

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Syrleno <2,5 mg> <comprimate>

Syrleno <5 mg> <comprimate>

Syrleno <10 mg> <comprimate>

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Syrleno <2,5 mg> <comprimate>

Fiecare comprimat conține everolimus 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 73,9 mg

Syrleno <5 mg> <comprimate>

Fiecare comprimat conține everolimus 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 147,9 mg

Syrleno <10 mg> <comprimate>

Fiecare comprimat conține everolimus 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 295,8 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

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

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

Comprimate 10 mg: comprimate ovale, biconvexe (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 avansat cu receptori pentru hormoni prezenți

Syrleno este indicat pentru tratamentul cancerului mamar avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, HER2/neu negativ, în asociere cu exemestan, la femeile aflate în postmenopauză fără boală viscerală simptomatică, după recidivă sau progresie după un inhibitor de aromatază non-steroidal.

#### Tumori neuroendocrine de origine pancreatică

Syrleno este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine de origine pancreatică nerezecabile sau metastatice, bine sau moderat diferențiate, la adulții cu boală progresivă.

#### Tumori neuroendocrine de origine gastrointestinală sau pulmonară

Syrleno este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (grad 1 sau grad 2), de origine gastrointestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă (vezi pct. 4,4 și 5,1).

#### Carcinom celular renal

Syrleno este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom celular renal în stadiu avansat, a căror boală a progresat la sau după tratamentul cu terapie țintită asupra FCEV.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

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

#### Doze

Pentru diverse scheme de administrare, Syrleno 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 se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.

#### *Ajustarea dozei din cauza reacțiilor adverse*

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse suspectate severe și/sau intolerabile poate necesita scăderea dozei și/sau întreruperea temporară a terapiei cu Syrleno. Pentru reacțiile adverse de gradul 1, de obicei nu este necesară ajustarea dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este de 5 mg pe zi și nu trebuie să fie sub 5 mg pe zi.

Tabelul 1 rezumă recomandările de ajustare a dozei pentru reacții adverse specifice (vezi și pct. 4,4).

Tabelul 1 Recomandări privind ajustarea dozei pentru Syrleno

| <b>Reacție adversă</b>   | <b>Severitate<sup>1</sup></b> | <b>Ajustarea dozei pentru Syrleno</b>                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonită neinfecțioasă | Grad 2                        | Se va lua în considerare întreruperea tratamentului până când simptomele se ameliorează la gradul $\leq 1$ .<br>Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.<br>Se întrerupe definitiv tratamentul dacă nu se obține r în termen de 4 săptămâni.          |
|                          | Grad 3                        | Se întrerupe tratamentul până când simptomele se ameliorează până la gradul $\leq 1$ . Se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu 5 mg o dată pe zi. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va lua în considerare întreruperea tratamentului. |
|                          | Grad 4                        | Se întrerupe definitiv tratamentul.                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                      |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stomatită                                                            | Grad 2                                                                                                                                                             | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 1$ .<br>Se reîncepe tratamentul cu aceeași doză.<br>Dacă stomatita apare la gradul 2, se întrerupe doza până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.                                                                                                                    |
|                                                                      | Grad 3                                                                                                                                                             | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $< 1$ . Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                      | Grad 4                                                                                                                                                             | Se întrerupe tratamentul.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alte toxicitate non-hematologică (excluzând evenimentele metabolice) | Grad 2                                                                                                                                                             | Dacă toxicitatea este tolerabilă, nu este necesară ajustarea dozei.<br>Dacă toxicitatea devine intolerabilă, se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul cu aceeași doză.<br>Dacă toxicitatea apare la gradul 2, se întrerupe tratamentul până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi. |
|                                                                      | Grad 3                                                                                                                                                             | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu 5 mg o dată pe zi. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va lua în considerare întreruperea.                                                                                                                                                      |
|                                                                      | Grad 4                                                                                                                                                             | Se va întrerupe tratamentul.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Evenimente metabolice (de ex. hiperglicemie, dislipidemie)           | Grad 2                                                                                                                                                             | Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                      | Grad 3                                                                                                                                                             | Întreruperea temporară a dozei.<br>Se reîncepe i tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                      | Grad 4                                                                                                                                                             | Se întrerupe tratamentul.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trombocitopenie                                                      | Grad 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ )                                                                                                                           | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ).<br>Se reîncepe tratamentul cu aceeași doză.                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                      | Gradul 3 & 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )                                                                                                                              | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ).<br>Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.                                                                                                                                                                                                                                |
| Neutropenie                                                          | Gradul ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )                                                                                                                                  | 2 Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                      | Grad 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )                                                                                                                           | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe tratamentul cu aceeași doză.                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                      | Gradul ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )                                                                                                                                   | 4 Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Neutropenie febrilă                                                  | Grad 3                                                                                                                                                             | Se întrerupe temporar doza până la revenirea la gradul $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) și fără febră.<br>Se reîncepe tratamentul cu 5 mg o dată pe zi.                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                      | Grad 4                                                                                                                                                             | Se întrerupe tratamentul.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1                                                                    | Stabilirea gradelor s-a efectuat pe baza Criteriilor privind Terminologia Comună pentru Reacții Adverse (CTCAE) v3.0 ale Institutului Național pentru Cancer (NCI) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### Grupuri speciale de pacienți

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

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5,2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5,2).

##### *Insuficiență hepatică*

- Afectare hepatică ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg pe zi.
- Afectare hepatică moderată (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 5 mg pe zi.
- Afectare hepatică severă (Child-Pugh C) - Syrleno este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, nu trebuie depășită doza zilnică de 2,5 mg.

Trebuie efectuate ajustări ale dozei dacă starea hepatică (Child-Pugh) a pacientului se modifică în timpul tratamentului (vezi și pct. 4,4 și 5,2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Syrleno la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Syrleno trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, în mod consecvent, cu sau fără alimente (vezi pct. 5,2). Comprimatele de Syrleno trebuie înghițite întregi, cu un pahar de apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de rapamicină 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 pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boală pulmonară interstițială) la pacienții cărora li s-a administrat Syrleno (vezi pct. 4.8). Unele cazuri au fost severe și, în rare ocazii, s-a observat o evoluție cu 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 ar fi pneumonia cu pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP/PCP), trebuie să fie excluse din diagnosticul diferențial al pneumonitei neinfecțioase (a se vedea „Infecții” de 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 Syrleno fără ajustarea dozei. Dacă simptomele sunt moderate (Grad 2) sau severe (Grad 3), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului până la ameliorarea simptomelor.

Pentru pacienții care necesită utilizarea de corticosteroizi pentru tratamentul pneumonitei neinfecțioase, se poate lua în considerare profilaxia pentru PJP/PCP.

#### Infecții

Everolimus are proprietăți imunosupresoare și poate predispune pacienții la infecții, în special infecții cu patogeni oportuniști (vezi pct. 4.8). Infecții localizate și sistemice, inclusiv pneumonie, alte infecții bacteriene și infecții micotice invazive, cum ar fi aspergiloza sau candidoza, au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat everolimus. Unele din aceste infecții au fost severe (de exemplu, conducând la insuficiență respiratorie) și, ocazional, fatale.

Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de riscul crescut de infecții la administrarea Syrleno. Infecțiile preexistente trebuie să fie tratate în mod corespunzător și să dispară complet înainte de inițierea tratamentului cu Syrleno. În timpul tratamentului cu Syrleno, fiți atenți la apariția semnelor și simptomelor de infecție; în cazul în care se pune diagnosticul de infecție, începeți imediat un tratament adecvat și luați în considerare întreruperea tratamentului cu Syrleno.

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

Au fost raportate cazuri de PJP/PCP, unele cu evoluție fatală, la pacienții care au primit everolimus. PJP/PCP poate fi asociată cu utilizarea concomitentă a corticosteroizilor sau a altor agenți imunosupresori. Trebuie luată în considerare profilaxia pentru PJP/PCP atunci când este necesară utilizarea concomitentă a corticosteroizilor sau a altor agenți imunosupresori.

#### 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 dificultăți de respirație), au fost observate la administrarea de everolimus (vezi pct. 4.3).

#### Utilizarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament cu Inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

#### Stomatită

Stomatita, ulceratii ale mucoasei bucale și mucozita bucală au fost observate la pacienți tratați cu everolimus (vezi pct. 4.8). Stomatita apare de cele mai multe ori în primele 8 săptămâni de tratament. Un studiu cu un singur braț la pacientele cu cancer mamar la postmenopauză tratate cu everolimus plus exemestan a sugerat că o soluție orală de corticosteroizi fără alcool, administrată sub formă de apă de gură în timpul primelor 8 săptămâni de tratament, poate scădea incidența și severitatea stomatitei (vezi pct. 5.1). Prin urmare, abordarea terapeutică a stomatitei poate include utilizarea profilactică și/sau terapeutică a tratamentelor topice, cum ar fi o soluție orală de corticosteroizi fără alcool sub formă de apă de gură. În schimb, produsele care conțin alcool, peroxid de hidrogen, iod și derivați de cimbru trebuie evitate, deoarece pot exacerba afecțiunea. Se recomandă monitorizarea și tratamentul infecției micotice, în special la pacienții care sunt tratați cu medicamente pe bază de steroizi. Nu trebuie să se utilizeze medicamente antifungice decât dacă s-a diagnosticat o infecție micotică (vezi pct. 4.5).

#### Evenimente de insuficiență renală

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

#### Analize de laborator și monitorizare

##### *Funcția renală*

În studiile clinice, s-au raportat concentrații crescute ale creatininei serice, de obicei, în forme ușoare (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv măsurarea concentrației de azot ureic sanguin (AUS) sau a creatininei serice înainte de inițierea tratamentului cu Syrleno și periodic după aceea.

##### *Glicemie*

A fost raportată hiperglicemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorii glicemiei à jeun înainte de inițierea tratamentului cu Syrleno și periodic după aceea. Se recomandă o monitorizare mai frecventă atunci când Syrleno este administrat împreună cu alte medicamente hiperglicemiante. Atunci când este posibil, trebuie obținut un control glicemic optim înainte de a începe tratamentul unui pacient cu Syrleno.

##### *Lipidemie*

A fost raportată dislipidemie (inclusiv hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie). Se recomandă monitorizarea colesterolemiei și a trigliceridemiei înainte de începerea tratamentului cu Syrleno și periodic după aceea, precum și administrarea unui tratament medical adecvat.

##### *Parametri hematologici*

Au fost raportate scăderi ale hemoglobinei, limfocitelor, neutrofilelor și trombocitelor (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea hemoleucogramelor înainte de începerea tratamentului cu Syrleno și periodic după aceea.

### Tumori carcinoide funcționale

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, la pacienții cu tumori carcinoide funcționale, Everolimus plus octreotidă depot a fost comparat cu placebo plus octreotidă depot. Studiul nu a îndeplinit criteriul primar de eficacitate (supraviețuire fără progresie [PFS]), iar analiza intermediară a supraviețuirii generale (SG) a favorizat numeric brațul placebo plus octreotidă depot. Prin urmare, siguranța și eficacitatea everolimusului la pacienții cu tumori carcinoide funcționale nu au fost stabilite.

### Factori de prognostic în tumorile neuroendocrine de origine gastrointestinală sau pulmonară

La pacienții cu tumori neuroendocrine gastrointestinale sau pulmonare nefuncționale și cu factori de bază cu prognostic bun, de exemplu, ileonul ca origine tumorală primară și fie valori normale ale cromograninei A, sau fie fără afectare osoasă, trebuie efectuată o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Syrleno. În subgrupul de pacienți cu ileonul ca origine primară a tumorii au fost raportate dovezi limitate ale beneficiilor PFS (a se vedea 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 a unor inhibitori sau inductori **moderați** al CYP3A4 și/sau gpP, starea clinică a pacientului trebuie monitorizată îndeaproape. Se pot lua în considerare ajustări ale dozei de Syrleno pe baza ASC prognozată (vezi pct. 4,5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori **puternici** ai CYP3A4/PgP 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 Syrleno și inhibitori **puternici**.

Trebuie avută grijă atunci când Syrleno este administrat în asociere cu substraturi CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust administrate pe cale orală, din cauza potențialului de interacțiuni medicamentoase. Dacă Syrleno se administrează împreună cu substraturi CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust administrate pe cale orală (de exemplu, pimozidă, terfenadină, astemizol, cisapridă, chinidină sau derivați alcaloizi ai ergotului), pacientul trebuie monitorizat pentru efectele nedorite descrise în informațiile privind produsul ale substratului CYP3A4 administrat pe cale orală (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).

Syrleno este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) numai dacă beneficiul potențial depășește riscul (vezi pct. 4,2 și 5,2).

Nu sunt disponibile în prezent date clinice de siguranță sau eficacitate care să susțină recomandările de ajustare a dozei pentru gestionarea reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Vaccinări

Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Syrleno (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 Syrleno anterior intervențiilor chirurgicale.

### Complicații legate de radioterapie

Au fost raportate reacții grave și severe la iradiere (cum ar fi esofagita de iradiere, pneumonita de iradiere și leziuni cutanate de iradiere), inclusiv cazuri fatale, atunci când everolimus a fost administrat în timpul sau la scurt timp după radioterapie. Prin urmare, trebuie avută grijă în ceea ce privește potențarea toxicității radioterapiei la pacienții care iau everolimus în strânsă relație temporală cu radioterapia.

De asemenea, a fost raportat sindromul de recidivă a reacțiilor adverse asociate radioterapiei (RRS) la pacienții care iau everolimus și care au primit radioterapie în trecut. În cazul apariției RRS, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu everolimus.

#### Atenționări referitoare la excipienți

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

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

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și, de asemenea, un substrat și un inhibitor moderat al gpP. Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a everolimusului pot fi influențate de produsele 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 anumiți inhibitori și inductori ai CYP3A4 și gpP sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos.

#### Inhibitorii CYP3A4 și gpP care cresc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau gpP pot crește concentrațiile de everolimus în sânge prin scăderea metabolismului sau a efluxului de everolimus din celulele intestinale.

#### Inductorii CYP3A4 și gpP care scad concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inductoare ale CYP3A4 sau gpP pot scădea concentrațiile plasmatice de everolimus prin creșterea metabolismului sau a efluxului de everolimus din celulele intestinale.

Tabelul 2 Efectele altor substanțe active asupra everolimus

| Substanțe activă după interacțiune                                        | Interacțiune - Modificare în ASC/C <sub>max</sub> a Everolimus<br>Raportul mediei geometrice (intervalul observat) | Recomandări privind coadministrarea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibitori CYP3A4/gpP puternici</b>                                    |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ketoconazol                                                               | ASC ↑ de 15,3 ori<br>(interval 11,2 – 22,5)<br>C <sub>max</sub> ↑ de 4,1 ori<br>(interval 2,6 – 7,0)               | Nu se recomandă tratamentul concomitent cu Syrleno și inhibitori puternici.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Itraconazol,<br>posaconazol,<br>voriconazol                               | Nu au fost studiate. Este de așteptat o creștere mare a concentrației de everolimus.                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Telitromicină,<br>claritromicină                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nefazodonă                                                                |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ritonavir, atazanavir,<br>saquinavir, darunavir,<br>indinavir, nelfinavir |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                           |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Inhibitori CYP3A4/gpP moderați</b>                                     |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Eritromicină                                                              | ASC ↑ de 4,4 ori<br>(interval 2,0 – 12,6)<br>C <sub>max</sub> ↑ de 2,0 ori<br>(interval 0,9 – 3,5)                 | Aveți grijă atunci când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 sau de inhibitori ai gpP. Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau gpP, poate fi luată în considerare reducerea dozei la 5 mg pe zi sau 2,5 mg pe zi. Cu toate acestea, nu există date clinice cu această ajustare a dozei. Din cauza variabilității dintre subiecți, este posibil ca ajustările recomandate ale dozei să nu fie optime la toate persoanele, prin urmare se recomandă monitorizarea atentă a efectelor secundare. (vezi pct. 4,2 și 4,4). Dacă inhibitorul moderat este întrerupt, luați în considerare o perioadă de eliminare de cel puțin 2 până la 3 zile (timpul mediu de eliminare pentru inhibitori moderați cei mai comuni) înainte să se revină la doza de Syrleno utilizată înainte de inițierea coadministrării. |
| Imatinib                                                                  | ASC ↑ de 3,7 ori<br>C <sub>max</sub> t ↑ de 2,2 ori                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Verapamil                                                                 | ASC ↑ de 3,5 ori<br>(interval 2,2 – 6,3)<br>C <sub>max</sub> ↑ de 2,3 ori<br>(interval 1,3 – 3,8)                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ciclosporină orală                                                        | ASC ↑ de 2,7 ori<br>(interval 1,5 – 4,7)<br>C <sub>max</sub> ↑ de 1,8 ori<br>(interval 1,3 – 2,6)                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cannabidiol<br>(Inhibitor gpP)                                            | ASC ↑ de 2,5 ori<br>C <sub>max</sub> ↑ de 2,5 ori                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fluconazol                                                                | Nu au fost studiate. Este de așteptat creșterea expunerii.                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Diltiazem                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dronedaronă                                                               | Nu au fost studiate. Este de așteptat creșterea expunerii.                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Amprenavir,<br>fosamprenavir                                              | Nu au fost studiate. Este de așteptat creșterea expunerii.                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Suc de grepfrut sau alte<br>alimente care pot afecta<br>CYP3A4/PgP        | Nu au fost studiate. Este de așteptat creșterea expunerii (efectul variază semnificativ).                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



| <b>Inductori CYP3A4 puternici și moderați</b>  |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rifampicină</b>                             | ASC ↓ cu 63%<br>(interval 0 – 80%)<br>$C_{max}$ ↓ cu 58%<br>(interval 10 – 70%) | Evitați utilizarea concomitentă inductorilor puternici ai CYP3A4. În cazul în care pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A4, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de Syreno de la 10 mg pe zi până la 20 mg pe zi, folosind creșteri de maxim 5 mg în zilele 4 și 8 după începerea tratamentului cu inductorul. Se preconizează că această doză de Syreno va ajusta ASC la intervalul observat fără inductori. Cu toate acestea, nu există date clinice cu această ajustare a dozei. Dacă tratamentul cu inductorul este întrerupt, luați în considerare o perioadă de eliminare de cel puțin 3 până la 5 zile (timp rezonabil pentru o dezinducție enzimatică semnificativă), înainte ca doza de Syreno să revină la doza utilizată înainte de inițierea co-administrației. |
| <b>Dexametazonă</b>                            | Nu au fost studiate. Este de așteptat scăderea expunerii.                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină</b>  | Nu au fost studiate. Este de așteptat scăderea expunerii.                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Efavirenz, nevirapină</b>                   | Nu au fost studiate. Este de așteptat scăderea expunerii.                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> | Nu au fost studiate. Este de așteptat o scădere semnificativă a expunerii.      | Preparatele care conțin sunătoare nu trebuie utilizate în timpul tratamentului cu everolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de everolimus

Pe baza rezultatelor **in vitro**, concentrațiile sistemice obținute după doze zilnice orale de 10 mg fac improbabilă inhibarea gpP, CYP3A4 și CYP2D6. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă inhibarea CYP3A4 și a gpP în intestin. Un studiu de interacțiune la subiecți sănătoși a demonstrat că administrarea concomitentă a unei doze orale de midazolam, o probă sensibilă de substrat CYP3A, cu everolimus a determinat o creștere cu 25% a  $C_{max}$  a midazolamului și o creștere cu 30% a  $ASC_{(0-inf)}$  a midazolamului. Este probabil ca acest efect să se datoreze inhibării CYP3A4 intestinale de către everolimus. Prin urmare, everolimus poate afecta biodisponibilitatea substraturilor CYP3A4 co-administrate pe cale orală. Cu toate acestea, nu este de așteptat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii substraturilor CYP3A4 administrate pe cale sistemică (vezi pct. 4,4).

Administrarea concomitentă de everolimus și octreotidă depot a crescut  $C_{min}$  de octreotidă cu un raport al mediei geometrice (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  $C_{2h}$  de exemestan cu 45%, respectiv cu 64%. Cu toate acestea, nivelurile 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 reacțiilor adverse legate de exemestan la pacientele cu cancer mamar avansat cu receptori hormoni pozitivi care au primit combinația. Este puțin probabil ca creșterea nivelului de exemestan să aibă un impact asupra eficacității sau siguranței.

#### Utilizarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

Pacienții care iau concomitent tratament cu IECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4,4).

#### Vaccinări

Răspunsul imunitar la vaccinare poate fi afectat și, prin urmare, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă în timpul tratamentului cu Syrleno. Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Syrleno (vezi pct. 4,4). Exemple de vaccinuri vii sunt: vaccinurile intranazale împotriva gripei, rujeolei, oreionului, rubeolei, poliomielitei orale, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), febrei galbene, varicelei și tifosului TY21a.

#### Radioterapie

A fost raportată o potențare a toxicității radioterapiei la pacienții care primesc everolimus (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 folosească o metodă de contracepție extrem de eficientă (de exemplu, contraceptive hormonale orale, injectate sau implantate care nu conțin estrogeni, contraceptive pe bază de progesteron, histerectomie, ligatura trompelor, abținere completă, metode de barieră, dispozitiv intrauterin [DIU] și/sau sterilizare feminină/masculină) în timpul tratamentului cu everolimus și timp de până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului. Bărbaților nu este necesar să li se interzică să încerce să aibă copii.

#### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea everolimus la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale au arătat efecte de toxicitate asupra reproducerii, inclusiv embriotoxicitate și fetotoxicitate (vezi pct. 5,3). Riscul pentru oameni 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 este excretat în laptele matern uman. În schimb, la șobolani, everolimusul și/sau metabolizii săi trec cu ușurință în lapte (vezi secțiunea 5,3). Prin urmare, femeile care iau everolimus nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

#### Fertilitatea

Nu se cunoaște potențialul everolimusului de a provoca infertilitate la pacienții de oricare sex, însă la pacienții de sex feminin a fost observată amenoree (amenoree secundară și alte dereglări menstruale) și un dezechilibru asociat al hormonului luteinizant (LH)/ hormonului foliculostimulant (FSH). Pe baza constatărilor 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**

Syrleno are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și a opera utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau operează utilaje dacă prezintă oboseală în timpul tratamentului cu Syrleno.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe date cumulate de la 2.879 de pacienți tratați cu everolimus în unsprezece studii clinice, constând în cinci studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo și șase studii în regim deschis de fază I și de fază II, legate de indicațiile aprobate.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență  $\geq 1/10$ ) din datele de siguranță cumulate au fost (în ordine descrescătoare): stomatită, erupție cutanată, oboseală, diaree, infecții, greață, scăderea poftei de mâncare, 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  $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ ) au fost stomatită, anemie, hiperglicemie, infecții, oboseală, diaree, pneumonită, astenie, trombocitopenie, neutropenie, dispnee, proteinurie, limfopenie, hemoragie, hipofosfatemie, erupție cutanată, hipertensiune arterială, pneumonie, alanin aminotransferază (ALT) crescută, aspartat aminotransferază (AST) crescută și diabet zaharat. Scorurile respectă CTCAE versiunea 3.0 și 4.03.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 3 prezintă categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în analiza grupată luată în considerare pentru reunirea datelor privind siguranța. Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasa de organe din sistemul MedDRA și categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  până la  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care 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 studiile 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 pură a celulelor roșii                                                                                 |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                |                                                                                                                |
| Mai puțin frecvente                                     | Hipersensibilitate                                                                                             |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>              |                                                                                                                |
| Foarte frecvente                                        | Scăderea poftei de mâncare, 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                                               | Edem al pleoapelor                                                                                             |
| Mai puțin frecvente                                     | Conjunctivită                                                                                                  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               |                                                                                                                |
| Mai puțin frecvente                                     | Insuficiență cardiacă congestivă                                                                               |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              |                                                                                                                |
| Frecvente                                               | Haemoragie <sup>b</sup> , hipertensiune arterială, limfedem <sup>g</sup>                                       |
| Mai puțin frecvente                                     | Bufeuri, tromboză venoasă profundă                                                                             |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |                                                                                                                |
| Foarte frecvente                                        | Pneumonită <sup>c</sup> , epistaxis, tuse                                                                      |
| Frecvente                                               | Dispnee                                                                                                        |
| Mai puțin frecvente                                     | Hemoptizie, embolie pulmonară                                                                                  |
| Rare                                                    | Sindrom de detresă respiratorie acută                                                                          |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                      |                                                                                                                |
| Foarte frecvente                                        | Stomatită <sup>d</sup> , diaree, greață                                                                        |
| Frecvente                                               | Vărsături, uscăciune a gurii, dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, dureri orale, dispepsie, disfagie  |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                          |                                                                                                                |
| Frecvente                                               | Aspartat aminotransferază crescută, alanină aminotransferază crescută                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                       |
| Foarte frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Eupții, prurit                                                                                                                                                        |
| Frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Piele uscată, afecțiuni ale unghiilor, alopecie ușoară, acnee, eritem, onicoclasie, sindrom de eritrodisestezie palmar-plentară, exfoliere cutanată, leziuni cutanate |
| Rare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Angioedem*                                                                                                                                                            |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                       |
| Frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Artralgie                                                                                                                                                             |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |
| Frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Proteinurie*, creșterea creatininei din sânge, insuficiență renală*                                                                                                   |
| Mai puțin frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Diureză crescută în timpul zilei, insuficiență renală acută*                                                                                                          |
| <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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Oboseală, astenie, edem periferic                                                                                                                                     |
| Frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Pirexie                                                                                                                                                               |
| Mai puțin frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dureri toracice non-cardiace, afectarea vindecării rănilor                                                                                                            |
| <b>Investigații diagnostice</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                       |
| Foarte frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Scădere în greutate                                                                                                                                                   |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații procedurale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                       |
| Cu frecvență necunoscută <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Sindromul de recidivă a reacțiilor adverse asociate radioterapiei, potențarea reacției la radiații                                                                    |
| <p>* Vezi și subpunctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate”</p> <p><sup>a</sup> Include toate reacțiile din clasa de organe ale sistemului „infecții și infestații”, inclusiv (frecvente) pneumonie, infecție a tractului urinar; (mai puțin frecvente) bronșită, herpes zoster, septicemie, abces și cazuri izolate de infecții oportuniste [de exemplu, aspergiloză, candidoză, PJP/PCP și hepatită B (vezi și pct. 4,4)] și (rare) miocardită virală</p> <p><sup>b</sup> Include diferite evenimente hemoragice din diferite locații care nu sunt enumerate individual</p> <p><sup>c</sup> Include (foarte frecvente) pneumonită, (frecvente) boală pulmonară interstițială, infiltrație pulmonară și (rare) hemoragie alveolară pulmonară, toxicitate pulmonară și alveolită</p> <p><sup>d</sup> Include (foarte frecvente) stomatită, (frecvente) stomatită aftoasă, ulceratii ale gurii și limbii și (mai puțin frecvente) glosodinie, glosită</p> <p><sup>e</sup> Frecvența se bazează pe numărul de femei cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 de ani din datele cumulate</p> <p><sup>f</sup> Reacții adverse identificate în urma punerii pe piață</p> <p><sup>g</sup> Reacția adversă a fost determinată pe baza rapoartelor în urma punerii pe piață. Frecvența a fost determinată pe baza datelor de siguranță cumulate ale studiilor oncologice.</p> |                                                                                                                                                                       |

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice și în rapoartele spontane în urma punerii pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri grave de reactivare a hepatitei B, inclusiv cu evoluție fatală. Reactivarea infecției este un eveniment așteptat în timpul perioadelor de imunosupresie.

În studiile clinice și în rapoartele spontane în urma punerii pe piață, everolimus a fost asociat cu evenimente de insuficiență renală (inclusiv cu evoluție fatală) și proteinurie. Se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4,4).

În studiile clinice și în rapoartele spontane în urma punerii pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de amenoree (amenoree secundară și alte dereglări menstruale).

În studiile clinice și în rapoartele spontane în urma punerii pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de PJP/PCP, unele cu evoluție fatală (vezi pct. 4,4).

În studiile clinice și în rapoartele spontane în urma punerii pe piață, a fost raportat angioedem cu și fără utilizarea concomitentă de IECA (vezi pct. 4,4).

#### Pacienți vârstnici

În grupul de siguranță, 37% dintre pacienții tratați cu everolimus aveau  $\geq 65$  de ani. Numărul de pacienți cu o reacție adversă care a dus la întreruperea medicamentului a fost mai mare la pacienții  $\geq 65$  de ani (20% vs. 13%). Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost pneumonita (inclusiv boala pulmonară interstițială), stomatita, oboseala și dispneea.

#### 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 oameni este foarte limitată. Au fost administrate doze unice de până la 70 mg cu o tolerabilitate acută acceptabilă. În toate cazurile de supradozaj trebuie inițiate măsuri generale de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de proteinkinaze, cod 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 la mai multe 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, angieneză și glicoliză. Se consideră că S6K1 fosforilează domeniul 1 al funcției de activare a receptorului de estrogen, care este responsabil pentru activarea receptorului independent de ligand. 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 avansat cu receptori hormonalți pozitivi*

BOLERO-2 (studiul CRAD001Y2301), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric de fază III cu Everolimus + exemestan versus placebo + exemestan, a fost efectuat la femeile aflate la postmenopauză cu cancer mamar avansat cu receptori estrogeni pozitivi, HER2/neu negativ, cu recidivă sau progresie

după un tratament anterior cu letrozol sau anastrozol. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sensibilitatea documentată la terapia hormonală anterioară și de prezența metastazelor viscerale. Sensibilitatea la terapia hormonală anterioară a fost definită fie ca (1) beneficiu clinic documentat (răspuns complet [CR], răspuns parțial [PR], boală stabilă  $\geq 24$  de săptămâni) de la cel puțin o terapie hormonală anterioară în stadiul avansat, fie (2) cel puțin 24 de luni de terapie hormonală adjuvantă înainte de recidivă.

Criteriul primar de evaluare a studiului a fost supraviețuirea fără progresie (PFS) evaluată prin RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), pe baza evaluării investigatorului (radiologie locală). Analizele PFS de susținere s-au bazat pe o analiză radiologică centrală independentă.

Criteriile secundare de evaluare au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv, rata beneficiilor clinice, siguranța, schimbarea calității vieții (QoL) și timpul până la deteriorarea ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

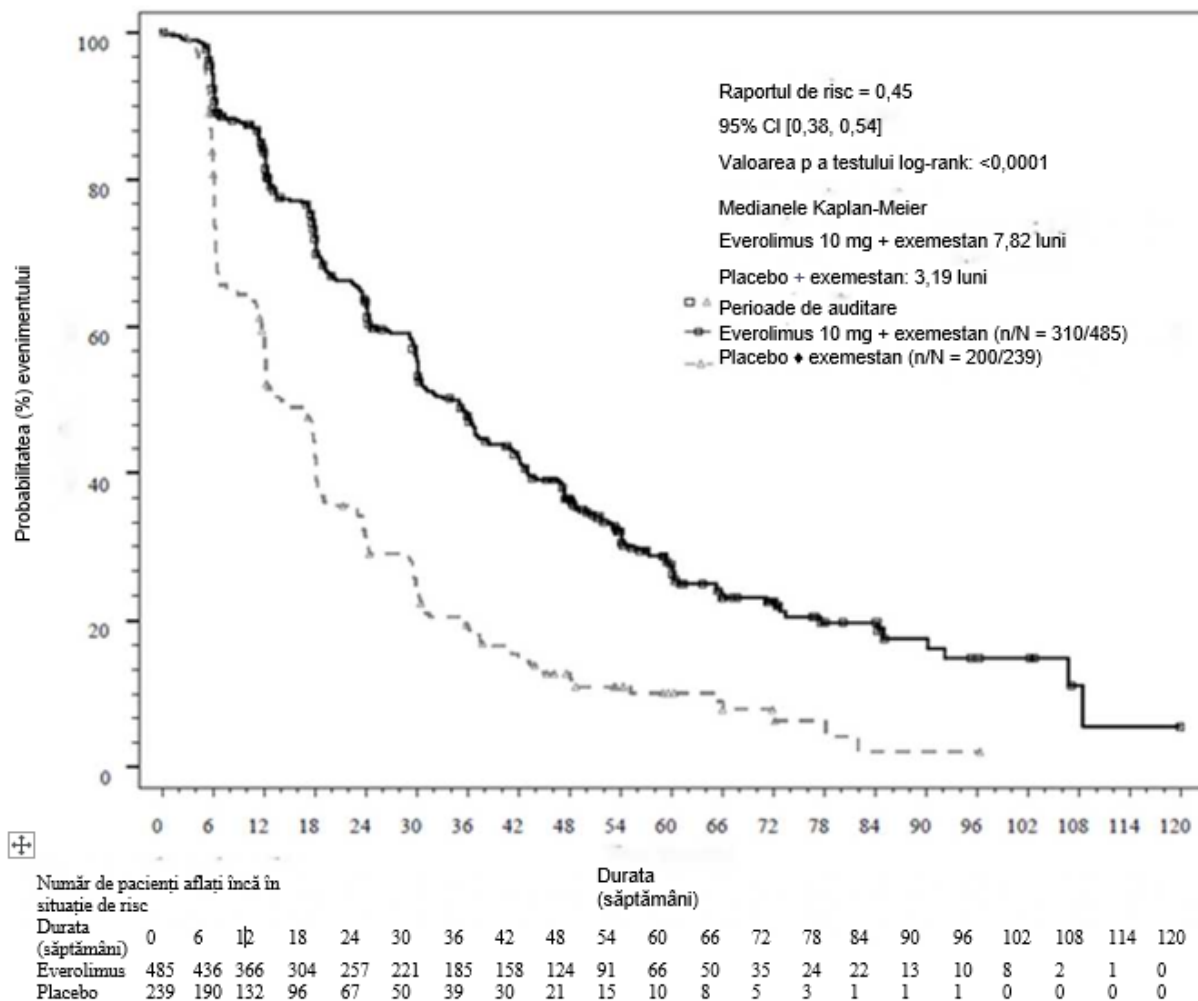
În total, 724 de pacienți au fost randomizați într-un raport 2:1 la combinația everolimus (10 mg pe zi) + exemestan (25 mg pe zi) (n=485) sau la brațul placebo + exemestan (25 mg pe zi) (n=239). La momentul analizei finale a SG, durata mediană a tratamentului cu everolimus a fost de 24,0 săptămâni (interval 1,0 – 199,1 săptămâni). Durata mediană a tratamentului cu exemestan a fost mai lungă în grupul everolimus + exemestan, de 29,5 săptămâni (1,0 – 199,1), comparativ cu 14,1 săptămâni (1,0 – 156,0) în grupul placebo + exemestan.

Rezultatele eficacității pentru criteriul principal de evaluare au fost obținute din analiza finală PFS (a se vedea Tabelul 4 și Figura 1). Pacientele din brațul placebo + exemestan nu au trecut la everolimus în momentul progresiei.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea BOLERO-2

| Analiză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Everolimus <sup>a</sup><br>n=485   | Placebo <sup>a</sup><br>n=239      | Raport de risc                    | Valoare p            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>Mediana supraviețuirii fără progresie (luni) (II 95%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                    |                                    |                                   |                      |
| Analiza radiologică a investigatorului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7,8<br>(de la 6,9 până la 8,5)     | 3,2<br>(de la 2,8 până la 4,1)     | 0,45<br>(de la 0,38 până la 0,54) | <0,0001              |
| Analiza radiologică independentă                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11,0<br>(de la 9,7 până la 15,0)   | 4,1<br>(de la 2,9 până la 5,6)     | 0,38<br>(de la 0,31 până la 0,48) | <0,0001              |
| <b>Mediana supraviețuirii totale (luni) (II 95%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                    |                                    |                                   |                      |
| Mediana supraviețuirii totale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 31,0<br>(28,0 – 34,6)              | 26,6<br>(22,6 – 33,1)              | 0,89<br>(0,73 – 1,10)             | 0,1426               |
| <b>Cel mai bun răspuns general (%) (II 95%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                    |                                    |                                   |                      |
| Rata de răspuns obiectivă <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 12,6%<br>(de la 9,8 până la 15,9)  | 1,7%<br>(de la 0,5 până la 4,2)    | n/a <sup>d</sup>                  | <0,0001 <sup>e</sup> |
| Rata de beneficiu clinic <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 51,3%<br>(de la 46,8 până la 55,9) | 26,4%<br>(de la 20,9 până la 32,4) | n/a <sup>d</sup>                  | <0,0001 <sup>e</sup> |
| <sup>a</sup> Plus exemestan<br><sup>b</sup> Rata de răspuns obiectivă = proporția de pacienți cu răspuns complet sau parțial<br><sup>c</sup> Rata de beneficii clinice = proporția de pacienți cu răspuns complet sau parțial sau boală stabilă $\geq 24$ săptămâni<br><sup>d</sup> Nu este cazul<br><sup>e</sup> Valoarea p este obținută din testul exact Cochran-Mantel-Haenszel folosind o versiune stratificată a testului de permutare Cochran-Armitage. |                                    |                                    |                                   |                      |

**Figura 1 BOLERO-2 Curbe Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresie (analiză radiologică a investigatorului)**



Efectul estimat al tratamentului PFS a fost susținut de analiza subgrupurilor planificată a PFS în funcție de evaluarea investigatorului. Pentru toate subgrupurile analizate (vârstă, sensibilitate la terapia hormonală anterioară, numărul de organe implicate, starea leziunilor exclusiv osoase la momentul inițial și prezența metastazelor viscerale, precum și în cadrul principalelor subgrupuri demografice și de prognostic), s-a observat un efect pozitiv al tratamentului cu everolimus + exemestan, cu un raport de risc estimat față de placebo + exemestan între 0,25 și 0,60.

Nu au fost observate diferențe privind timpul până la deteriorarea  $\geq 5\%$  a scorurilor de domeniu globale și funcționale QLQ-C30 în cele două brațe.

BOLERO-6 (Studiul CRAD001Y2201), un studiu de fază II cu trei brațe, randomizat, în regim deschis, de fază II al everolimus în combinație cu exemestan versus everolimus singur versus capecitabină în tratamentul femeilor aflate la postmenopauză cu cancer mamar cu receptori estrogeni pozitivi, HER2/neu negativ, local avansat, recurent sau metastatic, după recidivă sau progresie la un tratament anterior cu letrozol sau anastrozol.

Obiectivul principal al studiului a fost de a estima RR al PFS pentru everolimus + exemestan față de everolimus singur. Obiectivul secundar cheie a fost acela de a estima RR al PFS pentru everolimus + exemestan față de capecitabină.

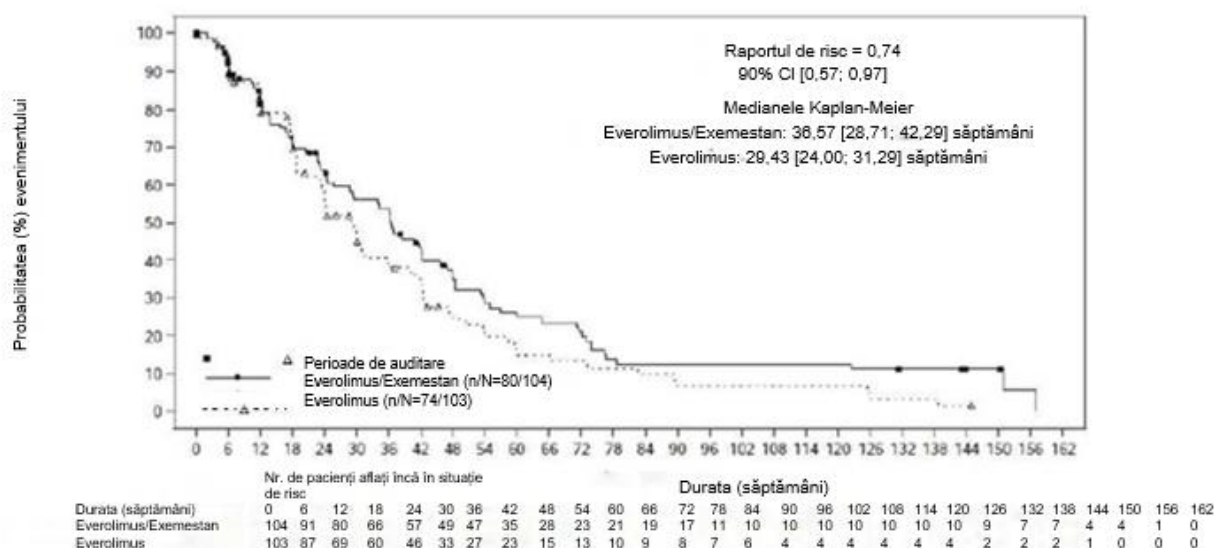


Alte obiective secundare au inclus evaluarea SG (supraviețuire generală), a ratei de răspuns obiectiv, a ratei beneficiilor clinice, a siguranței, a timpului până la deteriorarea performanței ECOG, a timpului până la deteriorarea calității vieții și a satisfacției tratamentului (TSQM). Nu au fost planificate comparații statistice formale.

În total, 309 pacienți au fost randomizați într-un raport 1:1:1 la combinația de doze de everolimus (10 mg pe zi) + exemestan (25 mg pe zi) (n=104), everolimus singur (10 mg pe zi) (n=103) sau capecitabină (1250 mg/m<sup>2</sup> administrate de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, urmate de o săptămână de repaus, ciclu de 3 săptămâni) (n=102). La data limită, durata mediană a tratamentului a fost de 27,5 săptămâni (interval 2,0 – 165,7) în brațul everolimus + exemestan, 20 de săptămâni (1,3 – 145,0) în brațul everolimus și 26,7 săptămâni (1,4 – 177,1) în brațul capecitabină.

Rezultatul analizei finale PFS cu 154 de evenimente PFS observate pe baza evaluării investigatorului local a arătat un RR estimat de 0,74 (Î 90%: 0,57, 0,97) în favoarea brațului everolimus + exemestan în raport cu brațul everolimus. PFS mediană a fost de 8,4 luni (Î 90% CI: 6,6, 9,7), respectiv 6,8 luni (Î 90%: 5,5, 7,2).

**Figura 2 BOLERO-6 Curbe Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresie (analiză radiologică a investigatorului)**



Pentru criteriul final secundar cheie PFS, RR estimat a fost de 1,26 (Î 90%: 0,96, 1,66) în favoarea capecitabinei față de brațul cu combinația everolimus + exemestan, pe baza unui total de 148 de evenimente PFS observate.

Rezultatele criteriului secundar SG nu au fost în concordanță cu criteriul primar PFS, observându-se o tendință de favorizare a brațului cu everolimus singur. RR estimat a fost de 1,27 (Î 90%: 0,95, 1,70) pentru compararea SG în brațul cu everolimus singur în raport cu brațul cu everolimus + exemestan. RR estimat pentru compararea SG în brațul de combinație everolimus + exemestan în raport cu brațul capecitabină a fost de 1,33 (Î 90%: 0,99, 1,79).

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

RADIANT-3 (studiul CRAD001C2324), un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb al everolimus plus cea mai bună îngrijire de susținere (BSC) versus placebo plus BSC la pacienții cu pNET avansat, a demonstrat un beneficiu clinic semnificativ din punct de vedere statistic al everolimus față de placebo printr-o prelungire de 2,4 ori a supraviețuirii fără progresie (PFS) mediane (11,04 luni versus 4,6 luni), (RR 0,35; Î 95%: 0,27, 0,45; p<0,0001) (vezi Tabelul 5 și Figura 3).

La RADIANT-3 au participat pacienți cu pNET avansat bine și moderat-diferențiat, a căror boală a progresat în ultimele 12 luni. Tratamentul cu analogi ai somatostatinei a fost permis ca parte a BSC.

Criteriul primar al studiului a fost PFS evaluat prin RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). În urma progresiei radiologice documentate, pacienții puteau fi revelați de către investigator. Cei randomizați la placebo au putut apoi să primească everolimus în regim deschis.

Criteriile secundare de evaluare au inclus siguranța, rata de răspuns obiectiv, durata răspunsului și supraviețuirea generală (SG).

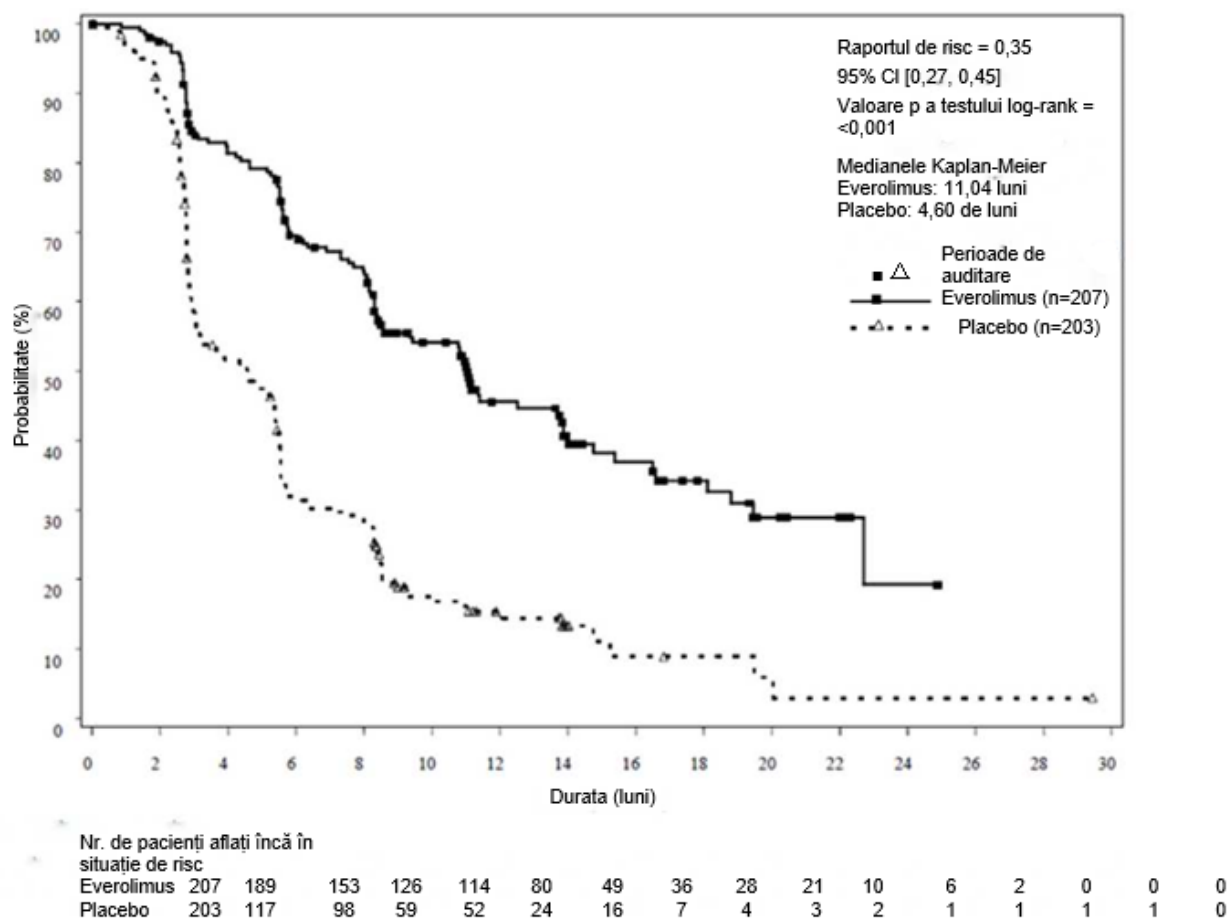
În total, 410 pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a primi fie everolimus 10 mg/zi (n=207), fie placebo (n=203). Datele demografice au fost echilibrate (vârsta mediană 58 de ani, 55% bărbați, 78,5% caucazieni). Cincizeci și opt la sută dintre pacienții din ambele brațe au primit tratament sistemic anterior. Durata mediană a tratamentului studiat în orb a fost de 37,8 săptămâni (interval 1,1 – 129,9 săptămâni) pentru pacienții care au primit everolimus și de 16,1 săptămâni (interval 0,4 – 147,0 săptămâni) pentru cei care au primit placebo.

În urma progresiei bolii sau după ce studiul a fost revelat, 172 dintre cei 203 pacienți (84,7%) randomizați inițial la placebo au trecut la everolimus în regim deschis. Durata mediană a tratamentului în regim deschis a fost de 47,7 săptămâni la toți pacienții; 67,1 săptămâni la cei 53 de pacienți randomizați la everolimus care au trecut la everolimus în regim deschis și 44,1 săptămâni la cei 172 de pacienți randomizați la placebo care au trecut la everolimus în regim deschis.

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea RADIANT-3

| Populație                                                    | Everolimus<br>n=207            | Placebo<br>n=203               | Raport de risc (ÎI<br>95%)  | Valoare<br>P      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| <b>Mediana supraviețuirii fără progresie (luni) (ÎI 95%)</b> |                                |                                |                             |                   |
| Analiza radiologică a<br>investigatorului                    | <u>11,04</u><br>(8,41, 13,86)  | <u>4,60</u><br>(3,06, 5,39)    | <u>0,35</u><br>(0,27, 0,45) | <u>&lt;0,0001</u> |
| Revizie radiologică<br>independentă                          | <u>13,67</u><br>(11,17, 18,79) | <u>5,68</u><br>(5,39, 8,31)    | <u>0,38</u><br>(0,28, 0,51) | <u>&lt;0,0001</u> |
| <b>Mediana supraviețuirii totale (luni) (ÎI 95%)</b>         |                                |                                |                             |                   |
| Mediana supraviețuirii<br>totale                             | <u>44,02</u><br>(35,61, 51,75) | <u>37,68</u><br>(29,14, 45,77) | <u>0,94</u><br>(0,73, 1,20) | <u>0,300</u>      |

**Figura 3 RADIANT-3 Curbe Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresie (analiza radiologică a investigatorului)**



#### *Tumori neuroendocrine avansate de origine gastrointestinală sau pulmonară*

RADIANT-4 (studiul CRAD001T2302), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III cu everolimus plus cele mai bune îngrijiri de susținere (BSC) versus placebo plus BSC, a fost efectuat la pacienții cu tumori neuroendocrine avansate, bine diferențiate (grad 1 sau grad 2), nefuncționale, de origine gastrointestinală sau pulmonară, fără antecedente și fără simptome active legate de sindromul carcinoid.

Criteriul primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresie (PFS) evaluată prin Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST), pe baza unei evaluări radiologice independente. Analiza PFS de susținere s-a bazat pe revizia investigatorului local. Criteriile secundare de evaluare au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns global, rata de control al bolii, siguranța, modificarea calității vieții (FACT-G) și timpul până la deteriorarea statusului de performanță al Organizației Mondiale a Sănătății (WHO PS).

În total, 302 pacienți au fost randomizați într-un raport 2:1 pentru a primi fie everolimus (10 mg pe zi) (n=205), fie placebo (n=97). Demografia și caracteristicile bolii au fost în general echilibrate (vârsta mediană de 63 de ani [interval 22 – 86], 76% caucazieni, antecedente de utilizare anterioară a analogilor de somatostatina [ASS]). Durata mediană a tratamentului în orb a fost de 40,4 săptămâni pentru

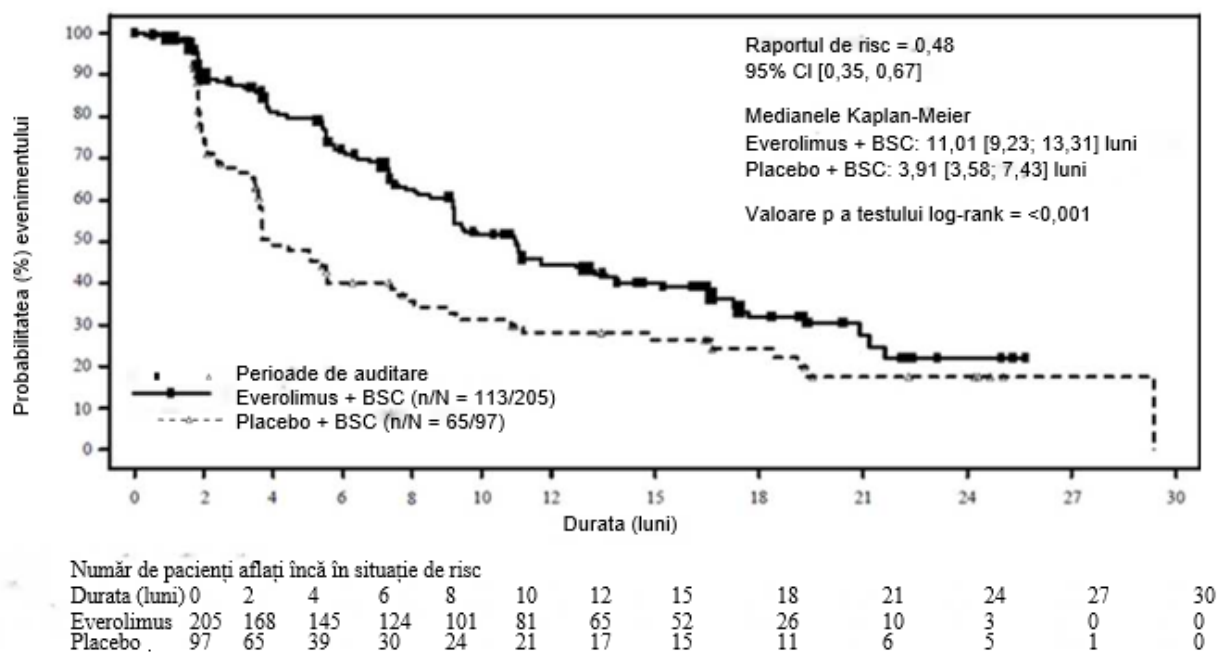
pacienții care au primit everolimus și de 19,6 săptămâni pentru cei care au primit placebo. După analiza primară PFS, 6 pacienți din brațul placebo au trecut la everolimus în regim deschis.

Rezultatele eficacității pentru criteriul principal de evaluare au fost obținute din analiza finală PFS (analiza radiologică independentă) (vezi Tabelul 6 și Figura 4). Rezultatele privind eficacitatea pentru PFS (analiza radiologică a investigatorului) au fost obținute din analiza finală a OS (a se vedea tabelul 6).

Tabelul 6 RADIANT-4 - Rezultate privind supraviețuirea fără progresie

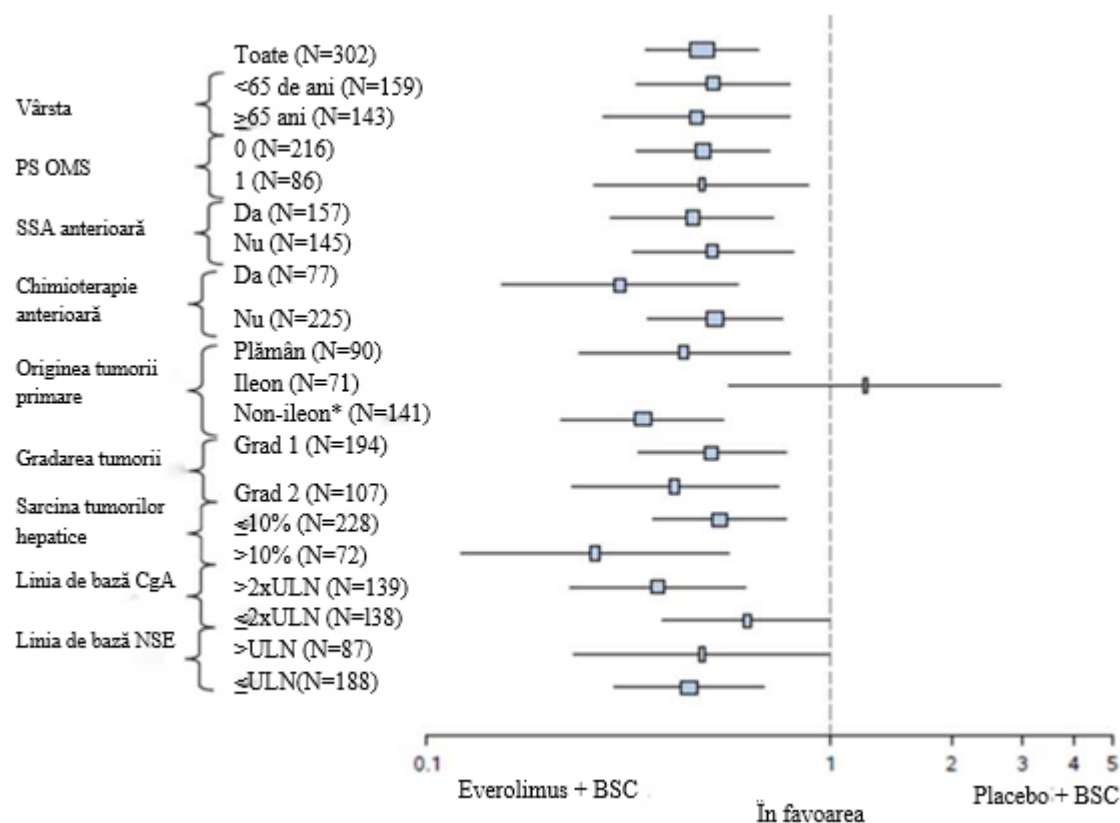
| Populație                                                                     | Everolimus<br>n=205     | Placebo<br>n=97      | Raport de risc (ÎÎ<br>95%) | Valoare p <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Mediana supraviețuirii fără progresie (luni) (ÎÎ 95%)</b>                  |                         |                      |                            |                        |
| Analiza radiologică independentă                                              | 11,01<br>(9,2, 13,3)    | 3,91<br>(3,6, 7,4)   | 0,48<br>(0,35, 0,67)       | <0,001                 |
| Analiza radiologică a investigatorului                                        | 14,39<br>(11,24, 17,97) | 5,45<br>(3,71, 7,39) | 0,40<br>(0,29, 0,55)       | <0,001                 |
| <sup>a</sup> Valoare p unilaterală a unui test de rang logaritmîc stratificat |                         |                      |                            |                        |

Figura 4 RADIANT-4 Curbe Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresie (analiza radiologică independentă)



În analizele de susținere, efectul pozitiv al tratamentului a fost observat în toate subgrupurile, cu excepția subgrupului de pacienți cu ileonul ca origine primară a tumorii (Ileon: RR=1,22 [Î 95%: 0,56 până la 2,65]; Non-ileon: RR=0,34 [Î 95%: 0,22 până la 0,54]; Plămân: RR=0,43 [Î 95%: 0,24 până la 0,79]) (vezi Figura 5).

**Figura 5 RADIANT-4 – Rezultatele supraviețuirii fără progresie în funcție de subgrupul pre-specificat de pacienți (analiză radiologică independentă)**



\*Non-ileon: stomac, colon, rect, apendice, cecum, duoden, jejun, carcinom de origine primară necunoscută și alte cauze gastrointestinale

LNS: Limita normală superioară

CgA: Cromogranină A

NSE: Enolaza neuron specifică

Raport de risc (Î 95%) de la modelul Cox stratificat

Analiza finală a supraviețuirii generale (SG) nu a evidențiat o diferență semnificativă statistic între pacienții care au primit everolimus sau placebo în timpul perioadei de tratament orbit al studiului (RR=0,90 [Î 95%: 0,66 până la 1,22]).

Nici o diferență în ceea ce privește timpul până la deteriorarea definitivă a PS OMS (RR=1,02; [Î 95%: 0,65, 1,61]) și timpul până la deteriorarea definitivă a calității vieții (scorul total FACT-G RR=0,74; [Î 95%: 0,50, 1,10]) a fost observată între cele două brațe.

#### *Carcinom cu celule renale avansat*

RECORD-1 (studiul CRAD001C2240), un studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat everolimus 10 mg/zi și placebo, ambele în asociere cu cele mai bune îngrijiri de susținere, a fost efectuat la pacienți cu carcinom renal metastatic cu celule renale a căror boală a

progresat la sau după un tratament cu VEGFR-TKI (inhibitor de tirozinază al receptorului factorului de creștere endotelială vasculară) (sunitinib, sorafenib sau coadministrare sunitinib și sorafenib). De asemenea, a fost permisă terapia anterioară cu bevacizumab și interferon- $\alpha$ . Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (grupuri de risc favorabil vs. intermediar vs. slab) și de tratamentul anticanceros anterior (1 vs. 2 VEGFR-TKI-uri anterioare).

Supraviețuirea fără progresie, documentată cu ajutorul RECIST (Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide) și evaluată prin intermediul unei analize centrale independente și orbite, a fost principalul criteriu de evaluare. Printre criteriile secundare de evaluare s-au numărat siguranța, rata de răspuns tumoral obiectiv, supraviețuirea generală, simptomele legate de boală și calitatea vieții. După o progresie radiologică documentată, pacienții au putut fi revelați de către investigator: cei randomizați la placebo au putut primi apoi everolimus 10 mg/zi în regim deschis. Comitetul Independent de Monitorizare a Datelor (Independent Data Monitoring Committee) a recomandat încetarea acestui studiu la momentul celei de-a doua analize intermediare, deoarece criteriul principal de evaluare a fost atins.

În total, 416 pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a primi fie everolimus (n=277), fie placebo (n=139). Datele demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană combinată [61 de ani; interval 27 – 85], 78% bărbați, 88% caucazieni, numărul de terapii anterioare cu VEGFR-TKI [1 – 74%, 2 – 26%]). Durata mediană a tratamentului studiat în orb a fost de 141 de zile (interval 19 – 451 de zile) pentru pacienții care au primit everolimus și de 60 de zile (interval 21 – 295 de zile) pentru cei care au primit placebo.

Everolimus a fost mai bun decât placebo pentru criteriul principal de evaluare a supraviețuirii fără progresie, cu o reducere semnificativă din punct de vedere statistic de 67% a riscului de progresie sau de deces (vezi Tabelul 7 și

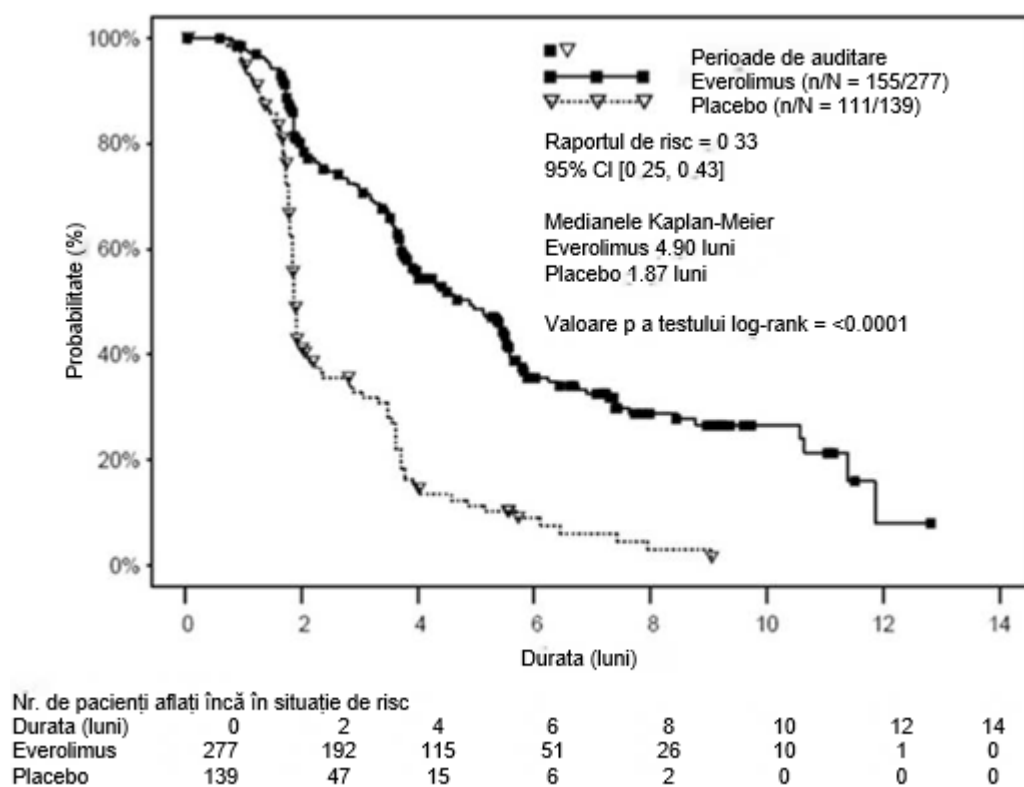
Figura 6).

Tabelul 7 RECORD-1 - Rezultate privind supraviețuirea fără progresie

| Populație                                                           | n   | Everolimus<br>n=277 | Placebo<br>n=139   | Raport de risc (ÎI<br>95%) | Valoare<br>P         |
|---------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>Mediana supraviețuirii fără<br/>progresie (luni) (ÎI 95%)</b>    |     |                     |                    |                            |                      |
| <b>Analiza primară</b>                                              |     |                     |                    |                            |                      |
| Toate (analiză centrală<br>independentă orbită)                     | 416 | 4,9<br>(4,0 – 5,5)  | 1,9<br>(1,8 – 1,9) | 0,33<br>(0,25 – 0,43)      | <0,0001 <sup>a</sup> |
| <b>Analize de sprijin/sensibilitate</b>                             |     |                     |                    |                            |                      |
| Toate (analize locale de<br>către investigator)                     | 416 | 5,5<br>(4,6 – 5,8)  | 1,9<br>(1,8 – 2,2) | 0,32<br>(0,25 – 0,41)      | <0,0001 <sup>a</sup> |
| <b>Scor prognostic MSKCC (analiză centrală independentă orbită)</b> |     |                     |                    |                            |                      |
| Risc favorabil                                                      | 120 | 5,8<br>(4,0 – 7,4)  | 1,9<br>(1,9 – 2,8) | 0,31<br>(0,19 – 0,50)      | <0,0001              |
| Risc intermediar                                                    | 235 | 4,5<br>(3,8 – 5,5)  | 1,8<br>(1,8 – 1,9) | 0,32<br>(0,22 – 0,44)      | <0,0001              |
| Risc slab                                                           | 61  | 3,6<br>(1,9 – 4,6)  | 1,8<br>(1,8 – 3,6) | 0,44<br>(0,22 – 0,85)      | 0,007                |

<sup>a</sup> Test de rang logaritmic stratificat

**Figura 6 RECORD-1 – Curbe Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresie (analiza radiologică centrală)**



Ratele PFS la șase luni au fost de 36% pentru terapia cu everolimus, comparativ cu 9% pentru placebo.

Răspunsuri tumorale obiective confirmate au fost observate la 5 pacienți (2%) care au primit everolimus, în timp ce niciunul nu a fost observat la pacienții care au primit placebo. Prin urmare, avantajul supraviețuirii fără progresie reflectă în primul rând populația cu stabilizare a bolii (care corespunde la 67% din grupul de tratament cu everolimus).

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic legată de tratament în ceea ce privește supraviețuirea generală (raport de risc 0,87; interval de încredere: 0,65 – 1,17; p=0,177). Trecerea la everolimus în regim deschis după progresia bolii pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo a perturbat detectarea oricărei diferențe legate de tratament în ceea ce privește supraviețuirea generală.

#### Alte studii

Stomatita, a fost cea mai frecventă reacție adversă observată la pacienți tratați cu Syrleno (vezi pct. 4.4 și 4.8). Într-un studiu în urma punerii pe piață cu un singur braț la femei aflate în postmenopauză cu cancer mamar avansat (N=92), s-a administrat tratament topic cu dexametazonă 0,5 mg/5 ml soluție orală fără alcool sub formă de apă de gură (de 4 ori pe zi în primele 8 săptămâni de tratament) pacientelor în momentul inițierii tratamentului cu everolimus (10 mg/zi) plus 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 de pacienți evaluabili), fiind mai mică decât cea raportată istoric. Incidența stomatitei de gradul 1 a fost de 18,8% (n=16/85) nefiind raportate cazuri de stomatită de gradul 3 sau 4. Profilul general de siguranță în acest studiu a fost în concordanță cu cel stabilit pentru everolimus în mediile oncologice și în cazul complexului sclerozei tuberoase (CST), cu excepția unei frecvențe ușor crescute a candidozei orale, care a fost raportată la 2,2% (n=2/92) dintre pacienți.

### Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține everolimus în toate subseturile populației pediatrice în cazul tumorilor neuroendocrine de origine pancreatică, al tumorilor neuroendocrine toracice și al carcinomului cu celule renale (vezi pct. 4,2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

### *Efecte ale alimentelor*

La subiecții sănătoși, mesele bogate în grăsimi au redus expunerea sistemică la everolimus 10 mg (măsurată prin 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%. Cu toate acestea, alimentele nu au avut niciun efect aparent asupra profilului concentrației în timp în faza post-absorbție.

### Distributie

Raportul sânge/plasmă al everolimusului, care este dependent de concentrație în intervalul de 5 până la 5.000 ng/ml, este între 17% și 73%. Aproximativ 20% din concentrația de everolimus din sângele total rămâne în plasmă la pacienții cu cancer cărora li se administrează everolimus 10 mg/zi. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 74% atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu tumori solide avansate,  $V_d$  a fost de 191 l pentru compartimentul central aparent și de 517 l pentru compartimentul periferic aparent.

### Biotransformare

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și gpP. În urma administrării pe cale orală, everolimus este principalul component care circulă în sângele uman. Au fost detectați șase metaboliți principali ai everolimusului în sângele uman, inclusiv trei metaboliți monohidroxilați, doi produși de hidroliză ai reacțiilor de deschidere a inelelor și un conjugat fosfatidilcolinic al everolimusului. Acești metaboliți identificați și la speciile de animale utilizate în studiile de toxicitate și au prezentat o activitate de aproximativ 100 de ori mai mică decât everolimusul propriu-zis. Prin urmare, se consideră că everolimus contribuie la cea mai mare parte a activității farmacologice globale.

### Eliminare

Clearance-ul oral mediu (CL/F) al everolimusului după o doză zilnică de 10 mg la pacienții cu tumori solide avansate a fost de 24,5 l/h. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al everolimusului este de aproximativ 30 de ore.

Nu au fost efectuate studii specifice de excreție la pacienții cu cancer; în schimb, sunt disponibile date din studiile efectuate la pacienții cu transplant. În urma administrării unei doze unice de everolimus radiomarcant împreună cu ciclosporină, 80% din radioactivitate a fost recuperată din fecale, în timp ce 5% a fost excretată în urină. Substanța mamă nu a fost detectată în urină sau în fecale.

### Farmacocinetică în stare de echilibru

După administrarea de everolimus la pacienții cu tumori solide avansate,  $ASC_{0-\tau}$  la starea de echilibru a fost proporțională cu doza în intervalul de 5 până la 10 mg de doză zilnică. Starea de echilibru a fost atinsă în două săptămâni.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg.  $t_{max}$  este între 1 – 2 ore după administrare. A existat o corelație semnificativă între  $ASC_{0-\tau}$  și concentrația pre-doză la starea de echilibru.



### Populații speciale

#### *Insuficiență hepatică*

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica everolimusului au fost evaluate în două studii cu o singură doză orală de Everolimus comprimate la 8 și 34 de subiecți cu funcție hepatică afectată în raport cu subiecții cu funcție hepatică normală.

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

În cel de-al doilea studiu efectuat pe 34 de subiecți cu diferite afectări ale funcției hepatice în comparație cu subiecții normali, s-a înregistrat o creștere de 1,6 ori, de 3,3 ori, respectiv de 3,6 ori a expunerii (i.e.  $ASC_{0-inf}$ ) pentru subiecții cu afectare hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și, respectiv, severă (Child-Pugh C).

Simulările farmacocinetice multidoză susțin recomandările de dozare la subiecții cu insuficiență hepatică pe baza statusului Child-Pugh.

Pe baza rezultatelor celor două studii, se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4,2 și 4,4).

#### *Insuficiență renală*

Într-o analiză farmacocinetică populațională a 170 de pacienți cu tumori solide avansate, nu a fost detectată nicio influență semnificativă a clearance-ului creatininei (25 – 178 ml/min) asupra CL/F a everolimusului. Insuficiența renală post-transplant (intervalul de clearance al creatininei 11 – 107 ml/min) nu a afectat farmacocinetica everolimusului la pacienții transplantați.

#### *Pacienți vârstnici*

Într-o evaluare farmacocinetică populațională la pacienții cu cancer, nu a fost detectată o influență semnificativă a vârstei (27 – 85 ani) asupra clearance-ului oral al everolimusului.

#### *Etnie*

Clearance-ul oral (CL/F) este similar la pacienții oncologici japonezi și caucazieni cu funcții hepatice similare. Pe baza analizei farmacocineticii populației, CL/F este în medie cu 20% mai mare la pacienții transplantați de culoare.

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

Profilul preclinic de siguranță al everolimusului a fost evaluat la șoareci, șobolani, porci pitici, maimuțe și iepuri. Principalele organe-țintă au fost sistemele reproducătoare masculine și feminine în cadrul mai multor specii (degenerare tubulară testiculară, conținut redus de spermatozoizi în epididimide și atrofie uterină); plămâni (creșterea numărului de macrofage alveolare) la șobolani și șoareci; pancreasul (degranularea și vacuolizarea celulelor exocrine la maimuțe, respectiv la porcii pitici și degenerarea celulelor insulare la maimuțe) și ochii (opacitate lenticulară a liniei de sutură anterioare) numai la șobolani. Modificări renale minore au fost observate la șobolani (exacerbarea lipofuscinei legate de vârstă în epiteliul tubular, creșteri ale hidronefrozei) și la șoareci (exacerbarea leziunilor de fond). Nu au existat indicii de toxicitate renală la maimuțe sau porci pitici.

Everolimus a părut să exacerbeze în mod spontan bolile de fond (miocardita cronică la șobolani, infecția cu virusul coxsackie a plasmei și a inimii la maimuțe, infestarea coccidiană a tractului gastrointestinal la porcii pitici, leziuni cutanate la șoareci și maimuțe). Aceste constatări au fost, în general, observate la niveluri de expunere sistemică în intervalul de expunere terapeutică sau mai mare, cu excepția constatărilor la șobolani, care au avut loc sub nivelul de expunere terapeutică din cauza unei distribuții tisulare ridicate.

Într-un studiu privind fertilitatea masculină la șobolani, morfologia testiculară a fost afectată la 0,5 mg/kg și peste, iar motilitatea spermatozoidelor, numărul de spermatozoizi și nivelurile plasmatiche de

testosteron au fost diminuate la 5 mg/kg, ceea ce a determinat o reducere a fertilității masculine. Au existat dovezi de reversibilitate.

În studiile de reproducere pe animale, fertilitatea femelelor nu a fost afectată. Cu toate acestea, dozele orale de everolimus la șobolani femele la  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximativ 4% din ASC<sub>0-24h</sub> la pacienții care au primit doza zilnică de 10 mg) au determinat creșteri ale pierderilor preimplantare.

Everolimus a traversat placenta și a fost toxic pentru făt. La șobolani, everolimus a provocat embrio/fetotoxicitate la expunerea sistemică sub nivelul terapeutic. Acest lucru s-a manifestat prin mortalitate și reducerea greutateii fetale. Incidența variațiilor și malformațiilor scheletice (de exemplu, fisura sternală) a crescut la 0,3 și 0,9 mg/kg. La iepuri, embriotoxicitatea a fost evidențiată printr-o creștere a resorbțiilor târzii.

Studiile de genotoxicitate care acoperă parametrii relevanți de genotoxicitate nu au evidențiat nicio dovadă de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea de everolimus timp de până la 2 ani nu a indicat niciun potențial oncogen la șoareci și șobolani până la cele mai mari doze, care corespund unor valori de 3,9 ori, respectiv de 0,2 ori expunerea clinică estimată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Butilhidroxitoluen (E321)  
Hipromeloză 2910 (E464)  
Lactoză  
Lactoză monohidrat  
Crospovidonă tip A (E1202)  
Stearat de magneziu (E470b)

### **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**

Syrleno <2,5 mg> <comprimate>

Blistere din aluminiu (OPA-Al-PVC/Al) ambalate în cutii de 30 sau 90 de comprimate.  
Blistere din aluminiu perforate cu doză unitară (OPA-Al-PVC/Al) ambalate în cutii de 30x1 comprimate.

Syrleno <5 mg> și <10 mg> <comprimate>

Blistere din aluminiu (OPA-Al-PVC/Al) ambalate în cutii de 10, 30 sau 90 de comprimate.  
Blistere din aluminiu perforate cu doză unitară (OPA-Al-PVC/Al) ambalate în cutii de 30x1 comprimate.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și a altor tipuri de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau reziduu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

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

Alkaloid-INT d.o.o.

Slandrova Ulica 4 Crnuce Ljubljana, Osrednjeslovenska 1231

Slovenia

#### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15679/2024/01-03

15680/2024/01-04

15681/2024/01-04

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

Data primei autorizări: Octombrie 2024

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

Octombrie 2024