

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Everolimus Accord, 2,5 mg, tabletki  
Everolimus Accord, 5 mg, tabletki  
Everolimus Accord, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Everolimus Accord, 2,5 mg, tabletki  
Jedna tabletki zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
Jedna tabletki zawiera 74,3 mg laktozy.

Everolimus Accord, 5 mg, tabletki  
Jedna tabletki zawiera 5 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
Jedna tabletki zawiera 148,5 mg laktozy.

Everolimus Accord, 10 mg, tabletki  
Jedna tabletki zawiera 10 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
Jedna tabletki zawiera 297,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Everolimus Accord, 2,5 mg, tabletki: białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach około 10 x 5 mm), z wytłoczonym oznakowaniem E9VS po jednej stronie i 2,5 po drugiej stronie.

Everolimus Accord, 5 mg, tabletki: białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach około 13 x 6 mm), z wytłoczonym oznakowaniem E9VS 5 po jednej stronie.

Everolimus Accord, 10 mg, tabletki: białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach około 16 x 8 mm), z wytłoczonym oznakowaniem E9VS 10 po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Produkt leczniczy Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

### Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

### Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego

Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (patrz punkt 4.4 i 5.1).

### Rak nerkowokomórkowy

Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem leczniczym Everolimus Accord powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

### Dawkowanie

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Everolimus Accord jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

### *Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Everolimus Accord. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę.

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku różnych działań niepożądanych (patrz także punkt 4.4).

**Tabela 1 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Everolimus Accord**

<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>1</sup></b>	<b>Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Everolimus Accord</b>
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	2. stopień	Rozważyć przerwanie leczenia, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg. Zakończyć leczenie, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.

	3. stopień	Przerwać leczenie do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zapalenie jamy ustnej	2. stopień	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Wznović leczenie w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	3. stopień	Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolicznych)	2. stopień	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Jeśli objawy toksyczności nie są tolerowane, należy okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Wznović leczenie w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zaburzenia metaboliczne (np. hiperglikemia, dyslipidemia)	2. stopień	Brak konieczności dostosowania dawki.
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Trombocytopenia	2. stopień ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Wznović leczenie w tej samej dawce.
	3. i 4. stopień ( $<50 \times 10^9/l$ )	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 1$ stopnia ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Wznović leczenie w dawce 5 mg.
Neutropenia	2. stopień ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Brak konieczności dostosowania dawki.
	3. stopień ( $<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$ )	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 2$ stopnia ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Wznović leczenie w tej samej dawce.
	4. stopień ( $<0.5 \times 10^9/l$ )	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 2$ stopnia ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Wznović leczenie w dawce 5 mg.

Gorączka neutropeniczna	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do $\leq 2$ stopnia ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) i ustąpienia gorączki. Wznówić leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
<sup>1</sup> Stopniowanie nasilenia objawów według National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 3.0		

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie leku Everolimus Accord jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Everolimus Accord u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Everolimus Accord powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Everolimus Accord w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) były często zgłaszane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Everolimus Accord (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyczne przyczyny występujących objawów. W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, takie jak PJP, PCP (patrz punkt „Zakażenia” poniżej). Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Everolimus Accord można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu (2. stopnia) lub ciężkim nasileniu (3. stopnia) wskazane może być podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

U pacjentów, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc (PJP, PCP).

#### Zakażenia

Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących ewerolimus występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza lub PJP, PCP i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie posocznicy, niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Accord. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Accord należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Everolimus Accord, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Everolimus Accord.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Everolimus Accord, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki PJP, PCP, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Występowanie PJP/PCP może być związane z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Należy rozważyć profilaktykę PJP, PCP u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych.

#### Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

#### Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej, w tym owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym obserwowanym u pacjentów leczonych ewerolimusem (patrz punkt 4.8). Zapalenie jamy ustnej występuje głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wyniki badania z jedną grupą terapeutyczną z udziałem pacjentek po menopauzie z rakiem piersi leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem sugerowały, że stosowanie bezalkoholowego doustnego roztworu kortykosteroidu podawanego jako płyn do płukania jamy ustnej

w pierwszych 8 tygodniach leczenia może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej (patrz punkt 5.1). Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej może zatem obejmować profilaktyczne i (lub) terapeutyczne stosowanie terapii miejscowych, takich jak bezalkoholowy doustny roztwór kortykosteroidu w postaci płynu do płukania jamy ustnej. Należy jednak unikać stosowania produktów zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Zaleca się monitorowanie pod kątem zakażenia grzybiczego i jego leczenia, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leki na bazie steroidów. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

#### Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

#### Badania laboratoryjne

##### *Czynność nerek*

Zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Accord oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

##### *Stężenie glukozy we krwi*

Obserwowano przypadki hiperglikemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Accord oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Częstsze kontrolowanie zaleca się, kiedy produkt leczniczy Everolimus Accord jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Accord.

##### *Stężenie lipidów we krwi*

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Everolimus Accord obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicydemii). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Accord oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie.

##### *Parametry hematologiczne*

Zgłaszano zmniejszone stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Accord oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

#### Hormonalnie czynne rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, ewerolimus w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. *progression free survival*), a pośrednia analiza (OS, ang. *overall survival*) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ewerolimusu u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

#### Czynniki prognostyczne w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego

U pacjentów z hormonalnie nieczynnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego i dobrymi wyjściowymi czynnikami prognostycznymi, np. guzem pierwotnym umiejscowionym w jelicie krętym i prawidłowymi wartościami chromograniny A lub bez zajęcia kości, należy dokonać indywidualnej oceny korzyści względem ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym

Everolimus Accord. Odnotowano ograniczone dowody korzyści w zakresie PFS w podgrupie chorych nanowotwory neuroendokrynne wywodzące się z jelita krętego (patrz punkt 5.1).

### Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Everolimus Accord. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Everolimus Accord w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4/PgP skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Everolimus Accord i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Everolimus Accord w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Everolimus Accord jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

### Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na ewerolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Everolimus Accord jest zalecane wyłącznie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), jeśli potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności klinicznej potwierdzających zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania w przypadku działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Accord (patrz punkt 4.5).

### Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Everolimus Accord w okresie okołoperacyjnym.

### Powikłania radioterapii

Po zastosowaniu ewerolimusu w trakcie lub krótko po zakończeniu radioterapii zgłaszano poważne i ciężkie reakcje popromienne (takie jak popromienne zapalenie przełyku, popromienne zapalenie płuc i popromienne uszkodzenia skóry), w tym przypadki śmiertelne. Dlatego u pacjentów stosujących ewerolimus należy zachować ostrożność w przypadku nasilenia toksyczności w ścisłym związku czasowym z radioterapią.

Ponadto, u pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy byli w przeszłości poddawani radioterapii, zgłaszano zespół popromienny (RRS, ang. radiation recall syndrome). W przypadku wystąpienia RRS należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia ewerolimusem.

#### Ostrzeżenie związane z substancją pomocniczą

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 2 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

#### Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

#### Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

**Tabela 2 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimusu**

<b>Substancja czynna i rodzaj interakcji</b>	<b>Interakcja – Zmiana AUC/C<sub>max</sub> Ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany)</b>	<b>Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego</b>
<b><i>Silne inhibitory CYP3A4/PgP</i></b>		
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑ 15.3-krotnie (zakres 11.2-22.5) C <sub>max</sub> ↑ 4.1-krotnie (zakres 2.6-7.0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Everolimus Accord i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
<b>Itrakonazol, posakonazol, worikonazol</b>	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
<b>Telitromycyna, klarytromycyna</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir</b>		
<b><i>Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP</i></b>		



<b>Erytromycyna</b>	AUC ↑4.4-krotnie (zakres 2.0-12.6) C <sub>max</sub> ↑2.0-krotnie (zakres 0.9-3.5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg na dobę lub 2,5 mg na dobę. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 4.4). W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora CYP3A4 należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 2 do 3 dni (przeciętny czas eliminacji większości najczęściej stosowanych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Everolimus Accord do wielkości stosowanej przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3.7-krotnie C <sub>max</sub> ↑ 2.2-krotnie	
<b>Werapamil</b>	AUC ↑ 3.5-krotnie (zakres 2.2-6.3) C <sub>max</sub> ↑ 2.3-krotnie (zakres 1.3-3.8)	
<b>Cyklosporyna, doustnie</b>	AUC ↑2.7-krotnie (zakres 1.5-4.7) C <sub>max</sub> ↑1.8-krotnie zakres 1.3-2.6)	
<b>Kannabidiol (inhibitor P-gp)</b>	AUC ↑ 2,5-krotnie C <sub>max</sub> ↑ 2,5-krotnie	
<b>Flukonazol</b>	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
<b>Diltiazem</b>	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
<b>Dronedaron</b>	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
<b>Amprenawir, fosamprenawir</b>	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
<b>Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP</b>	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.
<b>Silne i umiarkowane induktory CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ryfampicyna</b>	AUC ↓ 63% (zakres 0-80%) C <sub>max</sub> ↓ 58% (range 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Everolimus Accord z silnymi induktorami CYP3A4. Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Everolimus Accord z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu
<b>Deksametazon</b>	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
<b>Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina</b>	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	

<b>Efawirenz, newirapina</b>	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	lecniczego Everolimus Accord z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg lub mniej, podawanej w 4i 8 dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Everolimus Accord spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 3 do 5 dni (uzasadniony czas odwrócenia indukcji enzymów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Everolimus Accord do wielkości sprzed skojarzonego leczenia.
<b>Dziurawiec (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	Podczas leczenia produktem leczniczym Everolimus Accord nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.

#### Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwego substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości  $C_{max}$  midazolamu i 30% wzrost  $AUC_{(0-inf)}$  midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 w jelicie przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i długo działającego oktreotydu zwiększyło  $C_{min}$  oktreotydu, przy stosunku średniej geometrycznej (ewerolimus/placebo) wynoszącej 1,47. Nie udało się ustalić, czy ma to istotny klinicznie wpływ na skuteczność odpowiedzi na leczenie ewerolimusem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i eksemestanu spowodowało zwiększenie  $C_{min}$  i  $C_{2h}$  eksemestanu odpowiednio o 45% i 64%. Jednak odpowiednie stężenia estradiolu w stanie stacjonarnym (4 tygodnie) nie różniły się w obu grupach leczenia. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, otrzymujących to leczenie skojarzone nie obserwowano częściej działań niepożądanych związanych z podawaniem eksemestanu. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie stężeń eksemestanu miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

#### Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Accord odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Everolimus Accord (patrz punkt 4.4). Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

#### Powikłania radioterapii

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano nasilenie toksyczności radioterapii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, iniekcyjną, lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, całkowitą abstynencję, metodybarierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną i (lub) sterylizację kobiet /mężczyzn). W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem.

#### Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią podczas leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u pacjentek obserwowano brak miesiączki (wtórny brak miesiączki i inne zaburzenia menstruacyjne) i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). Na podstawie obserwacji nieklinicznych stwierdza się możliwość upośledzenia płodności mężczyzn i kobiet w trakcie podawania ewerolimusu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Everolimus Accord wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Everolimus Accord będą odczuwać zmęczenie.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 879 pacjentów biorących udział w jedenastu badaniach klinicznych z zastosowaniem ewerolimusu, w skład których wchodziło pięć randomizowanych, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowanych placebo badań III fazy oraz sześć otwartych badań I fazy i II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi  $\geq 1/10$ ) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i cukrzyca. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0 i 4.03.

### Tabelaryczny spis działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych w łącznej populacji ocenianej pod względem bezpieczeństwa. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 3 Działanie niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenia <sup>a, *</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	Pancytopenia
Rzadko	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia
Często	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	

Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Brak smaku
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Obrzęk powiek
Niezbyt często	Zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyńiowe</b>	
Często	Krwotok <sup>b</sup> , nadciśnienie, obrzęk limfatyczny <sup>g</sup>
Niezbyt często	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Zapalenie płuc <sup>c</sup> , krwawienie z nosa, kaszel
Często	Duszność
Niezbyt często	Krwioplucie, zatorowość płucna
Rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej <sup>d</sup> , biegunka, mdłości
Często	Wymioty, suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połykania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka, świąd
Często	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręka-stopą, złuszczenie skóry, zmiany skórne
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Ból stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Białkomocz*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek*
Niezbyt często	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek*
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Nieregularne miesiączkowanie <sup>e</sup>
Niezbyt często	Brak miesiączki <sup>e</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy
Często	Gorączka
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego, utrudnione gojenie się ran
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Częstość nieznana <sup>f</sup>	Zespół przypominający radioterapię, nasilenie reakcji popromiennej

- \* Patrz także podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”
- a W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, w tym (często) zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego; (niezbyt często) zapalenie oskrzeli, półpasiec, posocznica, ropnie i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza, pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) i zapalenie wątroby typu B (patrz także punkt 4.4)] oraz (rzadko) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego
- b W tym inne krwawienia z różnych miejsc niewymienione osobno
- c W tym (często) zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych
- d W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka
- e Częstość w oparciu o liczbę kobiet w wieku od 10 do 55 lat w danych zbiorczych
- f Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu
- g Działanie niepożądane określone na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość określono na podstawie puli danych dotyczących bezpieczeństwa badań onkologicznych.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i na podstawie zgłoszeń spontanicznych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z przypadkami braku miesiączki (wtórnego braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami PJP, PCP, z których część zakończyła się zgonem pacjenta (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, wraz z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów ACE i bez (patrz punkt 4.4).

#### Osoby w podeszłym wieku

W łączonej populacji, ocenianej pod względem bezpieczeństwa, 37% pacjentów leczonych ewerolimusem było w wieku  $\geq 65$  lat. Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (20% vs. 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (w tym choroba śródmiąższowa płuc), zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia i duszność.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, [strona internetowa:https://smz.ezdrowie.gov.pl](https://smz.ezdrowie.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01E G02

##### Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

###### *Zaawansowany rak piersi z z ekspresją receptorów hormonalnych*

BOLERO-2 (badanie CRAD001Y2301) było randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą, wieloośrodkowym badaniem III fazy z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z eksemestanem, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji receptora HER2/neu, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu letrozolem lub anastrozolem. Randomizacja była stratyfikowana względem udokumentowanej wrażliwości na wcześniej stosowaną terapię hormonalną oraz obecności przerzutów w narządach wewnętrznych. Wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną definiowano jako (1) udokumentowaną korzyść kliniczną (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], stabilizacja choroby  $\geq 24$  tygodnie) w trakcie stosowania co najmniej jednej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej lub (2) co najmniej 24 miesiące hormonalnej terapii uzupełniającej przed wystąpieniem wznowy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (progression – free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w Guzach

Litych) na podstawie oceny badacza (badanie radiologiczne oceniane lokalnie). Dodatkowe analizy PFS prowadzono w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną.

Do drugorzędowych punktów końcowych należało przeżycie całkowite (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej, bezpieczeństwo, zmiana jakości życia (QoL) oraz czas do pogorszenia stanu sprawnościowego wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Łącznie 724 pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 2:1 do grupy leczenia skojarzonego przyjmującej ewerolimus (10 mg/dobę) + eksemestan (25 mg/dobę) (n=485) lub do grupy przyjmującej placebo + eksemestan (25 mg/dobę) (n=239). W momencie przeprowadzania ostatecznej analizy OS, mediana czasu trwania leczenia ewerolimusem wyniosła 24,0 tygodnie (zakres 1,0–

199,1 tygodni). Mediana czasu trwania leczenia eksemestanem była dłuższa w grupie przyjmującej ewerolimus + eksemestan i wyniosła 29,5 tygodni (1,0-199,1) w porównaniu do 14,1 tygodni (1,0-156,0) w grupie przyjmującej placebo + eksemestan.

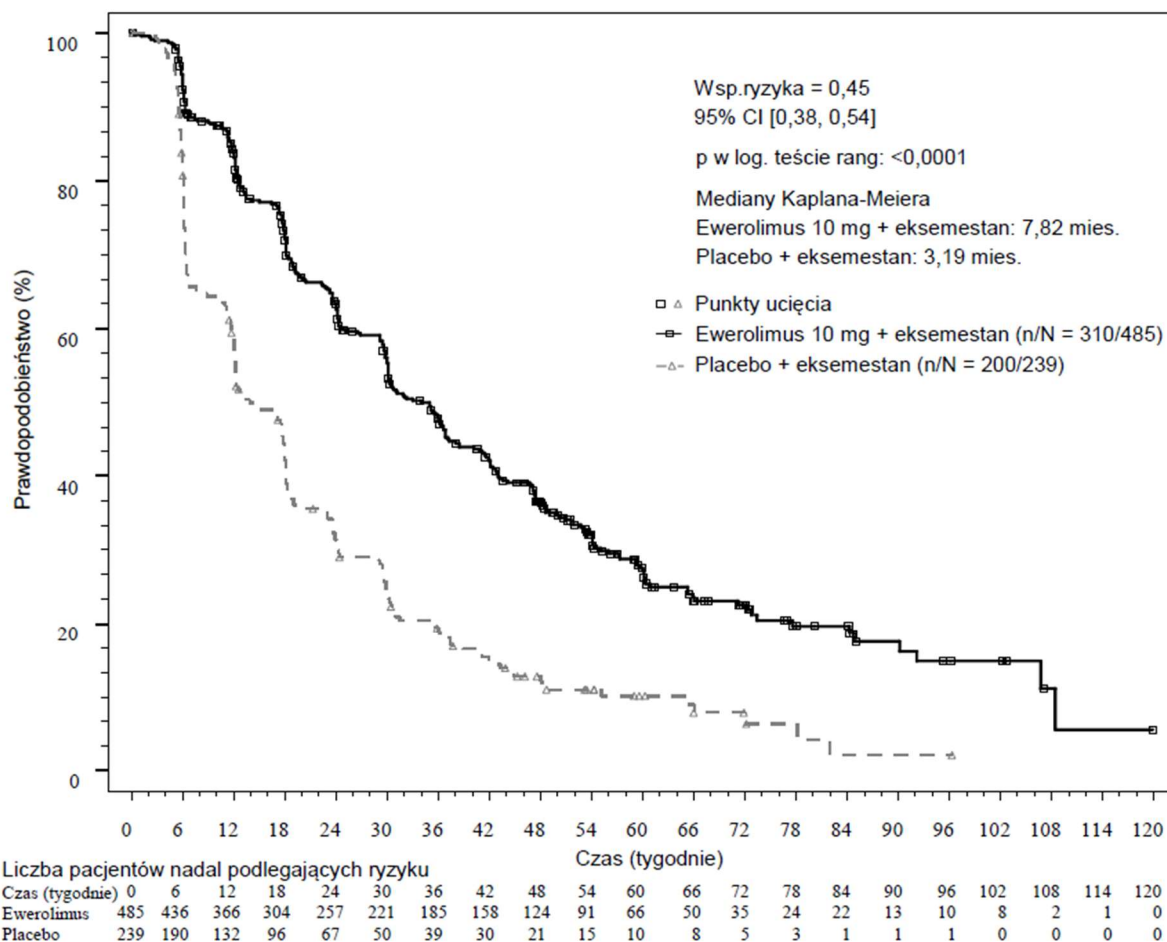
W odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych wyniki dotyczące skuteczności otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 4 i Rycina 1). W chwili progresji pacjentki z grupy otrzymującej placebo + eksemestan nie przechodziły do grupy przyjmującej ewerolimus.

**Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BOLERO-2**

Analiza	Ewerolimus <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Współczynnik ryzyka	Wartość p
<b>Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące) (95% CI)</b>				
Lokalna ocena radiologiczna	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
<b>Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) (95% CI)</b>				
Mediana całkowitego przeżycia	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Najlepsza odpowiedź całkowita (%) (95% CI)</b>				
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej <sup>b</sup>	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>c</sup>	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> W skojarzeniu z eksemestanem <sup>b</sup> Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową <sup>c</sup> Wskaźnik korzyści klinicznej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową, lub chorobą stabilną ≥24 tygodnie <sup>d</sup> Nie dotyczy <sup>e</sup> Wartość p jest otrzymywana na podstawie dokładnego testu Cochran-Mantel-Haenszela z użyciem stratyfikowanej wersji testu permutacji Cochran-Armitage'a.				

**Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu BOLERO-2 (ocena wyniku badania radiologicznego dokonana przez badacza)**





Szacowany wpływ leczenia na PFS został potwierdzony wynikami planowanej analizy podgrup w odniesieniu do PFS wg oceny badacza. We wszystkich analizowanych podgrupach (wiek, wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną, liczba zajętych narządów, obecność zmian zlokalizowanych wyłącznie w kościach oraz przerzutów do narządów wewnętrznych oraz występowanie we wszystkich najważniejszych podgrupach demograficznych i prognostycznych) pozytywny wpływ leczenia obserwowano w grupie terapii skojarzonej ewerolimusem z eksemestanem z szacowanym współczynnikiem ryzyka wynoszącym od 0,25 do 0,60 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z eksemestanem.

Nie obserwowano różnic w czasie do pogorszenia ( $\geq 5\%$ ) wyników funkcjonalnych domen QLQ- C30 w obu ramionach.

BOLERO-6 (badanie CRAD001Y2201), trójramienne, randomizowane, otwarte badanie II fazy, oceniające ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu z monoterapią ewerolimusem i w porównaniu z kapecytabiną w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub rozsiały rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji HER2/neu, po wystąpieniu wznowy lub progresji w trakcie wcześniejszego leczenia letrozolem lub anastrozolem.

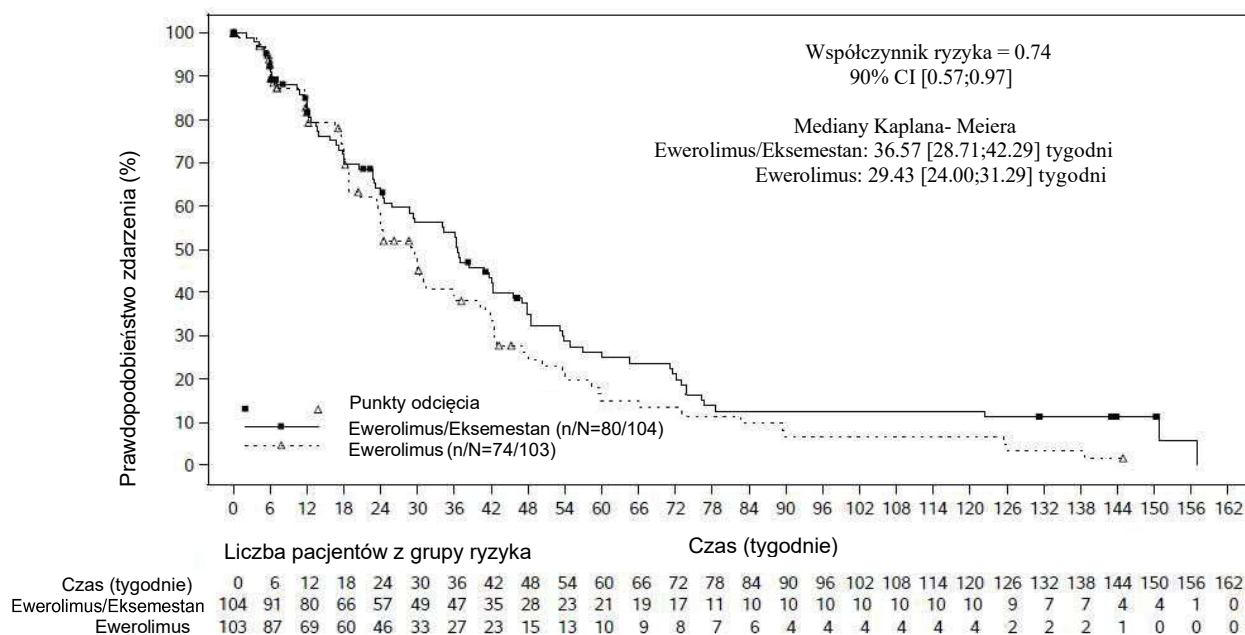
Głównym celem badania było oszacowanie HR dla PFS po zastosowaniu leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem w porównaniu z samym ewerolimusem. Najważniejszym drugorzędowym celem badania było oszacowanie HR dla PFS po zastosowaniu leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem w porównaniu z kapecytabiną.

Inne drugorzędowe cele badania obejmowały ocenę OS, odsetka obiektywnych odpowiedzi, odsetka korzyści klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG, czasu do pogorszenia jakości życia oraz satysfakcji z leczenia (TSQM). Nie planowano przeprowadzenia formalnych porównań statystycznych.

Łącznie 309 pacjentek zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone ewerolimusem (w dawce 10 mg na dobę) z eksemestanem (w dawce 25 mg na dobę) (n=104), samym ewerolimusem (10 mg na dobę) (n=103) lub kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po których następował jeden tydzień przerwy, w cyklach trwających 3 tygodnie) (n=102). W chwili zakończenia zbierania danych mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,5 tygodnia (zakres: 2,0-165,7) w grupie otrzymującej ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem, 20 tygodni (1,3-145,0) w grupie otrzymującej ewerolimus i 26,7 tygodnia (1,4-177,1) w grupie otrzymującej kapecytabinę.

Wyniki ostatecznej analizy PFS przy 154 zdarzeniach PFS obserwowanych w oparciu o lokalną ocenę badacza wykazała szacunkową wartość HR = 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) na korzyść grupy otrzymującej leczenie skojarzone ewerolimusem z eksemestanem w porównaniu z grupą otrzymującą ewerolimus. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 8,4 miesiąca (90% CI: 6,6; 9,7) i 6,8 miesiąca (90% CI: 5,5; 7,2).

## Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu BOLERO-6 (ocena wyniku badania radiologicznego przeprowadzona przez badacza)



Różnice liczbowe obserwowano w odniesieniu do najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego PFS na korzyść kapecytabiny w porównaniu z grupą leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem. Po uwzględnieniu łącznie 148 zdarzeń PFS szacunkowa wartość HR wyniosła 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66).

Wyniki dotyczące drugorzędowego punktu końcowego OS nie były spójne z pierwszorzędownym punktem końcowym PFS i obserwowano tendencję na korzyść grupy otrzymującej sam ewerolimus. Szacunkowa wartość HR wyniosła 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70) dla porównania OS w grupie otrzymującej sam ewerolimus z grupą leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem. Szacunkowa wartość HR dla porównania OS w grupie otrzymującej leczenie skojarzone ewerolimus z eksemestanem z grupą otrzymującą kapecytabinę wyniosła 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

### Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET)

RADIANT-3 (badanie CRAD001C2324), wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem ewerolimusu plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) w porównaniu do zastosowania placebo plus BSC u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, wykazało istotną statystycznie korzyść kliniczną ewerolimusu nad placebo, przejawiającą się 2,4 –krotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free-survival*) (11,04 miesiąca wobec 4,6 miesiąca), (HR 0,35; 95% CI; 0,27, 0,45;  $p < 0,0001$ ) (patrz Tabela 5 i Rycina 3).

W badaniu RADIANT-3 uczestniczyli pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy. Dozwolone było leczenie analogami somatostatyny jako leczenie w ramach BSC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, oceniony za pomocą kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych). Po udokumentowaniu radiologicznym progresji choroby, badacz mógł ujawnić, jaki produkt leczniczy przyjmują pacjenci. Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej placebo mogli następnie przyjmować ewerolimus w otwartej fazie badania.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie całkowite (OS).

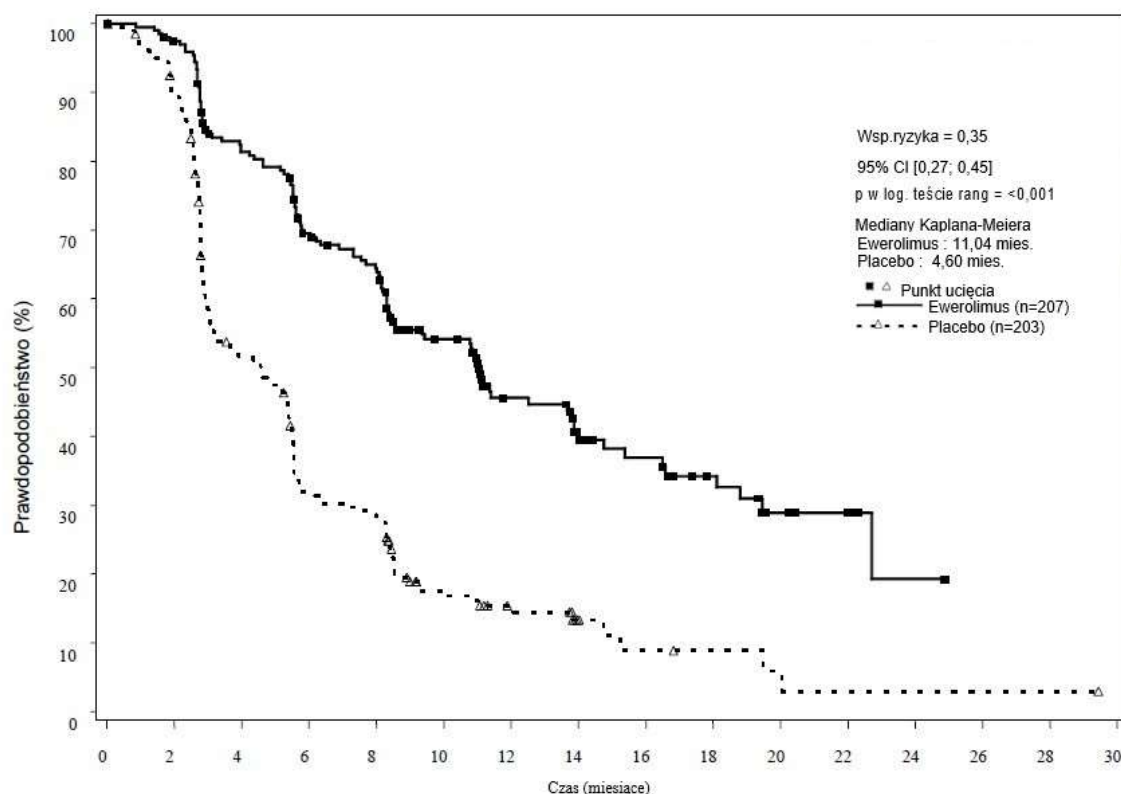
Łącznie 410 pacjentów zostało randomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej ewerolimus ( $n=207$ ) lub placebo ( $n=203$ ). Dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów były dobrze zrównoważone (mediana wieku 58 lat, 55% mężczyzn, 78,5% pacjentów rasy białej). Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów w obu ramionach badania otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe. Mediana czasu trwania zaślepionego leczenia w badaniu wyniosła 37,8 tygodni (zakres 1,1-129,9 tygodni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 16,1 tygodni (zakres 0,4-147,0 tygodni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Po wystąpieniu progresji choroby lub po rozkodowaniu badania, 172 z 203 pacjentów (84,7%) pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo przeszło do grupy otrzymującej otwarte leczenie ewerolimusem. Mediana czasu trwania leczenia otwartego wyniosła 47,7 tygodni u wszystkich pacjentów; 67,1 tygodni u 53 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ewerolimus, którzy przeszli na otwarte leczenie ewerolimusem oraz 44,1 tygodni u 172 pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otwartego leczenia ewerolimusem.

**Tabela 5** Badanie RADIANT-3 - Wyniki w zakresie skuteczności

Populacja	Afinitor n=207	Placebo n=203	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
<b>Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)</b>				
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
<b>Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) (95% CI)</b>				
<b>Mediana całkowitego przeżycia</b>	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Rycina 3** Badanie RADIANT-3 - Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego do progresji (ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza)



Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku

Everolimus 207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo 203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

#### Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc

RADIANT-4 (badanie CRAD001T2302), wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem ewerolimusu plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo plus BSC zostało przeprowadzone z udziałem chorych na zaawansowane, wysoko zróżnicowane (stopnia 1 lub stopnia 2), hormonalnie nieczynne nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc, bez wcześniejszego, ani obecnego występowania aktywnych objawów związanych z zespołem rakowiaka.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane za pomocą Kryteriów Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych (RECIST), na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Analiza wspomagająca PFS opierała się na ocenie dokonywanej lokalnie przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: przeżycie całkowite (OS), całkowity wskaźnik odpowiedzi, stopień kontroli choroby, bezpieczeństwo stosowania, zmianę w jakości życia (FACT-G) oraz czas do pogorszenia stanu sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO PS).

Łącznie 302 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ewerolimus (10 mg na dobę) (n=205) lub placebo (n=97). Dane demograficzne i dane dotyczące choroby były na ogół zrównoważone (mediana wieku wynosiła 63 lata [zakres 22 do 86], 76% stanowiły osoby rasy białej, stosowanie analogu somatostatyny [SSA] w wywiadzie). Mediana czasu trwania zaślepionego leczenia w badaniu wyniosła 40,4 tygodni dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 19,6 tygodni dla pacjentów otrzymujących placebo. Sześciu pacjentów z grupy placebo przeszło do grupy otwartego leczenia ewerolimusem po pierwotnej analizie PFS.

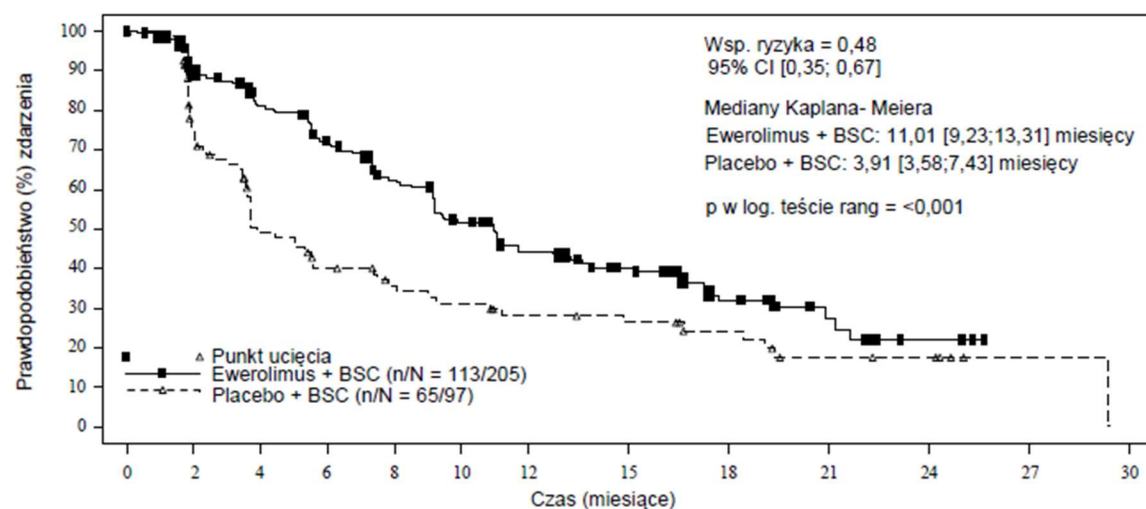
Wyniki dotyczące skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego PFS (niezależna ocena radiologiczna) otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 6 i Rycina 4). Wyniki skuteczności dla PFS (ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza) uzyskano z końcowej analizy OS (patrz Tabela 6).

**Tabela 6 RADIANT-4 – Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji**

Populacja	Afinitor n=205	Placebo n=97	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)</b>				
Niezależna ocena radiologiczna	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,0001
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	<0,0001

<sup>a</sup> Jednostronna wartość p ze stratyfikowanego logarytmicznego testu rang

**Rycina 4 RADIANT-4 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego do progresji (niezależna ocena radiologiczna)**

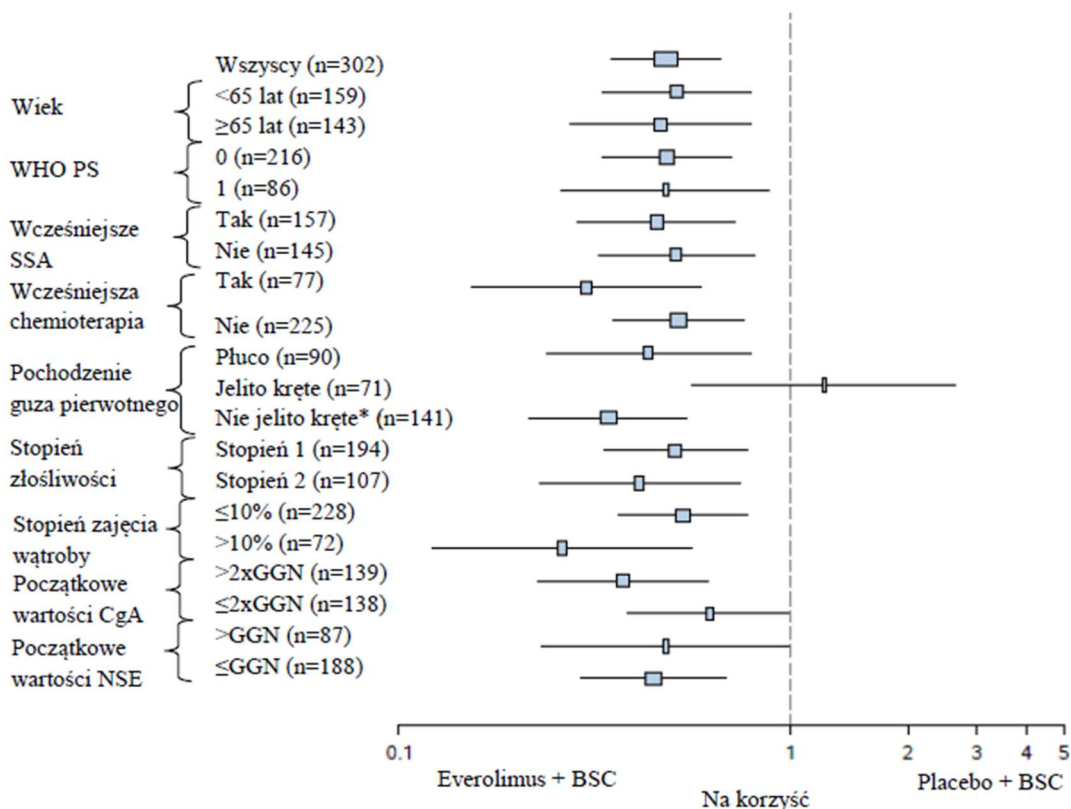


Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku

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

W analizach wspomagających obserwowano pozytywny wpływ leczenia we wszystkich podgrupach z wyjątkiem podgrupy pacjentów z guzem pierwotnym pochodzącym z jelita krętego (jelito kręte: HR=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; inne miejsca poza jelitem krętym: HR=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; Płuco: HR=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79]) (patrz Rycina 5).

**Rycina 5 RADIANT-4 – Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby z uwzględnieniem predefiniowanych podgrup pacjentów (niezależna ocena radiologiczna)**



\*Nie jelito kręte: żołądek, okrężnica, odbytnica, wyrostek robaczkowy, kątnica, dwunastnica, jelito czcze, nowotwór nieznanego pochodzenia lub pochodzący z innych części układu pokarmowego

GGN: Górna granica normy

CgA: Chromogranina A

NSE: Neuronospecyficzna enolaza

Współczynnik ryzyka (95% CI) ze stratyfikowanego modelu Coxa.

Ostateczna analiza przeżycia całkowitego (OS) nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między tymi pacjentami, którzy otrzymywali ewerolimus, a otrzymującymi placebo podczas zaślepionej części leczenia w badaniu (HR=0,90 [95% CI: 0,66 do 1,22]).

Nie obserwowano różnic pomiędzy dwiema grupami w zakresie czasu do definitywnego pogorszenia stanu sprawności wg WHO (HR=1,02; [95% CI: 0,65, 1,61]) i czasu do definitywnego pogorszenia jakości życia(całkowitego wyniku FACT-G HR=0,74; [95% CI: 0,50, 1,10]).

#### Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

RECORD-1 (badanie CRAD001C2240), wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano podawanie ewerolimusu w dawce 10mg/dobę i placebo, w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pacjentów rakanerkowokomórkowego z przerzutami, u których nastąpił postęp choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), (sunitynibem, sorafenibem lub zarówno sunitynibem, jak i sorafenibem). Dozwolone było również wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem alfa. Pacjentów stratyfikowano według skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – MSKCC (rokowanie dobre – pośrednie – niekorzystne) i według rodzaju przebytego leczenia przeciwnowotworowego (1 lub 2 leki z grupy VEGFR-TKI).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby, oceniane na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi na

leczenie guzów litych) i które oceniano w ogólnym, niezależnym przeglądzie ze ślepą próbą. Drugorzędowe punkty końcowe badania to bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, przeżywalność całkowita, objawy związane z chorobą i jakośc życia. Po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby badacz mógł ujawnić przynależność pacjenta do grupy: pacjentom, którzy zostali randomizowani do grupy przyjmującej placebo, mogło być zaoferowane leczenie ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (ang. Independent Data Monitoring Committee) zaleciła zakończenie badań w czasie drugiej analizy w trakcie trwania badania, gdyż osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy.

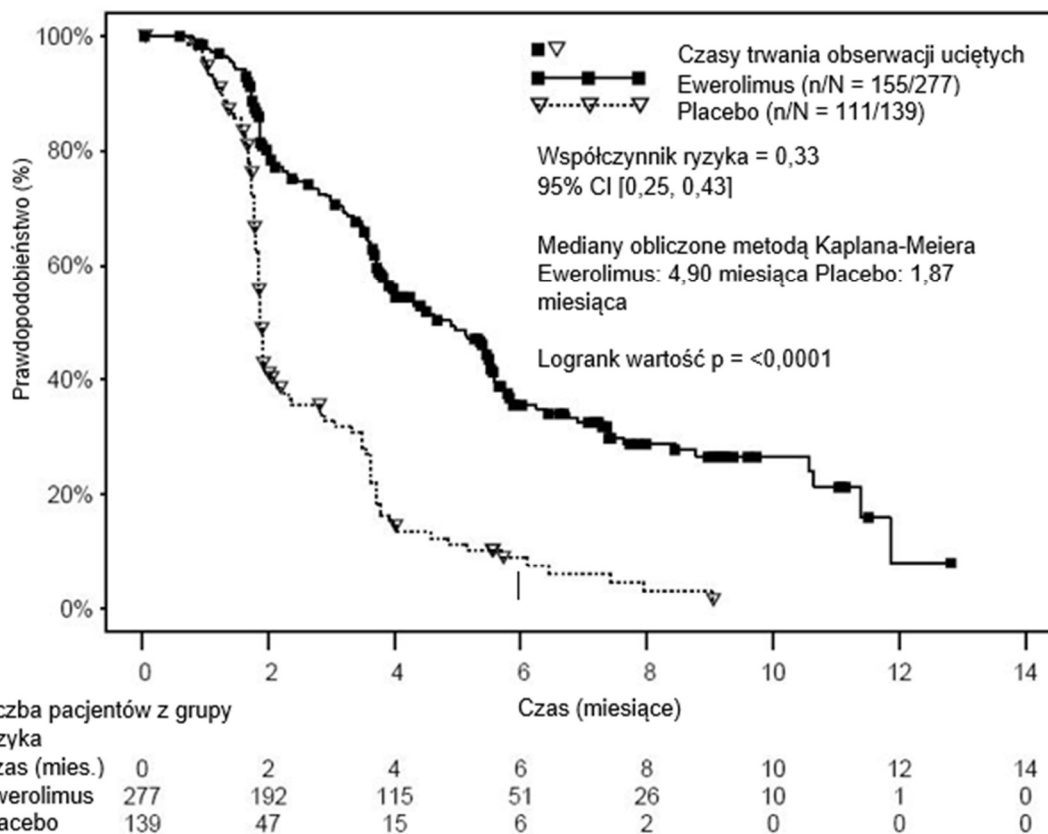
Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej ewerolimus (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]). Mediana czasu trwania leczenia zaślepionego wyniosła 141 dni (zakres 19-451 dni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-295 dni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Ewerolimus wykazał przewagę w porównaniu do placebo, jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli przeżywalność bez progresji choroby, ze statystycznie istotnym 67% zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub śmierci (patrz Tabela 7 i Rycina 6).

**Tabela 7 RECORD-1 – Wyniki przeżywalności bez progresji choroby**

Populacja	n	Ewerolimus n=277	Placebo n=139	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
		<b>Średni czas przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)</b>			
<b>Analiza pierwszorzędowa</b>					
Cała (ogólna niezależna analiza zaślepionej grupy pacjentów)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Analizy wspomagające/czułości</b>					
Cała (przeгляdy częściowe dokonane przez badaczy)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>Skala prognostyczna MSKCC (zaślepienie niezależne przeglądy dokonane centralnie)</i>					
Małe ryzyko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Umiarkowane ryzyko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Duże ryzyko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Logarytmiczny test rang z warstwowym doborem prób					

**Rycina 6 RECORD-1 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności bez postępu choroby (niezależna ocena centralna)**



Wskaźniki przeżywalności bez progresji choroby w okresie sześciu miesięcy wyniosły 36% w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu z 9% w grupie przyjmującej placebo.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną zaobserwowano u 5 pacjentów (2%) przyjmujących ewerolimus, podczas gdy nie zaobserwowano jej w ogóle w grupie przyjmującej placebo. Tym samym, przeżywalność bez progresji choroby dotyczy głównie populacji z ustabilizowaną chorobą (odpowiadającej 67% grupy przyjmującej ewerolimus).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności ogólnej (współczynnik ryzyka 0,87; przedział ufności: 0,65–1,17;  $p=0,177$ ). Po stwierdzeniu progresji choroby i podaniu ewerolimusu pacjentom przydzielonym pierwotnie do grupy placebo, wykazano brak różnic w ogólnej przeżywalności związanych z rodzajem leczenia.

#### Inne badania

Zapalenie jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych ewerolimusem (patrz punkt 4.4 i 4.8). W badaniu z jedną grupą terapeutyczną przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu z udziałem kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ( $n=92$ ) stosowano miejscowe leczenie bezalkoholowym doustnym roztworem deksametazonu o stężeniu 0,5 mg/5 ml w postaci płynu do płukania jamy ustnej (4 razy na dobę przez pierwsze 8 tygodni), od chwili rozpoczynania leczenia ewerolimusem (w dawce 10 mg/dobę) w skojarzeniu z eksemestanem (w dawce 25 mg/dobę), aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia  $\geq 2$ . po 8 tygodniach wyniosła 2,4% ( $n=2/85$  pacjentek, u których możliwe było dokonanie oceny), co było wartością mniejszą niż odsetek zgłaszany w przeszłości. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia 1. wyniosła 18,8% ( $n=16/85$ ) i nie zgłaszano żadnych przypadków zapalenia jamy ustnej o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla ewerolimusu we wskazaniach onkologicznych i w stwardnieniu guzowatym (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*), z wyjątkiem nieznacznie zwiększonej częstości występowania kandydozy jamy ustnej, którą zgłaszano u 2,2% ( $n=2/92$ ) pacjentek.



## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ewerolimus we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, nowotworami neuroendokrynnymi klatki piersiowej i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu  $C_{max}$  po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość  $C_{max}$  jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

### *Wpływ pokarmu*

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na ewerolimus w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max}$  o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a  $C_{max}$  o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

### Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji  $V_d$  wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

### Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całą farmakologiczną aktywność ewerolimusu.

### Eliminacja

Średni klirens po podaniu doustnym (CL/F) ewerolimusu w dawce 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 l/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepach. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

### Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi  $AUC_{0-\gamma}$  w stanie stacjonarnym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu dwóch tygodni. Wartości  $C_{max}$  są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg.  $T_{max}$  występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy  $AUC_{0-\gamma}$  oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka ewerolimusy były oceniane w dwóch badaniach z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusy w postaci tabletek 8 i 34 pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby.

W pierwszym badaniu średnia AUC ewerolimusy podanego 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) wzrosła dwukrotnie w porównaniu z 8 pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

W drugim badaniu z udziałem 34 pacjentów z innym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn.  $AUC_{0-inf}$ ) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.

Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku uzasadniają zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh.

Na podstawie wyników osiągniętych z dwóch badań, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimusy. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimusy u pacjentów po przebytych przeszczepie.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimusy podanego doustnie.

#### *Przynależność etniczna*

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że CL/F jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusy oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrzenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Coxsackie u małp, zakażenie żołądka i jelit

miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona przy dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; przy 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te ograniczały płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu.

Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność samic. Jednak doustne dawki ewerolimusu podane samicom szczurów wynoszące  $\geq 0,1$  mg/kg (około 4% AUC<sub>0-24h</sub> u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 10 mg) skutkowały zwiększeniem ilości poronień.

Ewerolimus przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla embrionu i płodu przy ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło przy dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na embriony objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimusu myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet przy najwyższych dawkach, będących odpowiednio 3,9 i 0,2 razy większe od szacowanej ekspozycji u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Butylohydroksytoluen (E321)  
Hypromeloza (2910) (3 mPa·s)  
Laktoza  
Laktoza jednowodna  
Krospowidon (typ A)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Everolimus Accord, 2,5 mg, tabletki

Blistry OPA/Al/PVC/Al zawierające 30 lub 90 tabletek.

Everolimus Accord, 5 mg, tabletki

Everolimus Accord, 10 mg, tabletki

Blistry OPA/Al/PVC/Al zawierające 10, 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Everolimus Accord, 2,5 mg, tabletki: 24922

Everolimus Accord, 5 mg, tabletki: 24923

Everolimus Accord, 10 mg, tabletki: 24924

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.2018

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.05.2022