, ulceratii bucale și ale limbii și (mai puțin frecvente) glosodinie, glosită</p> <p><sup>e</sup> Frecvența bazată pe datele centralizate provenind de la un număr de femei cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 ani</p> <p><sup>f</sup> Reacție adversă identificată după punerea pe piață</p> <p><sup>g</sup> Reacție adversă determinată pe baza raportărilor de după punerea pe piață. Frecvența a fost stabilită pe baza centralizării studiilor oncologice pentru siguranță.</p>	

#### Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri grave de reactivare a virusului hepatitei B, inclusiv cu rezultate letale. Reactivarea infecției este un eveniment anticipat în perioadele de imunosupresie.

În cadrul studiilor clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu episoade de insuficiență renală (inclusiv rezultat letal) și proteinurie. Se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice și al raportărilor spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de amenoree (amenoree secundară și alte tulburări menstruale).

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), unele cu rezultat letal (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață a fost raportat angioedem, cu sau fără utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA (vezi pct. 4.4).

#### Pacienți vârstnici

În cadrul bazei de date privind siguranța, 37% dintre pacienții tratați cu everolimus au avut vârste de 65 ani și peste. Numărul pacienților care au prezentat o reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului a fost mai mare la pacienții cu vârste de 65 ani și peste (20% comparativ cu 13%). Cele

mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea administrării medicamentului au fost pneumonită (inclusiv boală pulmonară interstițială), stomatită, fatigabilitate și dispnee.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate:

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată [la](#) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Experiența raportată privind supradozajul la om este foarte limitată. S-au administrat doze unice de până la 70 mg cu tolerabilitate acută acceptabilă. În toate cazurile de supradozaj trebuie inițiate măsuri generale de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01EG02.

#### Mecanism de acțiune

Everolimus este un inhibitor selectiv al mTOR (mammalian target of rapamycin - ținta rapamicinei la mamifere). mTOR este o serin-treonin kinază cheie, a cărei activitate este cunoscută ca fiind stimulată într-un număr de tipuri de cancer la om. Everolimus se leagă de proteina intracelulară FKBP-12, formând un complex care inhibă activitatea complexului mTOR-1 (mTORC1). Inhibarea căii semnalelor mTORC1 interacționează cu translația și sinteza proteinelor prin reducerea activității proteinkinazei S6 la nivelul ribozomilor (S6K1) și factorului de elongație eucariotă 4E de legare de proteine (4EBP-1) care reglează proteinele implicate în ciclul celular, angiogeneză și glicoliză. Se consideră că S6K1 fosforilează domeniul 1 al funcției de activare a receptorului de estrogen, care este responsabil de activarea receptorilor independenți de liganzi. Everolimus reduce nivelurile factorului de creștere endotelial vascular (FCEV) care potențează procesele angiogenice tumorale. Everolimus este un puternic inhibitor al creșterii și proliferării celulelor tumorale, celulelor endoteliate, fibroblaștilor și celulelor musculare netede ale vaselor de sânge și s-a dovedit că reduce glicoliza în tumorile solide *in vitro* și *in vivo*.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți*

BOLERO-2 (studiul CRAD001Y2301), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind combinația everolimus + exemestan comparativ cu placebo + exemestan, a fost efectuat la femei în postmenopauză, cu cancer mamar avansat, cu receptori pentru estrogen pozitivi, cu HER2/neu negativ, cu recurență sau progresie a bolii, după terapie anterioară cu letrozol sau anastrozol.

Randomizarea a fost stratificată după nivelul documentat de sensibilitate la terapia hormonală anterioară și după prezența metastazelor viscerale. Sensibilitatea la terapia hormonală anterioară a fost definită fie ca (1) beneficiu clinic documentat (răspuns complet [RC], răspuns parțial [RP], boală

stabilă  $\geq 24$  săptămâni) după minimum o terapie hormonală anterioară în cazul stadiului avansat, fie ca (2) minimum 24 luni de terapie hormonală adjuvantă anterioară recurenței bolii.

Criteriul final principal pentru studiu a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată prin RECIST (Criteriu de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide), pe baza evaluării investigatorului (radiologie locală). Analizele aferente SFP s-au bazat pe o analiză radiologică centrală independentă.

Criteriile finale secundare au inclus supraviețuirea totală (ST), rata obiectivă de răspuns, rata beneficiului clinic, siguranță, modificarea calității vieții (QoL) și timpul până la deteriorarea ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

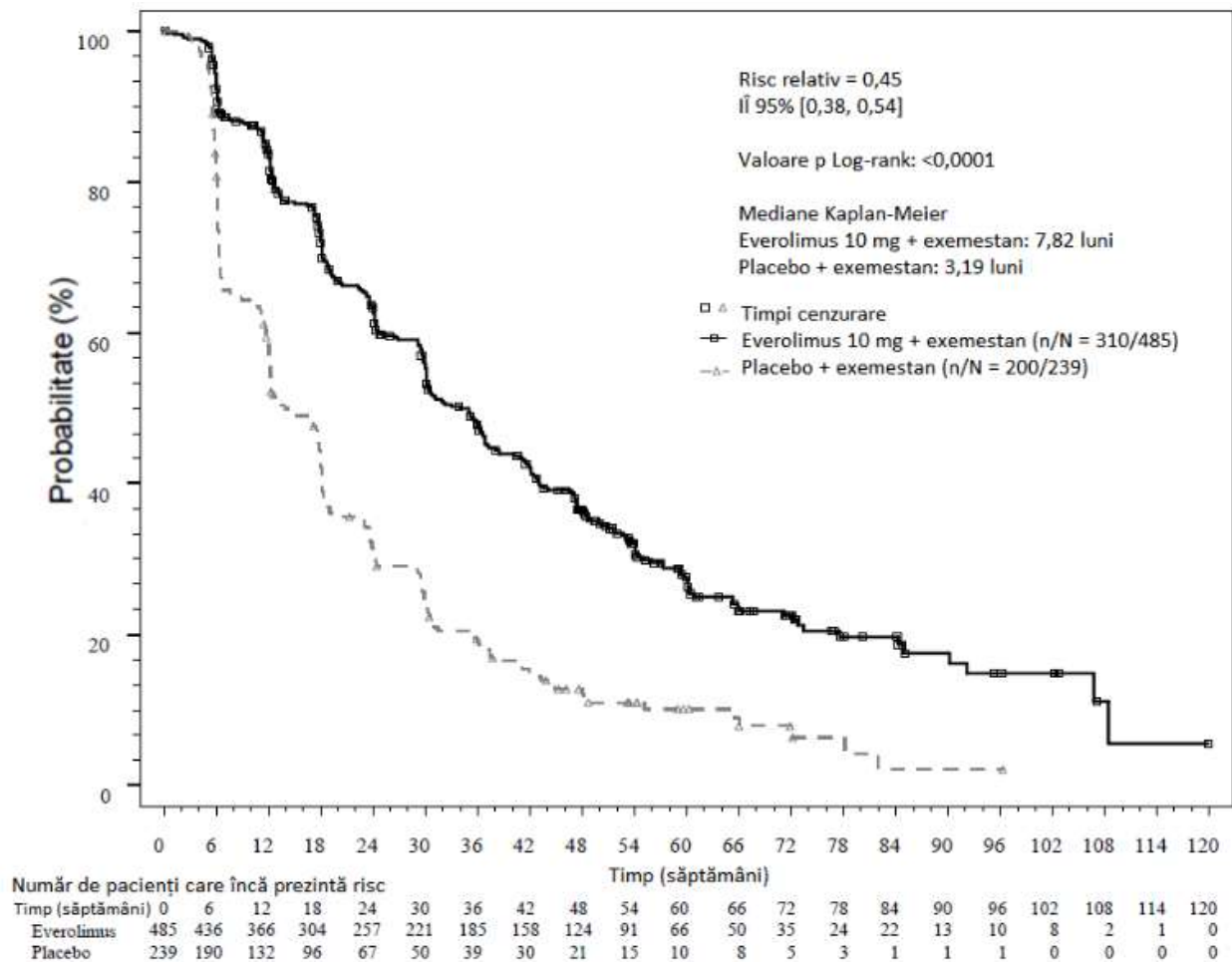
Un total de 724 pacienți a fost randomizat în raport de 2:1 pentru brațul de tratament everolimus (10 mg zilnic) + exemestan (25 mg zilnic) (n=485) sau pentru brațul de tratament placebo + exemestan (25 mg zilnic) (n=239). La data analizei SO finale, durata mediană de tratament cu everolimus a fost de 24,0 săptămâni (interval de 1,0-199,1 săptămâni). Durata mediană a tratamentului cu exemestan a fost mai mare în grupul în care s-a administrat everolimus + exemestan la 29,5 săptămâni (1,0-199,1) comparativ cu 14,1 săptămâni (1,0-156,0) în grupul în care s-a administrat placebo + exemestan.

Rezultatele privind eficacitatea pentru obiectivul final principal au fost obținute din analiza finală SFP (vezi Tabelul 4 și Figura 1). Pacienții din brațul de tratament placebo + exemestan nu au trecut la everolimus la data progresiei bolii.

**Tabelul 4. Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BOLERO-2**

Analiză	Everolimus <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Risc relativ	valoare p
<b>Supraviețuirea mediană fără progresia bolii (luni) (ÎI 95%)</b>				
Analiza radiologică a investigatorului	7,8 (6,9 la 8,5)	3,2 (2,8 la 4,1)	0,45 (0,38 la 0,54)	<0,0001
Analiza radiologică independentă	11,0 (9,7 la 15,0)	4,1 (2,9 la 5,6)	0,38 (0,31 la 0,48)	<0,0001
<b>Supraviețuirea totală mediană (luni) (ÎI 95%)</b>				
Supraviețuirea totală mediană	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Cel mai bun răspuns total (%) (ÎI 95%)</b>				
Rata obiectivă de răspuns <sup>b</sup>	12,6% (9,8 la 15,9)	1,7% (0,5 la 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Rata beneficiului clinic <sup>c</sup>	51,3% (46,8 la 55,9)	26,4% (20,9 la 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Plus exemestan <sup>b</sup> Rata obiectivă de răspuns = proporția de pacienți cu răspuns complet sau parțial <sup>c</sup> Rata beneficiului clinic = proporția de pacienți cu răspuns complet sau parțial sau boală stabilă $\geq 24$ săptămâni <sup>d</sup> Nu se aplică <sup>e</sup> valoarea p se obține din testul exact Cochran-Mantel-Haenszel, utilizându-se o versiune stratificată a testului de permutare Cochran-Armitage.				

**Figura 1 Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii din cadrul studiului BOLERO-2 (analiza radiologică a investigatorului)**



Efectul estimat al tratamentului în SFP a fost susținut de analiza SFP planificată în cadrul subgrupelor conform evaluării investigatorului. Pentru toate subgrupele analizate (vârsta, sensibilitatea la terapia hormonală anterioară, numărul de organe implicate, stadiul leziunilor numai de la nivelul oaselor la momentul inițial și prezența metastazelor viscerale și în cadrul grupelor și subgrupelor demografice majore și de prognostic), a fost observat un efect pozitiv la tratamentul cu everolimus + exemestan, cu un risc relativ estimat comparativ cu placebo + exemestan situate în intervalul 0,25 la 0,60.

În ambele brațe de tratament nu au fost observate diferențe privind intervalul de timp până la  $\geq 5\%$  deteriorare din scorurile domeniilor globale și funcționale ale QLQ-C30.

BOLERO-6 (Studiul CRAD001Y2201), un studiu deschis, randomizat, cu trei brațe de tratament, de fază 2, privind everolimus, în asociere cu exemestan comparativ cu everolimus administrat în monoterapie comparativ cu capecitabină, în tratarea femeilor la postmenopauză, cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, în stadiu avansat local, recidivant, sau cancer mamar în stadiu metastatic, după recidivă sau progresia bolii după administrarea anterioară de letrozol sau anastrozol.

Obiectivul principal al studiului a fost estimarea RR a SFP pentru everolimus + exemestan comparativ cu everolimus în monoterapie. Obiectivul secundar cheie a fost estimarea RR a SFP pentru everolimus + exemestan comparativ cu capecitabină.

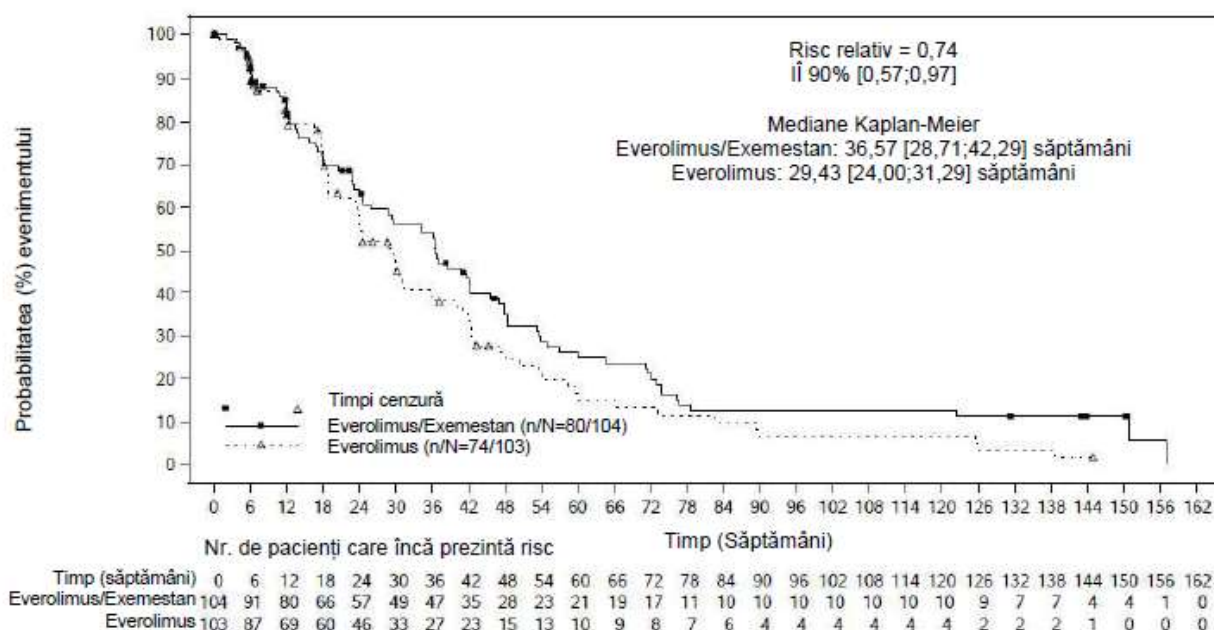
Alte obiective secundare au inclus evaluarea ST, ratei obiective de răspuns, ratei beneficiului clinic, siguranței, timpului până la deteriorarea performanței ECOG, timpului până la deteriorarea QoL și satisfacției în urma tratamentului (TSQM). Nu au fost planificate comparații statistice formale.



A fost randomizat un total de 309 pacienți în raport de 1:1:1 pentru a se administra asocierea everolimus (10 mg zilnic) + exemestan (25 mg zilnic) (n=104), everolimus în monoterapie (10 mg zilnic) (n=103) sau capecitabină (doză de 1250 mg/m<sup>2</sup> de două ori zilnic timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză, o schemă de 3 săptămâni) (n=102). La momentul centralizării datelor, durata mediană a tratamentului a fost de 27,5 săptămâni (interval 2,0-165,7) în brațul de tratament în care s-a administrat everolimus + exemestan, 20 săptămâni (1,3-145,0) în brațul de tratament în care s-a administrat everolimus și 26,7 săptămâni (1,4-177,1) în brațul de tratament în care s-a administrat capecitabină.

Rezultatul analizei finale privind SFP, cu 154 evenimente SFP observate, pe baza evaluării investigatorului local, a evidențiat un RR estimat de 0,74 (ÎI 90%: 0,57, 0,97) în favoarea brațului de tratament în care s-au administrat everolimus + exemestan relativ la brațul de tratament în care s-a administrat everolimus. SFP mediană a fost de 8,4 luni (ÎI 90%: 6,6, 9,7), respectiv 6,8 luni (ÎI 90%: 5,5, 7,2).

**Figura 2 Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii în cadrul BOLERO-6 (analiza radiologică efectuată de investigator)**



Pentru criteriul final secundar cheie, SFP, RR estimat a fost de 1,26 (ÎI 90%: 0,96, 1,66) în favoarea brațului în care s-a administrat capecitabină față de brațul de tratament în care s-au administrat everolimus + exemestan pe baza unui total de 148 evenimente SFP observate.

Rezultatele criteriului final secundar, ST, nu au corespuns criteriului final principal, SFP, cu o tendință observată în favoarea everolimus în brațul de tratament în monoterapie. RR estimat a fost de 1,27 (ÎI 90%: 0,95, 1,70) pentru comparația ST în brațul de tratament în care s-a administrat everolimus în monoterapie față de brațul în care s-a administrat everolimus+examestan. RR estimat pentru comparația ST în brațul în care s-a administrat asocierea everolimus + exemestan față de brațul în care s-a administrat capecitabină a fost de 1,33 (ÎI 0,99%: 1,79).

#### *Tumori neuroendocrine avansate, de origine pancreatică (pNET)*

RADIANT-3 (studiul CRAD001C2324), un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, privind everolimus plus tratament optim de susținere (TOS) comparativ cu placebo plus TOS la pacienți cu pNET avansate, a demonstrat un beneficiu clinic semnificativ din punct de vedere statistic

al everolimus față de placebo cu o prelungire de 2,4 ori a supraviețuirii mediane fără progresie a bolii (SFP) (11,04 luni comparativ cu 4,6 luni) (RR 0,35; ÎI 95%: 0,27, 0,45; p<0,0001) (vezi Tabelul 5 și Figura 3).

RADIANT-3 a implicat pacienți cu pNET avansate, bine și moderat diferențiate, a căror boală a progresat în intervalul a 12 luni anterioare. A fost permis tratamentul cu analogi ai somatostatinei ca parte a TOS.

Criteriul final principal al studiului a fost SFP evaluată pe baza RECIST (Criterii de evaluare a răspunsului la tumorile solide). În urma progresiei radiologice documentate, pacienții au putut abandona regimul “orb” cu permisiunea investigatorului. Pacienții randomizați pentru a li se administra placebo au putut primi everolimus în mod deschis.

Criteriile finale secundare au inclus siguranța, frecvența răspunsului obiectiv, durata răspunsului și supraviețuirea totală (ST).

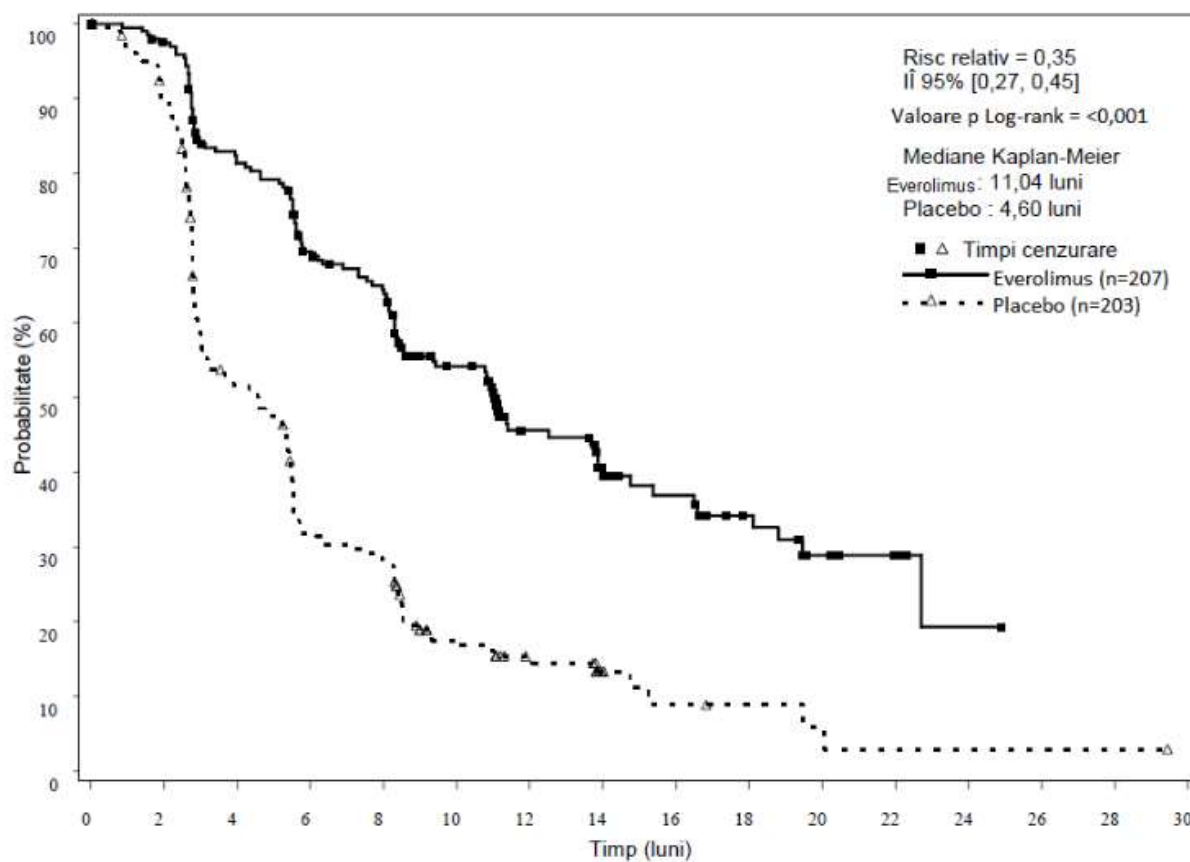
În total, 410 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie everolimus 10 mg/zi (n=207), fie placebo (n=203). Datele demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană 58 de ani, 55% bărbați, 78,5% caucazieni). Cincizeci și opt de procente dintre pacienți din ambele brațe de tratament au primit tratament sistemic anterior. Durata mediană a tratamentului din cadrul studiului orb a fost de 37,8 săptămâni (interval 1,1-129,9 săptămâni) pentru pacienții cărora li s-a administrat everolimus și 16,1 săptămâni (interval 0,4-147,0 săptămâni) pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

După progresia bolii sau după deschiderea studiului, 172 dintre cei 203 pacienți (84,7%) randomizați inițial pentru a li se administra placebo au schimbat tratamentul la everolimus administrat în regim deschis. Durata mediană a tratamentului deschis a fost de 47,7 săptămâni, la toți pacienții; 67,1 săptămâni la cei 53 pacienți randomizați pentru a li se administra everolimus care au schimbat tratamentul la everolimus administrat în regim deschis și 44,1 săptămâni la cei 172 pacienți randomizați pentru a li se administra placebo care au schimbat tratamentul la everolimus administrat în regim deschis.

**Tabelul 5. RADIANT-3 – Rezultate privind eficacitatea**

Populație	Everolimus n=207	Placebo n=203	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoare p
<b>Supraviețuire mediană fără progresia bolii (luni) (ÎI 95%)</b>				
Raportarea radiologică a investigatorului	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Raportare radiologică independentă	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
<b>Supraviețuire totală mediană (luni) (ÎI 95%)</b>				
Supraviețuire totală mediană	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Figura 3 RADIANT-3 – Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie a bolii (evaluarea radiologică a investigatorului)**



Nr. de pacienți care încă prezintă risc

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

#### *Tumori neuroendocrine avansate, de origine gastro-intestinală sau pulmonară*

RADIANT-4 (studiul CRAD001T2302), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind everolimus plus tratament optim de susținere (TOS) comparativ cu placebo plus TOS a fost efectuat la pacienți cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, bine diferențiate (gradul 1 sau 2), avansate, de origine gastro-intestinală sau pulmonară, fără antecedente de simptome active aferente sindromului carcinoid sau fără simptome active ale acestuia.

Criteriul final principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului la tumorile solide (RECIST), pe baza unei evaluări radiologice independente. Analiza SFP s-a bazat pe evaluarea locală de către investigator. Criteriile finale secundare au inclus supraviețuirea totală (ST), rata totală de răspuns, nivelul de control al bolii, siguranță, modificarea calității vieții (FACT-G) și timpul până la deteriorarea status-ului performanței conform Organizației Mondiale a Sănătății (SP OMS).

Un total de 302 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie everolimus (10 mg zilnic) (n=205), fie placebo (n=97). Datele demografice și caracteristicile bolii au fost, în general, echilibrate (vârsta mediană 63 ani [interval 22 până la 86], 76% caucazieni, antecedente de administrare a analogilor somatostatinei [ASS]). Durata mediană a tratamentului în regim orb a fost de 40,4 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat everolimus și 19,6 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. După analiza primară SFB, 6 pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo au trecut la administrarea everolimus în regim deschis.

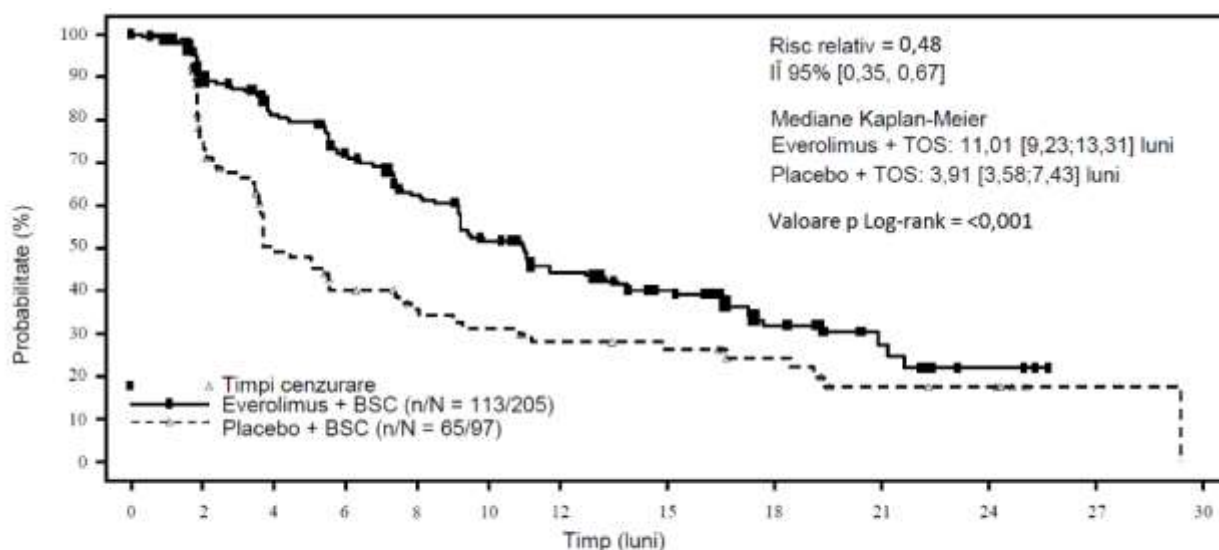
Rezultatele privind eficacitatea pentru criteriul final primar au fost obținute din analiza finală a SFB (evaluare radiologică efectuată de investigator) au fost obținute din analiza finală ST (vezi Tabelul 6)

**Tabelul 6. RADIANT-4 – Rezultate privind supraviețuirea fără progresia bolii**

Populație	Everolimus n=205	Placebo n=97	Risc relativ (ÎÎ 95%)	Valoare p <sup>a</sup>
<b>Supraviețuire mediană fără progresia bolii (luni) (ÎÎ 95%)</b>				
Interpretare radiologică independentă	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
Interpretarea radiologică a investigatorului	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001

<sup>a</sup> Valoare p unilaterală din testul log-rank stratificat

**Figura 4 RADIANT-4 – Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie a bolii (evaluarea radiologică independentă)**

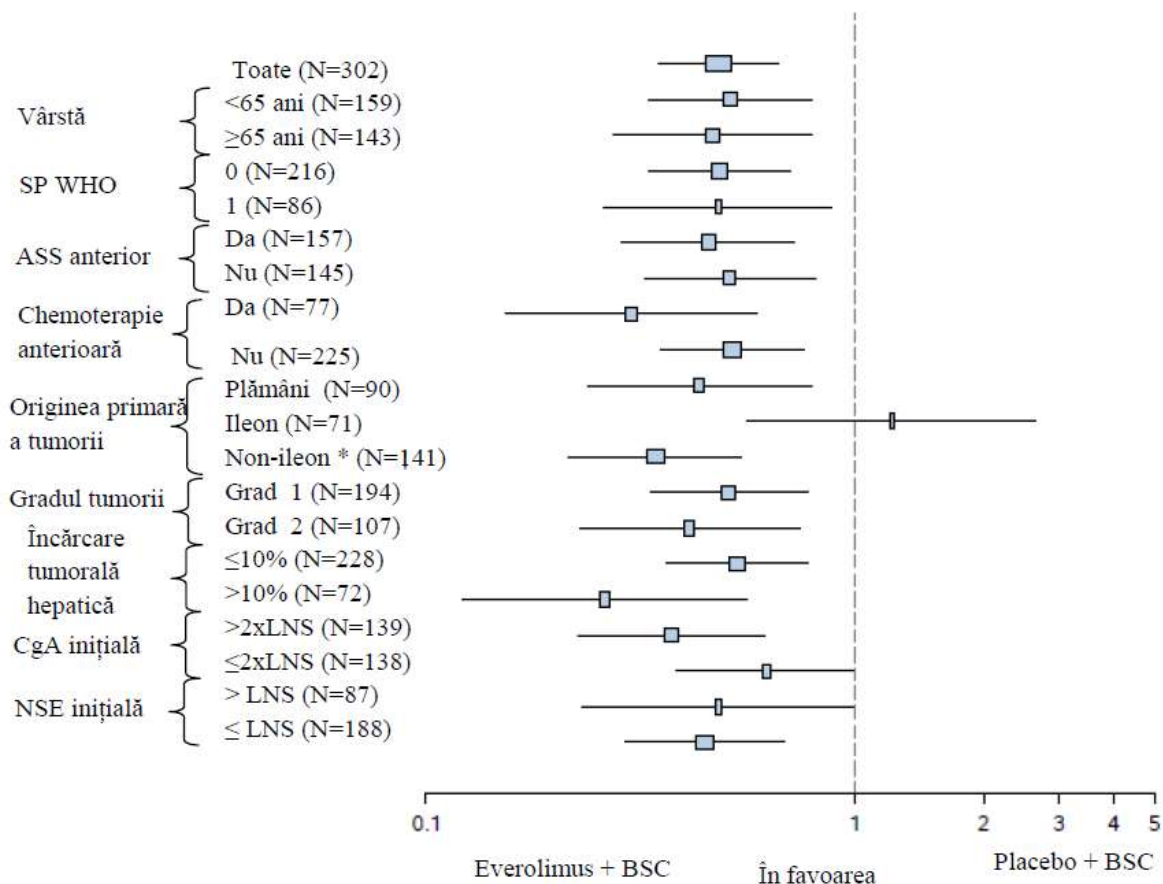


Nr. de pacienți care încă prezintă risc

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

În analizele asociate, a fost observat un efect benefic al tratamentului la toate subgrupele, cu excepția subgrupelor de pacienți cu ileonul ca origine primară a tumorii (Ileon: RR=1,22 [ÎÎ 95%: 0,56 la 2,65]; Non-ileon: RR=0,34 [ÎÎ 95%: 0,22 la 0,54]; Pulmonar: RR=0,43 [ÎÎ 95%: 0,24 la 0,79]) (vezi Figura 4).

**Figura 5 RADIANT-4 – Rezultate prin prisma supraviețuirii fără progresia bolii pe subgrupe prespecificate de pacienți (analiză radiologică independentă)**



\*Non-ileon: stomac, colon, rect, apendice, cecum, duoden, jejun, carcinom cu origine primară necunoscută și altă origine gastro-intestinală  
 LNS: Limita normală superioară  
 CgA: Chromogranin A  
 NSE: Enolază specific neuronală  
 Risc relativ (ÎÎ 95%) din modelul stratificat Cox.

Analiza finală privind supraviețuirea totală (ST) nu a evidențiat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între pacienții care au administrat everolimus sau placebo în timpul perioadei de tratament a studiului (RR=0,90 [ÎÎ 95%: 0,66 to 1,22]).

Nu a fost observată nicio diferență privind timpul până la deteriorarea definitivă a SP OMS (HR=1,02; [95% CI: 0,65, 1,61]) și timpul până la deteriorarea definitivă a calității vieții (scor total FACT-G (HR=0,74; [95% CI: 0,50, 1.10]) între cele două brațe ale studiului.

#### *Carcinom celular renal avansat*

RECORD-1 (studiul CRAD001C2240), un studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, de fază III, de comparare a everolimus 10 mg pe zi cu placebo, ambele în asociere cu cel mai bun tratament medical de susținere, a fost realizat la pacienți cu carcinom celular renal metastazat care înregistraseră progresia bolii la administrarea sau după administrarea tratamentului prealabil cu TKI-RFCEV (inhibitor de tirozin-kinază a receptorului factorului de creștere endotelial vascular) (sunitinib, sorafenib sau sunitinib plus sorafenib). A fost, de asemenea, permis tratamentul prealabil cu bevacizumab și interferon-α. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (grup de risc mic comparativ cu grup de risc intermediar comparativ cu grup de risc crescut) și de tratamentul antineoplazic prealabil (1 comparativ cu 2 tratamente TKI-RFCEV).

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie a bolii, documentată prin utilizarea RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide) și evaluată printr-o analiză centrală, independentă, oarbă. Criteriile final secundare de evaluare au inclus siguranța, rata de răspuns tumoral obiectiv, supraviețuirea totală, simptomele asociate bolii și calitatea vieții. În urma progresiei radiologice documentate, tratamentele pacienților au putut fi făcute cunoscute de investigator: pacienții randomizați să li se administreze placebo au putut fi astfel tratați cu everolimus 10 mg pe zi administrat ca medicație cunoscută. Comisia Independentă de Monitorizare a Datelor (Independent Data Monitoring Committee) a recomandat terminarea acestui studiu în momentul celei de-a doua analize interimare întrucât criteriul final principal de evaluare fusese atins.

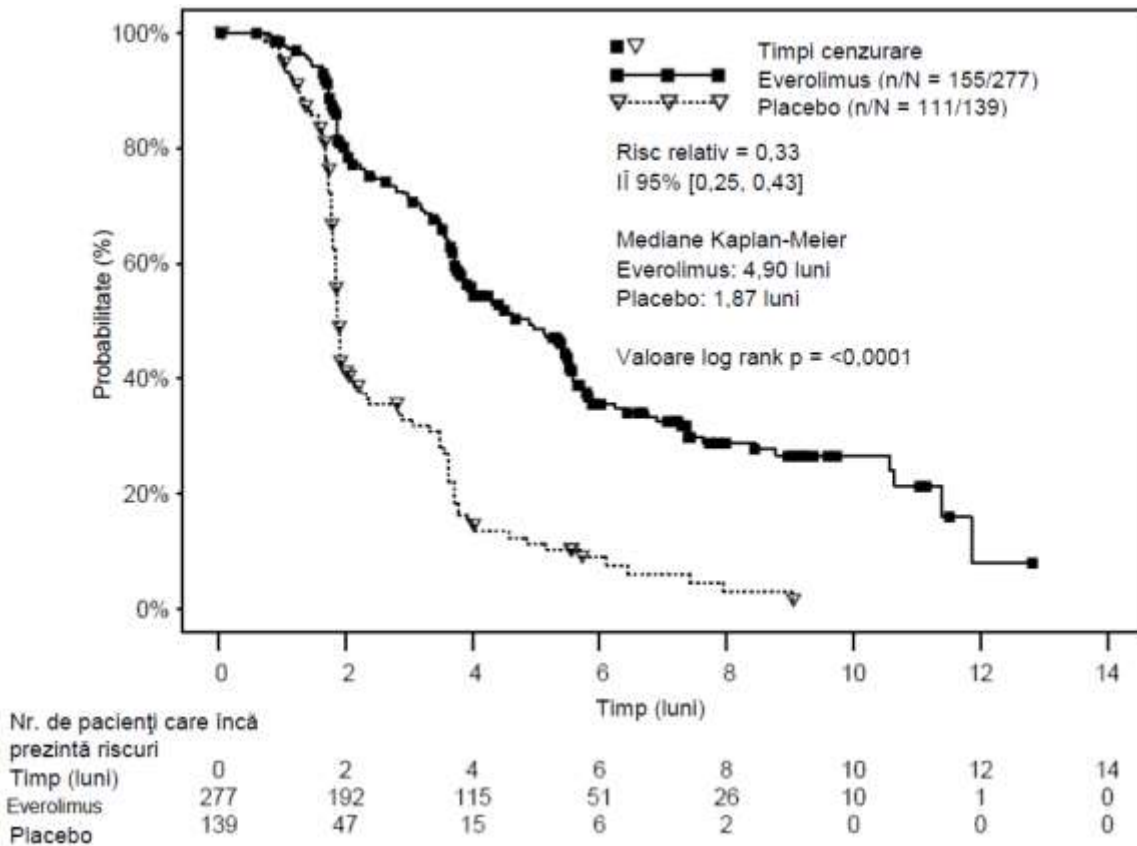
În total, 416 pacienți au fost randomizați într-o proporție de 2:1 pentru tratamentul cu everolimus (n=277) sau placebo (n=139). Datele demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană comasată [61 ani; interval 27-85], 78% bărbați, 88% rasă caucaziană, număr de tratamente TKI-RFCEV prealabile [1-74%, 2-26%]). Durata mediană a tratamentului din cadrul studiului orb a fost de 141 de zile (interval 19-451 zile) pentru pacienții cărora li s-a administrat everolimus și 60 de zile (interval 21-295 de zile) pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Everolimus s-a dovedit superior față de placebo în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, supraviețuirea fără progresie a bolii, cu o reducere statistic semnificativă de 67% a riscului de progresie sau deces (vezi Tabelul 7 și Figura 5).

**Tabelul 7. RECORD-1 – Rezultate privind supraviețuirea fără progresie a bolii**

Populație	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Risc relativ (interval de încredere 95%)	Valoarea p
		<b>Supraviețuire mediană fără progresie a bolii (luni) (interval de încredere 95%)</b>			
<b>Analiză primară</b>					
Toți (analiză centrală, independentă, oarbă)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Analize de susținere/sensibilitate</b>					
Toți (analiză locală realizată de investigator)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>Scor de prognostic MSKCC (analiză centrală, independentă, oarbă)</i>					
Risc mic	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Risc intermediar	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Risc crescut	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Test log-rank stratificat					

**Figura 6 RECORD-1 – Curbe Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie a bolii (evaluare centrală independentă)**



Ratele SFP după șase luni erau de 36% pentru tratamentul cu everolimus comparativ cu 9% pentru placebo.

Au fost observate răspunsuri tumorale obiective confirmate la 5 pacienți (2%) cărora li s-a administrat everolimus și nu s-a observat nici un astfel de răspuns la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Ca urmare, avantajul supraviețuirii fără progresie a bolii reflectă deci în primul rând populația cu stabilizare a bolii (corespunzând unui procent de 67% din grupul de tratament cu everolimus).

Nu s-a observat nici o diferență statistic semnificativă asociată tratamentului în supraviețuirea totală (rata riscului relativ 0,87; interval de încredere: 0,65-1,17; p=0,177). Trecerea la administrarea everolimus ca medicație cunoscută în urma progresiei bolii pentru pacienții repartizați grupului cu placebo a împiedicat detectarea oricărei diferențe asociate tratamentului în supraviețuirea totală.

### Alte studii

Stomatita este reacția adversă cel mai frecvent raportată la pacienții tratați cu everolimus (vezi pct. 4.4 și 4.8). Într-un studiu cu braț unic de tratament, după punerea pe piață, la femei, *la post-menopauză* cu cancer mamar în stadiu avansat (la pacienți cu alte tipuri de cancer) (N=92), a fost administrat tratament topic cu o soluție orală, fără alcool, cu dexametazonă 0,5 mg/5 ml, ca apă de gură (de 4 ori pe zi, zilnic, în primele 8 săptămâni de tratament), la pacienți la momentul începerii tratamentului cu everolimus (10 mg/zi) plus (alt medicament) exemestan (25 mg/zi) pentru a reduce incidența și severitatea stomatitei. Incidența stomatitei de grad  $\geq 2$  la 8 săptămâni a fost de 2,4% (n=2/85 paciente evaluabile), adică inferioară incidenței înregistrată anterior. Incidența stomatitei de grad 1 a fost 18,8% (n=16/85) și nu au fost raportate cazuri de stomatită de grad 3 sau 4. Profilul general de siguranță din acest studiu a corespuns celui stabilit pentru everolimus în context oncologic și al complexului sclerozei tuberoase (TSC), cu excepția unei frecvențe ușor ridicate a candidozei orale, care a fost raportată la 2,2% (n=2/92) dintre pacienți.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință ce conține everolimus la toate subgrupele de copii și adolescenți în tumorile neuroendocrine de origine pancreatică, tumorile neuroendocrine toracice și în carcinomul celular renal (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, concentrațiile maxime ale everolimus ( $C_{max}$ ) sunt atinse într-un interval de timp median de 1 oră de la administrarea zilnică de 5 și 10 mg everolimus în condiții à jeun sau cu o ușoară gustare fără grăsimi.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg. Everolimus este un substrat și un inhibitor moderat al gpP.

### *Efectul alimentelor*

La subiecții sănătoși, mesele bogate în grăsimi au redus expunerea sistemică la everolimus 10 mg (măsurată prin intermediul ASC) cu 22% și concentrația plasmatică maximă  $C_{max}$  cu 54%. Mesele sărace în grăsimi au redus ASC cu 32% și  $C_{max}$  cu 42%. Alimentele nu au însă nici un efect vizibil asupra profilului concentrație-timp după etapa de absorbție.

### Distribuție

Raportul sânge/plasmă al everolimus, care este dependent de concentrație în intervalul 5-5000 ng/ml, este de 17% până la 73%. Aproximativ 20% din concentrația de everolimus din întreg organismul se regăsește în compartimentul plasmatic la pacienții cu cancer cărora li se administrează everolimus 10 mg pe zi. Proporția de legare de proteinele plasmatică este de aproximativ 74% atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat,  $V_d$  a fost de 191 l pentru compartimentul central aparent și de 517 l pentru compartimentul periferic aparent.

### Metabolizare

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și gpP. În urma administrării orale, everolimus este principala componentă circulantă din sângele uman. S-au detectat șase metaboliți principali ai everolimus în sângele uman, incluzând trei metaboliți monohidroxilați, două produse de hidroliză cu ciclul deschis și un conjugat de fosfatidilcolină al everolimus. Acești metaboliți au fost, de asemenea, identificați la speciile de animale utilizate în studiile de toxicitate și au prezentat o activitate de aproximativ 100 ori mai redusă decât everolimus. Prin urmare, se consideră că everolimus contribuie la cea mai mare parte a activității farmacologice totale.

### Eliminare

Raportul clearance-ului oral (Cl/F) mediu al everolimus după o doză zilnică de 10 mg la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat a fost de 24,5 l/h. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al everolimus este de aproximativ 30 ore.

Nu au fost întreprinse studii specifice privind excreția la pacienți cu cancer; totuși, sunt disponibile date din studii efectuate la pacienți cu transplant. În urma administrării unei doze unice de everolimus radiomarcant în asociere cu ciclosporină, 80% din radioactivitate a fost recuperată din fecale, în timp ce 5% s-a excretat în urină. Substanța părinte nu a fost detectată în urină sau fecale.

### Farmacocinetica la starea de echilibru



În urma administrării de everolimus la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat,  $ASC_{0-\tau}$  la starea de echilibru a fost proporțională cu doza în intervalul dozei zilnice de 5-10 mg. Starea de echilibru a fost atinsă în mai puțin de 2 săptămâni.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg.  $t_{max}$  este atins la 1-2 ore după administrarea dozei. A existat o corelație semnificativă între  $ASC_{0-\tau}$  și concentrația minimă înainte de administrarea dozei următoare, la starea de echilibru.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica everolimus au fost evaluate în cadrul a două studii în care s-a administrat o doză orală unică de everolimus comprimate la 8 și 34 de subiecți cu funcție hepatică modificată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală.

În primul studiu,  $ASC$  medie a everolimus la 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a fost de două ori mai mare decât cea a 8 pacienți cu funcție hepatică normală.

În al doilea studiu efectuat la 34 pacienți cu funcție hepatică afectată diferit comparativ cu subiecții normali, a avut loc o creștere de 1,6 ori, 3,3 ori și 3,6 ori a expunerii (și anume  $ASC_{0-inf}$ ) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B), respectiv severă (Child-Pugh C).

Simulările privind farmacocinetica dozelor multiple susțin recomandările privind dozarea la subiecții cu insuficiență hepatică în funcție de status-ul Child-Pugh.

Pe baza rezultatelor din cadrul celor două studii, ajustarea dozei se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Într-o analiză de farmacocinetică populațională la 170 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, nu s-a detectat nici o influență semnificativă a clearance-ului creatininei (25-178 ml/minut) asupra raportului  $Cl/F$  al everolimus. Insuficiența renală post-transplant (interval al clearance-ului creatininei de 11-107 ml/minut) nu a afectat farmacocinetica everolimus la pacienții cu transplant.

#### *Pacienți vârstnici*

În cadrul unei evaluări farmacocinetice populaționale la pacienți cu cancer, nu s-a detectat nici o influență semnificativă a vârstei (27-85 ani) asupra clearance-ului oral al everolimus.

#### *Etnie*

Clearance-ul oral ( $Cl/F$ ) este similar la pacienți cu cancer niponi și caucazieni cu funcții hepatice similare. Pe baza analizei farmacocineticii populaționale,  $Cl/F$  este, în medie, cu 20% mai mare la pacienți de culoare cu transplant.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul preclinic de siguranță al everolimus a fost evaluat la șoarece, șobolan, porc pitic, maimuță și iepure. Principalele organe țintă au fost aparatele reproducătoare la masculi și femele (degenerare tubulară testiculară, conținut spermatic redus în epididim și atrofie uterină) la mai multe specii; plămâni (număr crescut de macrofage alveolare) la șobolan și șoarece; pancreas (degranularea și apariția de vacuole în celulele exocrine la maimuță, respectiv porc pitic și degenerarea celulelor producătoare de insulină la maimuță) și ochii (opacități ale liniei de sutură lenticulare anterioare) doar la șobolan. Au fost observate modificări renale minore la șobolan (exacerbarea lipofuscinei asociate vârstei în epiteliul tubular, valori crescute ale hidronefrozei) și șoarece (exacerbarea leziunilor de fond). Nu au existat indicații de toxicitate renală la maimuță sau porc pitic.

Everolimus a părut să exacerbeze spontan bolile de fond (miocardită cronică la șobolan, infecție cu virusul Coxsackie (al anginei herpetice) a plasmei și inimii la maimuță, infestare coccidiană a tractului gastro-intestinal la porc pitic, leziuni cutanate la șoarece și maimuță). Aceste rezultate au fost, în general, observate la niveluri de expunere sistemică în intervalul de expunere terapeutică sau superioare, cu excepția rezultatelor la șobolan, care s-au produs la niveluri inferioare expunerii terapeutice din cauza unei distribuții tisulare mari.

În cadrul unui studiu de evaluare a fertilității masculilor la șobolan, morfologia testiculară a fost afectată la doze de 0,5 mg/kg și superioare, iar motilitatea spermatică, numărul spermatozoizilor și concentrațiile plasmatice de testosteron au fost diminuate la doze de 5 mg/kg care au cauzat o reducere a fertilității masculilor. Au existat dovezi de reversibilitate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, fertilitatea la femele nu a fost afectată. Cu toate acestea, dozele orale de everolimus la femelele de șobolan la  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximativ 4% din ASC<sub>0-24h</sub> la pacienții cărora li se administrează doza zilnică de 10 mg) au dus la creșteri ale ratelor de pierdere pre-implantare.

Everolimus a traversat placentă și s-a dovedit toxic pentru fetus. La șobolan, everolimus a cauzat toxicitate embrionară/fetală la o expunere sistemică sub nivelul terapeutic. Aceasta s-a manifestat sub formă de mortalitate și greutate fetală redusă. Incidența variațiilor și malformațiilor scheletice (de exemplu, despicătură a sternului) a fost crescută la doze de 0,3 și 0,9 mg/kg. La iepure, embriotoxicitatea a fost evidentă printr-o creștere a resorbțiilor tardive.

Studiile de genotoxicitate care au vizat criteriile de genotoxicitate relevante nu au arătat semne de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea everolimus timp de până la 2 ani nu a indicat nici un potențial oncogen la șoarece și șobolan până la dozele maxime, respectiv de 3,9 și 0,2 ori expunerea clinică estimată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Butilhidroxitoluen (E 321)  
Hipromeloză (E 464)  
Lactoză  
Lactoză monohidrat  
Crospovidonă (E 1202)  
Stearat de magneziu (E 470b)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al

Everolimus Krka 2,5 mg este disponibil în cutii cu 30 sau 90 comprimate.

Everolimus Krka 5 mg comprimate este disponibil în cutii cu 10, 30 sau 90 comprimate.

Everolimus Krka 10 mg comprimate este disponibil în cutii cu 10, 30 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,  
Slovenia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15120/2023/01-02

15121/2023/01-03

15122/2023/01-03

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2023

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.