

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Everolimus Sandoz 2,5 mg tabletid  
Everolimus Sandoz 5 mg tabletid  
Everolimus Sandoz 10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### **Everolimus Sandoz 2,5 mg tabletid**

Üks tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 74,2 mg laktoosi.

#### **Everolimus Sandoz 5 mg tabletid**

Üks tablett sisaldab 5 mg everoliimust.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 148,4 mg laktoosi.

#### **Everolimus Sandoz 10 mg tabletid**

Üks tablett sisaldab 10 mg everoliimust.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 296,8 mg laktoosi.

INN. *Everolimusum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

#### **Everolimus Sandoz 2,5 mg tabletid**

Valged kuni kergelt kollakad, piklikud kaldservadega ja ilma poolitusjooneta tabletid, suurusega ligikaudu 10,1 x 4,1 mm, mille ühel küljel on graveering „LCL“ ja teisel küljel „NVR“.

#### **Everolimus Sandoz 5 mg tabletid**

Valged kuni kergelt kollakad, piklikud kaldservadega ja ilma poolitusjooneta tabletid, suurusega ligikaudu 12,1 x 4,9 mm, mille ühel küljel on graveering „5“ ja teisel küljel „NVR“.

#### **Everolimus Sandoz 10 mg tabletid**

Valged kuni kergelt kollakad, piklikud kaldservadega ja ilma poolitusjooneta tabletid, suurusega ligikaudu 15,1 x 6,0 mm, mille ühel küljel on graveering „UHE“ ja teisel küljel „NVR“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

#### Kaugelearenenud östrogeenretseptor-positiivne rinnavähk

Kaugelearenenud östrogeenretseptor-positiivse ja HER2/neu negatiivse rinnavähi ravi kombinatsioonis eksemestaaniga postmenopausis naistel, kellel ei esine pärast vähi taasteket või progresseerumist mittesteroidsete aromataasi inhibiitorite kasutamise järgselt arenenud sümptomaatilist vistseraalset haigust.

#### Pankrease päritolu neuroendokriinsed kasvaja

Mitteopereeritavate või metastaatiliste, kõrgelt või mõõdukalt diferentseerunud pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvaja ravi progresseeruva haigusega täiskasvanutel.

#### Seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinsed kasvaja

Mitteopereeritavate või metastaatiliste, kõrgelt diferentseerunud (G1 või G2) seedetrakti või kopsu päritolu mittefunktsionaalsete neuroendokriinsete kasvaja ravi progresseeruva haigusega täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Neerurakk-kartsinoom

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi ravi patsientidel, kelle haigus on VEGF-vastase ravi ajal või pärast seda progresseerunud.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Everolimus Sandozega peab alustama ja kontrollima vähiravi kogemusega arst.

#### Annustamine

Erinevate annustamisskeemide jaoks on Everolimus Sandoz saadaval 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tablettidena.

Soovitav annus on 10 mg everoliimust üks kord ööpäevas. Ravi tuleb jätkata, kuni patsient ei saa ravist enam kliinilist kasu või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Kui annus ununeb manustamata, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal.

#### *Annuse kohandamine kõrvaltoimete esinemise tõttu*

Tõsiste ja/või talumatute kahtlustatavate kõrvaltoimete ravi korral võib osutuda vajalikuks annuse vähendamine ja/või Everolimus Sandozega ravi ajutine katkestamine. 1. astme kõrvaltoimete korral ei ole annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Kui annuse vähendamine osutub vajalikuks, on soovitatav annus 5 mg ööpäevas ning ei tohi olla väiksem kui 5 mg ööpäevas.

Tabel 1 võtab kokku soovitused annuse kohandamiseks vastavalt kindlale kõrvaltoimele (vt ka lõik 4.4).

**Tabel 1. Soovitused Everolimus Sandoze annuse kohandamiseks**

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Raskusaste<sup>1</sup></b>	<b>Everolimus Sandoze annuse kohandamine</b>
Mittenaakuslik pneumoniit	2. aste	Kaaluda ravi katkestamist, kuni sümptomid paranevad ≤ 1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas. Katkestada ravi, kui 4 nädala jooksul ei ole toimunud paranemist.
	3. aste	Katkestada ravi, kuni sümptomid on paranenud ≤ 1. astmeni. Kaaluda ravi taasalustamist annuses 5 mg ööpäevas. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi.

Stomatiit	2. aste	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni. Taasalustada ravi samas annuses. Kui stomatiit tekib uuesti 2. astmel, katkestada ravi, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	4. aste	Katkestada ravi.
Teised mittehematoloogilised mürgistused (välja arvatud metaboolsed juhud)	2. aste	Kui mürgistus on talutav, ei ole vaja annust kohandada. Kui mürgistus muutub talumatuks, tuleb ravi ajutiselt katkestada, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni. Taasalustada ravi samas annuses. Kui mürgistus tekib uuesti 2. astmel, tuleb ravi katkestada, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni. Kaaluda ravi taaslustamist annuses 5 mg ööpäevas. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi.
Metaboolsed sündmused (nt hüperglükeemia, düslipideemia)	2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	4. aste	Katkestada ravi.
Trombotsütopeenia	2. aste ( $< 75$ , $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Taasalustada ravi samas annuses.
	3. ja 4. aste ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 1. astmeni ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
Neutropeenia	2. aste ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste ( $< 1$ , $\geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 2. astmeni ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Taasalustada ravi samas annuses.
	4. aste ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 2. astmeni ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
Febriilne neutropeenia	3. aste	Ravi ajutine katkestamine, kuni on toimunud paranemine $\leq$ 2. astmeni ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) ja palaviku kadumiseni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	4. aste	Katkestada ravi.
<sup>1</sup> Raskusastmed vastavad USA riikliku vähiinstituudi ( <i>National Cancer Institute</i> , NCI) kõrvaltoimete üldterminoloogia kriteeriumitele ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) versioonile 3.0.		

#### *Patsientide erirühmad*

Eakad (vanuses  $\geq$  65 aastat)

Annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

- Kerge maksakahjustus (Child-Pugh' klass A) – soovitatav annus on 7,5 mg ööpäevas.
- Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B) – soovitatav annus on 5 mg ööpäevas.

- Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C) – Everolimus Sandoz on soovitatav ainult juhul, kui oodatav kasu on suurem kui risk. Sellisel juhul ei tohi ületada annust 2,5 mg ööpäevas.

Kui patsiendi maksa seisund (Child-Pugh' klass) ravi ajal muutub, tuleb annust kohandada. (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Everolimus Sandoze ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Everolimus Sandozt manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas iga päev kindlal kellaajal, alati koos toiduga või alati tühja kõhuga (vt lõik 5.2). Everolimus Sandoze tabletid tuleb alla neelata tervelt koos klaasi veega. Tablette ei tohi närida ega purustada.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Mittenakkuslik pneumoniit

Mittenakkuslik pneumoniit tekib rapamütsiini derivaatide klassi ravimite, sealhulgas everoliimuse toime. Everolimus Sandozt võtvatel patsientidel on sageli teatatud mittenakkusliku pneumoniidi (sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse) juhtudest (vt lõik 4.8). Mõned juhud olid tõsised ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga. Mittenakkusliku pneumoniidi diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised hingamisteede häirete tunnused ja sümptomid, nagu näiteks hüpoksia, pleuraefusioon, köha või hingeldus, ja kellel nakkuslikud, neoplastilised ja teised ravimist mittetingitud põhjused on asjakohaste analüüsides välistatud. Mittenakkuslikust pneumoniidist tuleb diferentsiaaldiagnoosina välistada oportunistlikud infektsioonid, nagu *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) (vt allpool lõik „Infektsioonid“). Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti otsekohe mis tahes uutest või süvenevatest hingamisteede sümptomitest.

Patsiendid, kellel tekivad radioloogilised muutused, mis viitavad mittenakkuslikule pneumoniidile, kuid kellel sümptomid puuduvad või neid esineb vähe, võivad jätkata ravi Everolimus Sandozega ilma annust kohandamata. Kui sümptomid on mõõdukad (2. aste) või rasked (3. aste), võib määrata ravi kortikosteroididega kliiniliste sümptomite taandumiseni.

PJP, PCP profülaktikat võib kaaluda patsientidel, kes vajavad mittenakkusliku pneumoniidi korral ravi kortikosteroidiga.

#### Infektsioonid

Everoliimusel on immunosupressiivne toime, mistõttu võib ravim muuta patsiendid vastuvõtlikuks bakteriaalsetele, seen-, viirus- või algloomade poolt põhjustatud nakkustele, sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud nakkustele (vt lõik 4.8). Everolimus Sandozt võtvatel patsientidel on kirjeldatud lokaalseid ja süsteemseid nakkusi, sealhulgas kopsupõletikku, teisi bakteriaalseid nakkusi, invasiivseid seennakkusi, nagu näiteks aspergilloosi, kandidiaasi või PJP, PCP ja viirusinfektsioone, sealhulgas B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist. Mõned nakkused on olnud tõsised (nt põhjustanud sepsist, hingamis- või maksapuudulikkust) ja aeg-ajalt lõppenud surmaga.

Arstid ja patsiendid peavad Everolimus Sandozega seonduvale suurenenud nakkusohule tähelepanu pöörama. Eelnevalt esinevaid infektsioone tuleb ravida asjakohaselt ja need peavad olema enne Everolimus Sandozega ravi alustamist täielikult lahenenud. Everolimus Sandoze võtmise ajal tuleb olla valvas nakkustunnuste ja -sümptomite osas. Kui infektsioon diagnoositakse, tuleb viivitamatult määrata asjakohane ravi ning kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist Everolimus Sandozega.

Kui diagnoositakse invasiivne süsteemne seennakkus, tuleb ravi Everolimus Sandozega viivitamatult ja jäädavalt lõpetada ning määrata patsiendile sobiv seenevastane ravi.

Everoliimust saanud patsientidel on teatatud PJP, PCP juhtudest, mõnel juhul surmlõppega. PJP/PCP võib olla seotud kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamisega. PJP, PCP profülaktikat tuleb kaaluda, kui samaaegselt on vaja kasutada kortikosteroidide või teisi immunosupressiivseid aineid.

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Everoliimuse kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mille ilminguteks on muuhulgas (kuid mitte ainult) anafülaksia, hingeldus, nahaõhetus, rindkerevalu või angioödeem (nt hingamisteede või keele turse koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.3).

#### Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (nt hingamisteede või keele turse, koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.5).

#### Stomatiit

Everolimus Sandozt saavatel patsientidel on kõige sagedamini esinev kõrvaltoime stomatiit, sealhulgas suuhaavandid ja suuõõne mukosiit (vt lõik 4.8). Stomatiit esineb enamasti esimese 8 ravinädala jooksul. Ühe uuringuharuga uuring, kus postmenopausis rinnavähiga naised said everoliimust koos eksemestaaniga, näitas, et kasutades esimesel 8 ravinädalal suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldavat lahust, võib väheneda stomatiidi esinemissagedus ja raskusaste (vt lõik 5.1). Seetõttu võib stomatiidi käsitlusse kuuluda profülaktika ja/või paikne ravi, näiteks suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldav lahus. Siiski tuleb vältida toodete kasutamist, mis sisaldavad alkoholi, vesinikperoksiidi, joodi ja tüümiani derivaate, kuna need võivad seisundit halvendada. Soovitav on jälgida ja ravida seennakkust, eriti kui patsienti ravitakse kortikosteroidide sisaldavate ravimitega. Kui seennakkust ei ole diagnoositud, ei tohi seenevastaseid ravimeid kasutada (vt lõik 4.5).

#### Neerupuudulikkuse juhud

Everolimus Sandozega ravi saanud patsientidel on täheldatud neerupuudulikkuse (sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse) juhtusid, kusjuures osa neist surmlõppega (vt lõik 4.8). Patsientide neerufunktsiooni tuleb jälgida iseäranis siis, kui patsientidel on täiendavaid riskitegureid, mis võivad veelgi neerufunktsiooni kahjustada.

#### Laboratoorsed analüüsid ja jälgimine

##### *Neerufunktsioon*

Teatatud on seerumi kreatiniinisalduse suurenemise juhtudest, mis on tavaliselt kerge, ja proteiinuuriast (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Everolimus Sandozega ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas mõõta vere jääklämmastikku, proteiinide sisaldust uriinis või seerumi kreatiniinisaldust.

##### *Glükoosisisaldus veres*

Teatatud on hüperglükeemia juhtudest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Everolimus Sandozega ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida tühja kõhu seerumi glükoosisisaldust. Kui Everolimus Sandozt manustatakse koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüperglükeemiat, on soovitatav sagedasem glükoosisisalduse jälgimine. Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist Everolimus Sandozega saavutada optimaalne glükeemiline kontroll.

##### *Vere lipiidid*

Teatatud on düslipideemia juhtudest (sealhulgas hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia). Soovitav on vere kolesterooli- ja triglütseriidide sisalduse jälgimine enne Everolimus Sandozega ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal ning samuti on soovitatav asjakohase ravi rakendamine.

##### *Hematoloogilised näitajad*

Teatatud on hemoglobiini, lümfotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide hulga vähenemisest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Everolimus Sandozega ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav teostada täielik vereanalüüs.

#### Funktsionaalsed kartsinoidtuumorid

Randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus võrreldi funktsionaalse kartsinoidtuumoriga patsientidel Everolimus Sandoze ja depoo-oktreotiidi platseebo ning depoo-oktreotiididega. Uuring ei saavutanud esmast efektiivsuse tulemusnäitajat (progressioonivaba elulemus, [*progression-free-survival*, PFS]) ning üldise elulemuse vaheanalüüsis olid platseebo- ja depoo-oktreotiidirühmas arvuliselt paremad tulemused. Seega ei ole Everolimus Sandoze ohutus ja efektiivsus funktsionaalse kartsinoidtuumoriga patsientide puhul kindlaks tehtud.

#### Seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinsete kasvajate prognostilised näitajad

Enne ravi alustamist Everolimus Sandozega tuleb teha individuaalne kasu-riski hindamine patsientidel, kellel on mittefunktsionaalne seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinne kasvaja ja enne ravi alustamist head prognostilised näitajad, nt kasvaja primaarne päritolu iileumist ning normaalsed kromograniiin A väärtused või haigus ei hõlma luukude. Piiratud hulgal tõendeid on esitatud soodsa mõju kohta progressioonivabale elulemusele patsientide alarühmas, kellel kasvaja primaarne päritolu oli iileum (vt lõik 5.1).

#### Koostoimed

CYP3A4 ja/või mitmeid ravimeid rakust välja pumpava P-glükoproteiini (PgP) inhibiitorite ja indutseerijatega samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui mõõdukate CYP3A4 ja/või PgP inhibiitori või indutseerija samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt jälgida. Võib kaaluda Everolimus Sandoze annuse korrigeerimist AUC alusel (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi tugevate CYP3A4/PgP inhibiitoritega viib everoliimuse plasmakontsentratsiooni märkimisväärse suurenemiseni (vt lõik 4.5). Praegu puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste andmiseks sellises olukorras. Seepärast ei ole Everolimus Sandoze ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kui Everolimus Sandozt võetakse koos suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, on võimalike ravimite koostoimete tõttu vajalik ettevaatus. Kui Everolimus Sandozt võetakse koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (nt pimosiid, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, kinidiin või tungaltera alkaloidide derivaadid), tuleb patsienti jälgida ravimi infolehes kirjeldatud suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

#### Maksakahjustus

Everoliimuse ekspoosioon oli suurenenud kerge (Child-Pugh' klass A), mõõduka (Child-Pugh' klass B) ja raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Everolimus Sandozt soovitatakse patsientidele, kellel on raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C) ainult juhul, kui võimalik kasu on suurem kui risk (vt lõigud 4.2 and 5.2).

Kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta hetkel puuduvad andmed, mis toetavad annuse kohandamise soovitusi maksakahjustusega patsientidele kõrvaltoimete esinemise korral.

#### Vaktsineerimine

Everolimus Sandoze võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.5).

#### Everolimus Sandoz sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Haavaparanemise komplikatsioonid

Haavaparanemise häired on rapamütsiini derivaatidele, sh everoliimusele iseloomulik toime. Seetõttu peab olema ettevaatlik Everolimus Sandoze kasutamisel operatsioonieelsel perioodil.

#### Kiiritusravi tüsistused

Everoliimuse kasutamisel kiiritusravi ajal või kohe pärast seda teatati tõsistest ja rasketest kiiritusreaktsioonidest (nagu kiiritusösofagiit, kiirituspneumoniit ja naha kiirguskahjustus), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust kiiritusravi toksilisuse potentseerumise suhtes everoliimust võtvatel patsientidel lähedases ajalises seoses kiiritusraviga.

Lisaks on everoliimust võtvatel patsientidel teatatud kiirituskahjustuse taastekkest (*radiation recall syndrome*, RRS), kui patsiendid on varasemalt saanud kiiritusravi. Kiirituskahjustuse taastekkel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist everoliimusega.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Everoliimus on CYP3A4 substraat ning ka PgP substraat ja mõõdukas inhibiitor. Seetõttu võivad CYP3A4 ja / või PgP-le toimivad ravimid mõjutada everoliimuse imendumist ja järgnevat eritumist. *In vitro* katsed on näidanud, et everoliimus on CYP3A4 konkureeriv inhibiitor ja CYP2D6 segatüüpi inhibiitor.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud CYP3A4 ja PgP inhibiitorite ning indutseerijatega on toodud tabelis 2 allpool.

#### CYP3A4 ja PgP inhibiitorid, mis suurendavad everoliimuse kontsentratsiooni

CYP3A4 või PgP inhibiitorid võivad põhjustada everoliimuse kontsentratsiooni suurenemist veres, vähendades ravimi metabolismi või väljapumpamist soolerakkudest.

#### CYP3A4 ja PgP indutseerijad, mis vähendavad everoliimuse kontsentratsiooni

CYP3A4 või PgP indutseerijad võivad vähendada everoliimuse kontsentratsiooni veres, suurendades ravimi metabolismi või väljavoolu soolerakkudest.

**Tabel 2. Teiste toimeainete mõju everoliimusele**

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime – everoliimuse AUC/C <sub>max</sub> muutus Geomeetriline keskmine suhe (tähdeldatud vahemik)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Tugevad CYP3A4/PgP inhibiitorid</b>		
<b>Ketokonasool</b>	AUC ↑ 15,3-kordne (vahemik 11,2...22,5) C <sub>max</sub> ↑ 4,1-kordne (vahemik 2,6...7,0)	Everolimus Sandoze ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
<b>Itrakonasool, posakonasool, vorikonasool</b>	Koostoimeid ei ole uuritud. On oodata everoliimuse kontsentratsiooni olulist suurenemist.	
<b>Telitromütsiin, klaritromütsiin</b>		
<b>Nefasodoon</b>		
<b>Ritonaviir, atasanaviir, sakvinaaviir, darunaviir, indinaviir, nelfinaviir</b>		
<b>Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid</b>		

<b>Erütromütsiin</b>	AUC ↑ 4,4-kordne (vahemik 2,0...12,6) C <sub>max</sub> ↑ 2,0-kordne (vahemik 0,9...3,5)	Ettevaatlik peab olema juhul, kui mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite või PgP inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida. Kui patsient vajab samaaegset ravi mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitoriga, võib kaaluda annuse vähendamist 5 mg või 2,5 mg-ni ööpäevas. Kuid sellise annuse korrigeerimise kohta kliinilised andmed puuduvad. Inimestevaheliste erinevuste tõttu ei pruugi soovitatav annuse korrigeerimine olla optimaalne kõikide inimeste jaoks, seetõttu on soovitatav kõrvaltoimete hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kui mõõduka inhibiitori kasutamine lõpetatakse, siis tuleb arvestada puhastumisperiodiks vähemalt 2...3 päeva (enimkasutatavate mõõdukate inhibiitorite keskmine eliminatsiooniaeg), enne kui võetakse uuesti kasutusele Everolimus Sandoze annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist.
<b>Imatiniib</b>	AUC ↑ 3,7-kordne C <sub>max</sub> ↑ 2,2-kordne	
<b>Verapamiil</b>	AUC ↑ 3,5-kordne (vahemik 2,2...6,3) C <sub>max</sub> ↑ 2,3-kordne (vahemik 1,3...3,8)	
<b>Suukaudne tsüklosporiin</b>	AUC ↑ 2,7-kordne (vahemik 1,5...4,7) C <sub>max</sub> ↑ 1,8-kordne (vahemik 1,3...2,6)	
<b>Kannabidiool (PgP inhibiitor)</b>	AUC ↑ 2,5-kordne C <sub>max</sub> ↑ 2,5-kordne	
<b>Flukonasool</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
<b>Diltiaseem</b>		
<b>Dronedaroon</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
<b>Amprenaviir, fosamprenaviir</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
<b>Greibimahl või muu toit, mis mõjutab CYP3A4/PgP</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist (toime on väga varieeruv).	Kooskasutamist tuleb vältida.
<b>Tugevad ja mõõdukad CYP3A4 indutseerijad</b>		
<b>Rifampitsiin</b>	AUC ↓ 63% (vahemik 0...80%) C <sub>max</sub> ↓ 58% (vahemik 10...70%)	CYP3A4 tugevate indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui on vaja samaaegselt manustada CYP3A4 tugevat indutseerijat, tuleb kaaluda Everolimus Sandoze annuse suurendamist 5 mg või väiksema annuse kaupa 10 mg-lt 20 mg-ni ööpäevas indutseerijate võtmise järgselt 4. ja 8. päeval. See Everolimus Sandoze annus peaks tagama AUC väärtused vahemikus, mida täheldatakse indutseerijate samaaegse manustamiseta. Samas puuduvad kliinilised andmed sellise annuse kohandamise kohta. Kui ravi indutseerijaga lõpetatakse, siis tuleb arvestada puhastumisperiodiks vähemalt 3...5 päeva (mõistlik aeg olulise ensüümi deinduktsiooniks), enne kui võetakse uuesti kasutusele Everolimus Sandoze annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist.
<b>Deksametasoon</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
<b>Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
<b>Efavirens, nevirapiin</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
<b>Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist.	

Ained, mille plasmakontsentratsioon võib everoliimuse toimel muutuda



*In vitro* tulemuste põhjal ei ole tõenäoline PgP, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibeerimine suukaudsete 10 mg ööpäevaste annuste manustamise järgselt saavutatud süsteemsete kontsentratsioonide puhul. Siiski ei saa välistada CYP3A4 ja PgP inhibeerimist sooles. Koostoimete uuring tervetel uuritavatel näitas, et suukaudne CYP3A tundliku substraadi midasolaami ja everoliimuse samaaegne manustamine viis midasolaami  $C_{max}$  25% tõusuni ja midasolaami  $AUC_{(0-inf)}$  30% tõusuni. Mõju on tõenäoliselt põhjustatud soole CYP3A4 inhibeerimisest everoliimuse poolt. Seega võib everoliimus mõjutada samaaegselt suukaudselt manustatud CYP3A4 substraatide biosaadavust. Siiski ei ole süsteemselt manustatud CYP3A4 substraatide ekspositsioonile oodata kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.4).

Everoliimuse ja depoo-oktreotiidi koosmanustamisel suurenes oktreotiidi minimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{min}$ ) geomeetrilise keskmise suhtega (everoliimus/platseebo) 1,47. Kliiniliselt olulist toimet everoliimuse efektiivsuse vastusele kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel ei suudetud kindlaks teha.

Everoliimuse ja eksemestaani koosmanustamine tõstis eksemestaani  $C_{min}$  ja  $C_{2h}$  vastavalt 45% ja 64%. Siiski ei olnud vastav östradioolisisaldus tasakaalukontsentratsiooni tingimustel (4 nädalat) kahe ravirühma vahel erinev. Seda kombinatsiooni saavate hormoonretseptor-positiivse kaugelearenenud rinnavähiga patsientide hulgas ei täheldatud eksemestaaniga seotud kõrvaltoimete esinemise suurenemist. Eksemestaanisalduse suurenemine ei mõjuta tõenäoliselt efektiivsust või ohutust.

#### Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

#### Vaktsineerimine

Everolimuse Sandoz võib mõjutada organismi immuunreaktsiooni vaktsiinile, seega võib vaktsineerimine Everolimuse Sandoze võtmise ajal olla vähemtõhus. Everolimuse Sandoze võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.4). Elusvaktsiinid on näiteks: intranasaalne gripivaktsiin, leetrite, mumpsi ja punetiste vaktsiin, suukaudne poliomüeliidi elusvaktsiin, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) vaktsiin, kollalpalaviku, tuulerõugete ja TY21a tüüfuse vaktsiinid.

#### Kiiritusravi

Everoliimust võtvatel patsientidel on teatatud kiiritusravi toksilisuse potentseerumisest (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad everoliimuse võtmise ajal ja kuni kaheksa nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutama suure efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (nt suukaudne, süstitav või implanteeritav hormonaalne östrogeni mittesisaldav rasestumisvastane vahend, progesterooni sisaldav kontratseptiiv, hüsterektoomia, munajuhade sterilisatsioon, seksuaalvahekorra hoidumine, barjäärimeetodid, emakasisene vahend ja/või naise/mehe steriliseerimine). Meessoost patsientidel ei tohi keelata üritada last saada.

#### Rasedus

Everoliimuse kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüotoksilisust ja fetotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata.

Everoliimust ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas everoliimus eritub rinnapiima. Kuid rottidel erituvad everoliimus ja/või selle metaboliidid kergesti piima (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi naised everoliimuse võtmise ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust last rinnaga toita.

#### Fertiilsus

Everoliimuse võimalik infertiilne toime mees- ja naispatsientidele on teadmata, sellegi poolest on naispatsientidel leitud amenorröa (sekundaarne amenorröa ja teised menstruaatsiooni ebareeglipärasused) ja sellega seotud luteiniseeriva hormooni (LH)/folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) vahelist tasakaalutust. Mittekliinilistes uuringutes on leitud, et ravi everoliimusega võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Everolimus Sandoz mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel, kui neil tekib Everolimus Sandozega ravi ajal väsimus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on kogutud üheteiskümnest kliinilisest uuringust, kus raviti Everolimus Sandozega kokku 2879 patsienti, uuringutest viis olid randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga III faasi uuringud ja kuus olid avatud I faasi ja II faasi uuringud seoses kinnitatud näidustustega.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (esinemissagedus  $\geq 1/10$ ) ohutuse koondandmetes olid (esinemissageduse kahanemise järjekorras): stomatiit, lööve, väsimus, kõhulahtisus, infektsioonid, iiveldus, söögiisu vähenemine, aneemia, düsgeusia, pneumoniit, perifeerne turse, hüperglükeemia, asteenia, sügelus, kehakaalu langus, hüperkolesteroleemia, ninaverejooks, kõha ja peavalu.

Kõige sagedamini esinenud 3...4. astme kõrvaltoimed (esinemissagedus  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) olid stomatiit, aneemia, hüperglükeemia, infektsioonid, väsimus, kõhulahtisus, pneumoniit, asteenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, düspnoe, proteiinuuria, lümfopeenia, verejooks, hüpofosfateemia, lööve, hüpertensioon, pneumoonia,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine ja diabeet. Raskusastmed on määratud CTCAE versiooni 3.0 ja 4.03 järgi.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on ohutusandmete koondamisel saadud registreeritud kõrvaltoimete esinemissageduste kategooriad. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate kaupa. Esinemissageduse kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	Infektsioonid <sup>a, *</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Aneemia
Sage	Trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	Pantsütopeenia
Harv	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus

<b>Ainevahetus-ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia
Sage	Hüpertriglütserideemia, hüpfosfateemia, diabeet, hüperlipideemia, hüpokaleemia, dehüdratsioon, hüpokaltseemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage	Unetus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Düsgeusia, peavalu
Aeg-ajalt	Maitsemeele kaotus
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	Silmalaugude turse
Aeg-ajalt	Konjunktiviit
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	Südame paispuudulikkus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Verejooks <sup>b</sup> , hüpertensioon, lümfödeem <sup>g</sup>
Aeg-ajalt	Nahaõhetus, süvaveenitromboos
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	Pneumoniit <sup>c</sup> , ninaverejooks, kõha
Sage	Düspnoe
Aeg-ajalt	Verikõha, kopsuarteri emboolia
Harv	Äge respiratoorne distress-sündroom
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Stomatiit <sup>d</sup> , kõhulahtisus, iiveldus
Sage	Oksendamine, suukuivus, kõhuvalu, limaskestapõletik, valulik suu, düspepsia, düsfaagia
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Lööve, sügelus
Sage	Naha kuivus, küünekahjustus, kerge alopeetsia, akne, erüteem, küünte murdumine, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, naha irdumine, nahakahjustus
Harv	Angioödeem
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage	Proteinuuria*, vere kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus*
Aeg-ajalt	Sagenenud urineerimine päevasel ajal, äge neerupuudulikkus*
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel <sup>e</sup>
Aeg-ajalt	Amenorröa <sup>e</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Väsimus, asteenia, perifeersed tursed
Sage	Pürektsia
Aeg-ajalt	Mittekardiaalne rindkerevalu, haavaparanemise häired
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Kehakaalu langus
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	

Teadmata <sup>f</sup>	Kiirituskahjustuse taasteke, kiiritusreaktsiooni potentsierumine
<p>* Vt ka alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“</p> <p><sup>a</sup> Hõlmab kõiki organsüsteemi klassi „infektsioonid ja infestatsioonid“ kuuluvaid reaktsioone sealhulgas (sage) pneumoonia, kuseteede infektsioon; (aeg-ajalt) bronhiit, <i>herpes zoster</i>, sepsis, abstsess ja mõned oportunistlike infektsioonide juhud [nt aspergilloos, kandidiaas, PJP, PCP ja B-hepatiit (vt ka lõik 4.4)] ning (harv) viiruslik müokardiit</p> <p><sup>b</sup> Sisaldab erinevaid veritsuse episoode erinevates kehapiirkondades, mida ei ole loetletud eraldi</p> <p><sup>c</sup> Hõlmab (väga sage) pneumoniiti, (sage) interstitsiaalset kopsuhaigust, kopsuinfiltratsiooni ja (harv) pulmonaalset alveolaarset hemorraagiat, kopsukahjustust ja alveoliiti</p> <p><sup>d</sup> Hõlmab (väga sage) stomatiiti, (sage) aftooset stomatiiti, suu- ja keelehaavandeid ning (aeg-ajalt) keelevalu, glossiiti</p> <p><sup>e</sup> Esinemissagedus põhineb 10- kuni 55-aastastelt naistelt kogutud koondandmetel</p> <p><sup>f</sup> Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime</p> <p><sup>g</sup> Kõrvaltoime määrati turuletulekujärgsete teatiste põhjal. Esinemissagedus määrati onkoloogiliste uuringute ohutuse koondandmete põhjal</p>	

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud tõsiste B-hepatiidi reaktiveerumise juhtudega, sealhulgas surmlõppega. Infektsiooni reaktivatsioon on immunosupressiooni perioodil oodatav.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud neerupuudulikkuse (sealhulgas surmlõppega) juhtude ja proteiinuuriaga. Soovitav on neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud amenorröa juhtudega (sekundaarne amenorröa ja teised menstruaatsiooni ebareeglipärasused).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud PJP, PCP juhtudega, mõnel juhul surmlõppega (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on teatatud angioödemist AKE inhibiitorite samaaegse kasutamisega ja ilma (vt lõik 4.4).

### Eakad

Ohutuse koondandmetes oli 37% Everolimus Sandozega ravi saavatest patsientidest  $\geq 65$ -aastased. Patsientide osakaal, kes kõrvaltoimete tõttu ravi katkestas oli suurem  $\geq 65$ -aastaste hulgas (20% vs 13%). Kõige sagedamini ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoniit (sealhulgas interstitsiaalne kopsuhaigus), stomatiit, väsimus ja düspnoe.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kogemused inimestel registreeritud üleannustamisjuhtudega on väga piiratud. Kuni 70 mg üksikannuste manustamisel on esinenud aktsepteeritav akuutne talutavus. Kõigi üleannustamisjuhtude korral tuleb võtta tarvitusele üldtoetavad meetmed.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, teised kasvavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE10

### Toimemehhanism

Everoliimus on selektiivne mTORi (imetajate rapamüsiinimärklaua) inhibiitor. mTOR on seriini-treoniini võtmekinaas, mille aktiivsus on teadaolevalt ülesreguleeritud paljudes inimese kasvajates. Everoliimus seondub intratsellulaarse proteiiniga FKBP-12, moodustades kompleksi, mis inhibeerib mTOR kompleks-1 (mTORC1) aktiivsust. mTORC1 signaaliülekanne pärssimine muudab valkude transleerimist ja sünteesi, vähendades S6 ribosomaalse proteiini kinaasi (S6K1) ja eukarüootse piknemise faktoriga 4E seonduva proteiini (4EBP-1) aktiivsust, mis reguleerivad rakutsükli, angiogeneesi ja glükolüüsi osalevaid valke. Arvatakse, et S6K1 fosforüülib östrogeenireseptori aktivatsiooni domeeni 1, mis vastutab ligandist mittesõltuva retseptori aktivatsiooni eest. Everoliimus vähendab kasvaja angiogeneesi potentseeriva vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) sisaldust. Everoliimus on kasvajakude, endoteelirakkude, fibroplastide ja veresoontega seotud silelihasrakkude kasvu ja jagunemise tugev inhibiitor. On näidatud, et everoliimus vähendab soliidtuumorites glükolüüsi *in vitro* ja *in vivo*.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Östrogeenretseptor-positiivne kaugelearenenud rinnavähk*

BOLERO-2 (uuring CRAD001Y2301), randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline III faasi uuring Everolimuse Sandoz + eksemestaani vs. platseebo + eksemestaani viidi läbi postmenopausis naistel, kellel oli kaugelearenenud östrogeenretseptor-positiivne, HER2/neu negatiivne letrosooli või anastrooli ravi järgselt taastekkinud või progresseerunud rinnavähk. Randomiseerimine stratifitseeriti eelneva hormoonravi dokumenteeritud tundlikkuse ja vistseraalsete metastaaside olemasolu järgi. Tundlikkus eelnevale hormoonravile oli defineeritud kui (1) dokumenteeritud kliiniline kasu (täielik ravivastus, [complete response, CR], osaline ravivastus, [partial response, PR], stabiilne haigus  $\geq 24$  nädalat) vähemalt ühele hormoonravi meetodi puhul kaugelearenenud haiguse korral või (2) vähemalt 24 kuud kestnud hormonaalne adjuvantravi enne haiguse taastekkimist.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hinnati RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid) järgi tuginedes uurija hinnangule (kohalik radioloogia). Toetav PFS analüüs tugines sõltumatule tsentraalsele radioloogilisele ülevaatele.

Teistest tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus (*overall survival*, OS), objektiivse ravivastuse määr, kliinilise kasu määr, ohutus, elukvaliteedi muutus (*change in quality of life*, QoL) ja aeg ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) halvenemiseni.

Kokku randomiseeriti 724 patsienti suhtes 2:1 everoliimus (10 mg ööpäevas) + eksemestaani (25 mg ööpäevas) (n=485) või platseebo + eksemestaani (25 mg ööpäevas) (n=239) ravirühma. Lõplikul OS analüüsil oli everoliimusega ravi kestuse mediaan 24,0 nädalat (vahemik 1,0...199,1 nädalat). Eksemestaaniga ravi kestuse mediaan oli pikem everoliimus + eksemestaani rühmas ehk 29,5 nädalat (1,0...199,1), võrreldes 14,1 nädalaga (1,0...156,0) platseebo + eksemestaani rühmas.

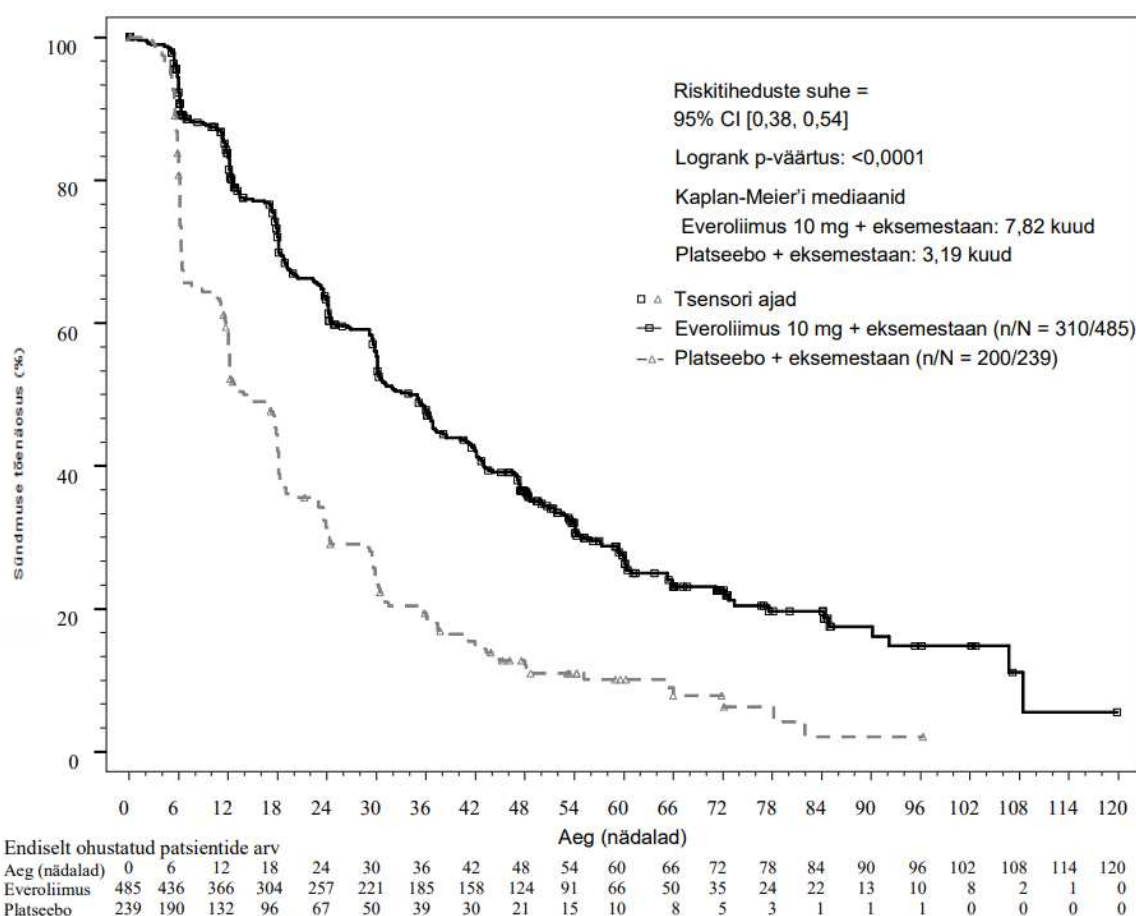
Esmase tulemusnäitaja efektiivsuse tulemused saadi lõplikust PFS analüüsist (vt tabel 4 ja joonis 1). Platseebo + eksemestaani rühma patsiendid ei läinud progressiooni esinemisel üle everoliimusele.

**Tabel 4 BOLERO-2 efektiivsuse tulemused**

Analüüs	Everolimuse Sandoz <sup>a</sup> n=485	Platseebo <sup>a</sup> n=239	Riskitiheduste suhe	p-väärtus
<b>Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)</b>				
Uurija radioloogiline vaatlus	7,8 (6,9 kuni 8,5)	3,2 (2,8 kuni 4,1)	0,45 (0,38 kuni 0,54)	<0,0001
Sõltumatu radioloogiline vaatlus	11,0 (9,7 kuni 15,0)	4,1 (2,9 kuni 5,6)	0,38 (0,31 kuni 0,48)	<0,0001
<b>Üldise elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)</b>				

Üldise elulemuse mediaan	31,0 (28,0...34,6)	26,6 (22,6...33,1)	0,89 (0,73...1,10)	0,1426
<b>Parim üldine ravivastus (%) (95% CI)</b>				
Objektiivse ravivastuse määr <sup>b</sup>	12,6% (9,8 kuni 15,9)	1,7% (0,5 kuni 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Kliinilise kasu määr <sup>c</sup>	51,3% (46,8 kuni 55,9)	26,4% (20,9 kuni 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<p><sup>a</sup> Pluss eksemestaan</p> <p><sup>b</sup> Objektiivse ravivastuse määr = osalise või täieliku ravivastusega patsientide osakaal</p> <p><sup>c</sup> Kliinilise kasu määr = osalise või täieliku ravivastusega või <math>\geq 24</math> nädalat stabiilse haigusega patsientide osakaal</p> <p><sup>d</sup> Ei ole asjakohane</p> <p><sup>e</sup> p väärtus saadakse täpsest Cochran-Mantel-Haenszel testist kasutades Cochran-Armitage permutatsiooni testi stratifitseeritud versiooni.</p>				

**Joonis 1 BOLERO-2 Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine)**



Hinnangulist PFS raviefekti toetas planeeritud alarühma PFS analüüs vastavalt uurija hinnangule. Kõigist analüüsitud alarühmadest (vanus, tundlikkus eelnevale hormonaalravile, haaratud organite arv, ainult luukollete staatus algtasemel ja vistseraalsete metastaaside olemasolu ning samuti suuremates demograafilistes ja prognostilistes alarühmades) nähti positiivset raviefekti everoliimuse + eksemestaaniga, kus hinnanguline riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) võrreldes platseebo + eksemestaaniga oli vahemikus 0,25 kuni 0,60.

QLQ-C30 globaalse ja funktsionaalse skoori halvenemiseni kulunud ajas ei märgatud kahe ravirühma vahel erinevusi ( $\geq 5\%$ ).

BOLERO-6 (uuring CRAD001Y2201) oli kolme ravirühmaga randomiseeritud avatud II faasi uuring, kus võrreldi everoliimust kombinatsioonis eksemestaani ja everoliimust ja kapetsitabiini kumbagi monoterapiana eelneva letsoooliga või anastroooliga ravi järgselt taastekkinud või progresseerunud postmenopausis östrogeenretseptor-positiivsete, HER2/neu negatiivsete, lokaalselt levinud, korduva või metastaatilise rinnavähiga naiste ravimiseks.

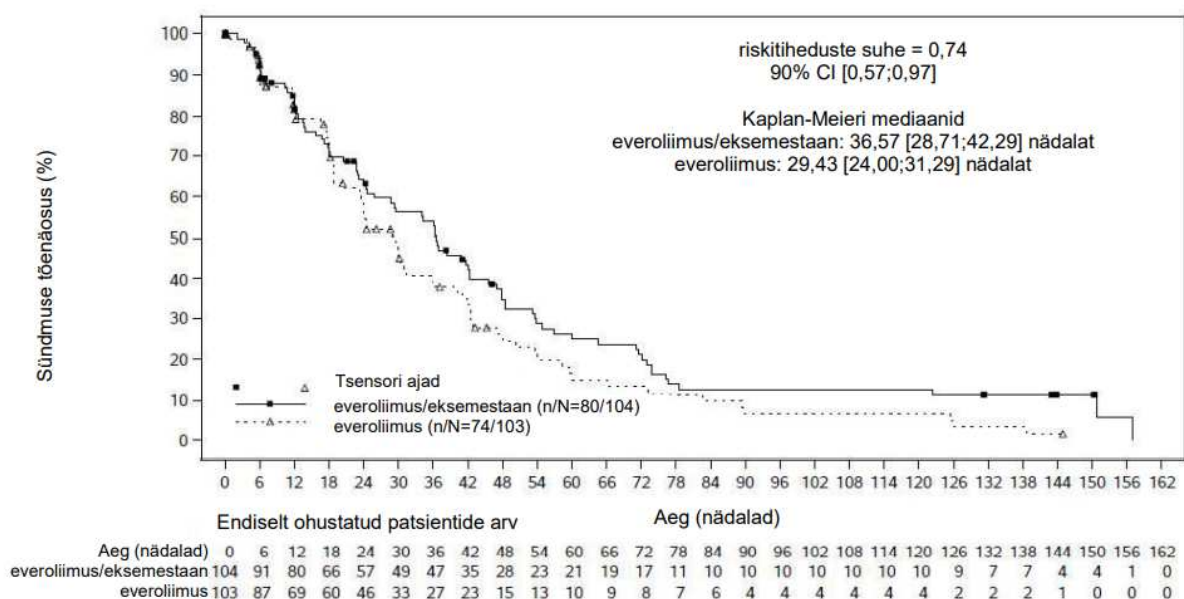
Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli PFS HR everoliimuse + eksemestaani ja everoliimuse monoterapiaga korral. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli PFS HR everoliimuse + eksemestaani ja kapetsitabiini monoterapiaga korral.

Ülejäänud teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid OS, objektiivse ravivastuse määr, kliinilise kasu määr, ohutus, ECOG PS halvenemise aeg, QoL halvenemise aeg ja raviga rahulolu (*treatment satisfaction*, TSQM). Ametlikke statistilisi võrdlusi ei planeeritud.

Kokku randomiseeriti 309 patsienti suhtes 1:1:1 saama everoliimust (10 mg ööpäevas) kombinatsioonis eksemestaani (25 mg ööpäevas) (n=104), ainult everoliimust (10 mg ööpäevas) (n=103) või kapetsitabiini (1250 mg/m<sup>2</sup> annust kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädal puhkust, 3-nädalane tsükkel) (n=102). Andmete kogumise hetkel oli ravi kestuse mediaan everoliimuse + eksemestaani rühmas 27,5 nädalat (vahemikus 2,0...165,7), everoliimuse rühmas 20 nädalat (1,3...145,0) ja kapetsitabiini rühmas 26,7 nädalat (1,4...177,1).

Kohaliku uurija hinnang, mis põhines vaadeldud 154 PFS juhtumil, näitas lõpliku PFS analüüsitulemuse hinnanguliseks HR 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) everoliimuse + eksemestaani rühma kasuks everoliimuse rühma ees. PFS mediaan oli vastavalt 8,4 kuud (90% CI: 6,6; 9,7) ja 6,8 kuud (90% CI: 5,5; 7,2).

## Joonis 2 BOLERO-6 Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine)



Põhilise teisese tulemusnäitaja PFS puhul oli hinnanguline HR 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66) kapetsitabiini kasuks everoliimuse + eksemestaani kombinatsioonrühma ees kokku 148 vaadeldud PFS juhu põhjal.

Teisese tulemusnäitaja OS tulemused ei järginud esmase tulemusnäitaja PFS, vaid eelistas ainult everoliimuse rühma. Hinnanguline HR oli 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70) OS võrdlusel everoliimuse rühmas võrrelduna everoliimuse + eksemestaani rühmaga. OS võrdluse hinnanguline HR everoliimuse + eksemestaani kombinatsioonrühmas võrrelduna kapetsitabiini rühmaga oli 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

*Kaugelearenenud pankrease päritolu neuroendokriinsed kasvaja*

RADIANT-3 (uuring CRAD001C2324) oli III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimeuuring, kus võrreldi Everolimus Sandozt pluss parima toetava ravi (*best supportive care*, BSC) ning platseebo pluss BSC kasutamist kaugelearenenud pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel. Uuringus demonstreeriti Everolimus Sandoze statistiliselt olulist kliinilist tõhusust võrreldes platseeboga, mida näitas mediaanse PFS 2,4-kordne pikenemine (11,04 kuud vs 4,6 kuud) (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45;  $p < 0,0001$ ) (vt tabel 5 ja joonis 3).

Uuringus RADIANT-3 osalesid kõrgelt ning mõõdukalt diferentseerunud kaugelearenenud pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvajatega patsiendid, kelle haigus oli eelneva 12 kuu jooksul progresseerunud. Osana parimast toetavast ravist oli lubatud ravi somatostatiini analoogidega.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mida hinnati RECIST alusel. Pärast radioloogiliselt tõendatud haiguse progresseerumist võis uuringuarst pimendatud ravi avada. Patsiendid, kes olid randomiseeritud saama platseebot, võisid seejärel saada avatud sildiga Everolimus Sandozt.

Teisesteks tulemusnäitajateks olid ohutus, objektiivne ravivastuse määr, ravivastuse kestus ja üldine elulemus (OS).

Kokku randomiseeriti 410 patsienti suhtes 1:1 saama Everolimus Sandozt 10 mg ööpäevas ( $n = 207$ ) või platseebot ( $n = 203$ ). Demograafilised tunnused olid hästi tasakaalustatud (keskmine vanus 58 aastat, 55% mehed, 78,5% valge rassi esindajad). Viiskümmend kaheksa protsenti mõlema grupi patsientidest said eelnevalt süsteemset ravi. Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli everoliimust saanud patsientidel 37,8 nädalat (vahemikus 1,1...129,9 nädalat) ja platseebot saanud patsientidel 16,1 nädalat (vahemikus 0,4...147,0 nädalat).

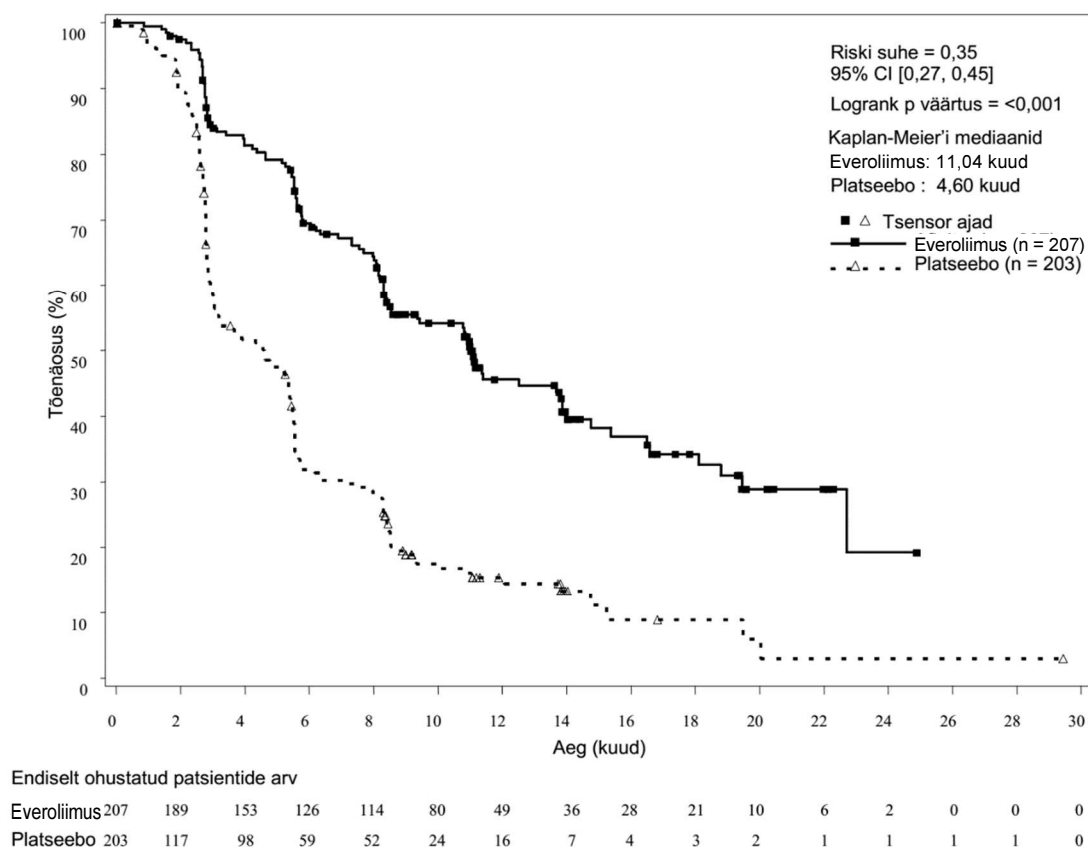
Haiguse progresseerumisel või pärast uuringu pimekoodide avamist viidi 203-st algselt platseeborühma randomiseeritud patsiendist 172 (84,7%) üle Everolimus Sandoze avatud uuringurühma. Ravi mediaanne kestus oli avatud uuringurühmas kõiki patsiente arvestades 47,7 nädalat, 67,1 nädalat 53-l everoliimuse rühma randomiseeritud patsiendil, kes viidi üle everoliimuse avatud uuringurühma ning 44,1 nädalat 172-l platseeborühma randomiseeritud patsiendil, kes viidi üle everoliimuse avatud uuringurühma.

**Tabel 5 RADIANT-3 – efektiivsuse tulemused**

Populatsioon	Everolimus Sandoz n = 207	Platseebo n = 203	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
<b>Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)</b>				
Uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	< 0,0001
Sõltumatu radioloogiline hindamine	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	< 0,0001
<b>Üldise elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)</b>				
Üldise elulemuse mediaan	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300



### Joonis 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine)



#### Kaugelearenenud seedetrakti ja kopsu päritolu neuroendokriinsed kasvaja

RADIANT-4 (uuring CRAD001T2302) oli III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime uuring, kus võrreldi Everolimus Sandoz pluss parima toetava ravi (*best supportive care*, BSC) ning platseebo pluss BSC kasutamist kaugelearenenud kõrgelt diferentseerunud (1. raskusaste või 2. raskusaste) mittefunktsionaalsete seedetrakti ja kopsu päritolu neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel, kellel ei ole anamneesis ega käesolevalt kartsinoidsündroomi aktiivseid sümptome.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mis määrati sõltumatu radioloogilisel hindamisel RECIST alusel. Täiendav progressioonivaba elulemuse analüüs põhines kohaliku uurija ülevaatel. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, üldine ravivastuse määr, haiguse ohjamise määr, ohutus, elukvaliteedi muutus (FACT-G) ning aeg Maailma Terviseorganisatsiooni toimetulekuvõime (*World Health Organisation performance status*, WHO PS) languseni.

Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 302 patsienti, kes said kas ravi everoliimusega (10 mg ööpäevas) (n=205) või platseebot (n=97). Uuring oli üldiselt tasakaalustatud demograafiliste näitajate ja haiguse omaduste alusel (vanuse mediaan 63 aastat [vahemik 22 kuni 86], 76% europiidse rassi esindajad, somatostatiini analoogi [SSA] eelnev kasutamine). Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli Everolimus Sandoz saanud patsientidel 40,4 nädalat ja platseebot saanud patsientidel 19,6 nädalat. Pärast esmast progressioonivaba elulemuse analüüsi viidi kuus platseebot saanud patsienti üle everoliimuse rühma.

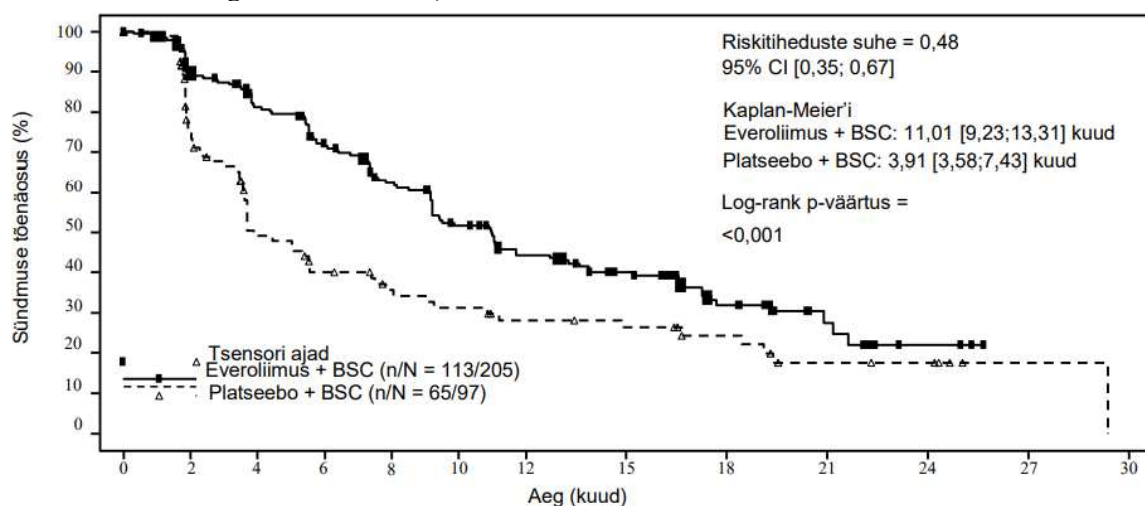
Efektiivsuse esmased tulemusnäitajad, PFS (sõltumatu radioloogiline hindamine) tulemused saadi lõplikust PFS analüüsist (vt tabel 6 ja joonis 4). PFS efektiivsuse tulemused (vastavalt uuringuarsti poolsele radioloogilisele hindamisele) saadi lõplikust üldise elulemuse analüüsist (vt tabel 6).

**Tabel 6 RADIANT-4 – progressioonivaba elulemuse tulemused**

Populatsioon	Everolimus Sandoz n=205	Platseebo n=97	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus <sup>a</sup>
<b>Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)</b>				
Sõltumatu radioloogiline hindamine	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001

<sup>a</sup> Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

**Joonis 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (sõltumatu radioloogiline hindamine)**

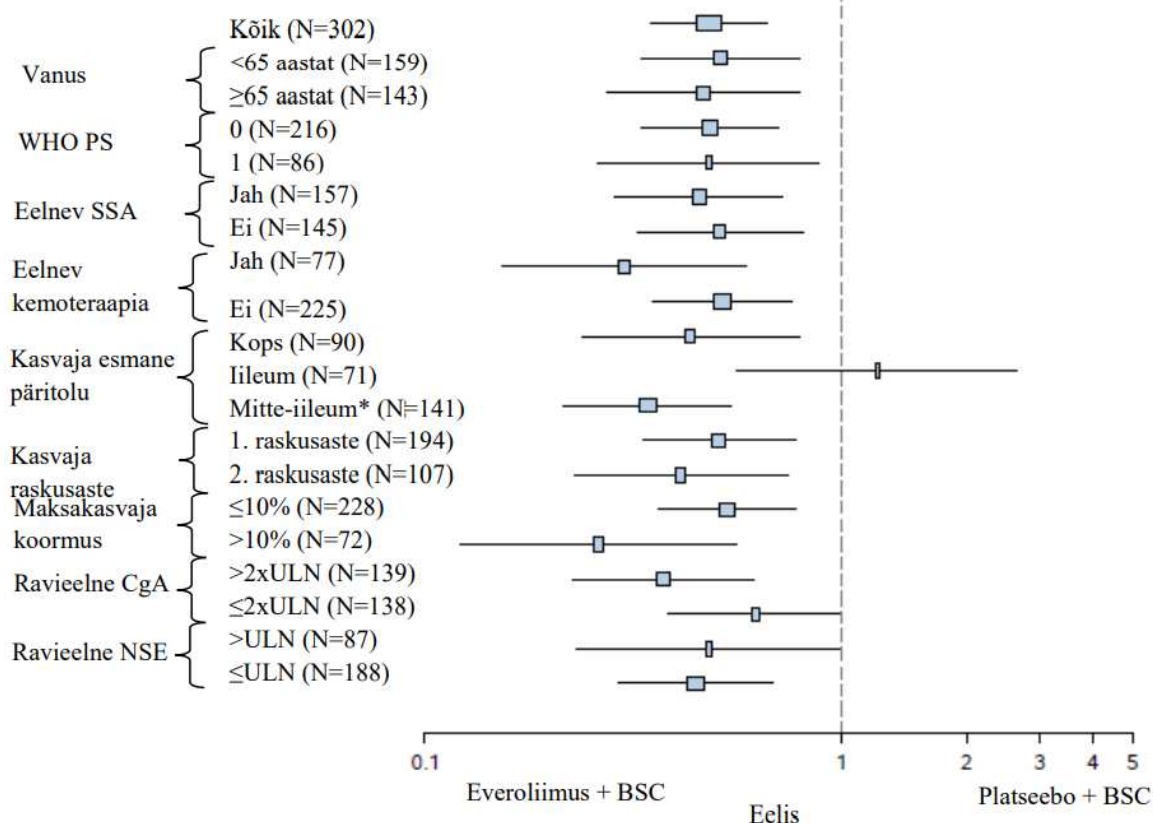


Endiselt ohustatud patsientide arv

Aeg(kuud)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everoliimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Platseebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Täiendavates analüüsides täheldati kõikides alarühmades positiivset raviefekti, välja arvatud patsientide alarühmades, kus kasvaja esmane päritolu oli iileum (iileum: HR=1,22 [95% CI: 0,56 kuni 2,65]; mitte-iileum: HR=0,34 [95% CI: 0,22 kuni 0,54]; kops: HR=0,43 [95% CI: 0,24 kuni 0,79]) (vt joonis 5).

**Joonis 5 RADIANT-4 – progressioonivaba elulemus vastavalt eelnevalt määratletud patsientide alarühmadele (sõltumatu radioloogiline hindamine)**



\*Mitte-iileum: magu, käärsool, pärasool, ussripik, umbsool, kaksteistsõrmiksool, tühisool, teadmata primaarse päritoluga kartsinoom ja päritolu teistest seedetrakti osadest  
 ULN: Normi ülemine piir  
 CgA: Kromogranin A  
 NSE: Neuronspetsiifiline enolaas  
 Riskitiheduste suhe (95% CI) stratifitseeritud Cox-mudelist.

Lõplikus üldise elulemuse analüüsis ei ilmnunud statistiliselt olulist erinevust patsientide vahel, kes said Everolimuse Sandoz või platseebot uuringu pimendatud perioodi ajal (HR=0,90 [95% CI: 0,66 kuni 1,22]).

Kahe uuringurühma vahel ei täheldatud erinevust ajas WHO PS olulise languseni (HR=1,02 [95% CI: 0,65 kuni 1,61]) ega ajas elukvaliteedi olulise languseni (FACT-G üldskoor HR=0,74 [95% CI: 0,50 kuni 1,10]).

**Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom**

Metastaatilise neerurakk-kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal või pärast ravi VEGFR-TKI (*vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibiitor*, vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori türosiini kinaasi inhibiitor) pärssiva ravimiga (sunitiniib, sorafeniib või nii sunitiniib kui ka sorafeniib), viidi läbi rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime III faasi uuring, RECORD-1 (uuring CRAD001C2240), kus võrreldi everoliimuse 10 mg ööpäevast annust platseeboga, kusjuures mõlemal juhul rakendati ka parimaid toetavaid meetmeid. Lubatud oli ka eelnev ravi bevatsizumabi ja alfa-interferooniga. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) prognostilisele skoorile (madala, keskmise ja kõrge riskiga grupid) ja eelnevale vähivõile (1 või 2 eelnevat VEGFR-TKI-d).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mille dokumenteerimisel kasutati RECIST kriteeriume ja mida hinnati sõltumatu keskse pimeülevaatusel. Teised tulemusnäitajad olid ohutus, objektiivse tuumori ravivastuse sagedus, üldine elulemus, haigusega seotud sümptomid ja elukvaliteet.

Pärast dokumenteeritud radioloogilist progressiooni võis uurija patsiendid pimeuuringust välja arvata: need, kes olid randomiseeritud platseebogrupperi, said avatud harus hakata võtma 10 mg everoliimust ööpäevas. Sõltumatu andmekontrolli komitee (*The Independent Data Monitoring Committee*) soovitas kõnealuse uuringu lõpetada teise vaheanalüüsi ajal, kuna esmane tulemusnäitaja oli saavutatud.

Kokku randomiseeriti suhtes 2:1 416 patsienti, kes võtsid Everolimus Sandozt (n = 277) või platseebot (n = 139).

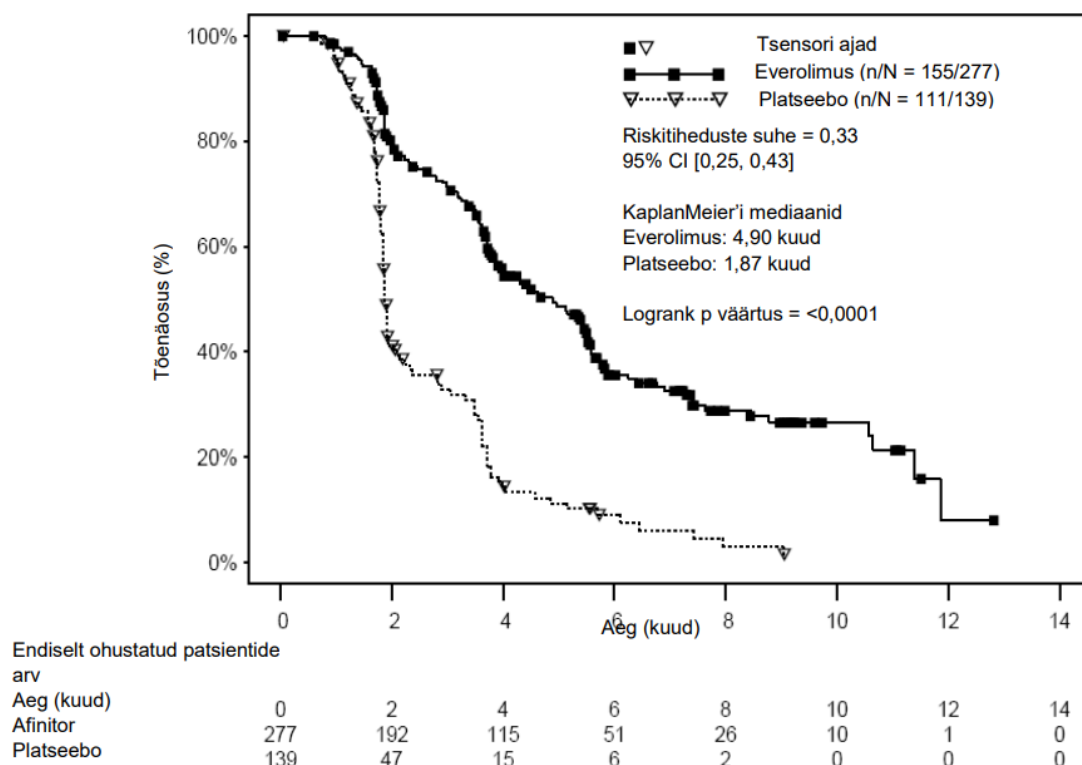
Uuring oli demograafiliselt tasakaalus (kogu uuringupopulatsiooni vanuse mediaan [61 aastat; vahemikus 27...85], 78% mehi, 88% valgenahalisi, eelnevat VEGFR-TKI ravi saanute osakaal [1...74%, 2...26%]). Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli everoliimust saanud patsientidel 141 päeva (vahemikus 19...451 päeva) ja platseebot saanud patsientidel 60 päeva (vahemikus 21...295 päeva).

Everolimus Sandoz oli esmase tulemusnäitaja - progressioonivaba elulemuse – osas platseebost parem, alandades statistiliselt olulisel määral (67%) progressiooni või surma riski (vt tabel 7 ja joonis 6).

**Tabel 7 RECORD-1 – progressioonivaba elulemuse tulemused**

Populatsioon	n	Everolimus Sandoz n=277	Platseebo n=139	Riskitiheduste suhe (95%CI)	p-väärtus
		<b>Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)</b>			
<b>Esmane analüüs</b>					
Kõik (sõltumatu keskne pimeülevaatus)	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>Toetavad/tundlikkusanalüüsid</b>					
Kõik (uurija teostatud kohalik ülevaatus)	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>MSKCC prognostiline skoor (sõltumatu keskne pimeülevaatus)</i>					
Madal risk	120	5,8 (4,0...7,4)	1,9 (1,9...2,8)	0,31 (0,19...0,50)	<0,0001
Keskmine risk	235	4,5 (3,8...5,5)	1,8 (1,8...1,9)	0,32 (0,22...0,44)	<0,0001
Kõrge risk	61	3,6 (1,9...4,6)	1,8 (1,8...3,6)	0,44 (0,22...0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratifitseeritud logaritmiline astaktest					

**Joonis 6 RECORD-1 – Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (sõltumatu keskne hindamine)**



Kuue kuu PFS määr oli Everolimus Sandoze manustamisel 36% ja platseebo puhul 9%.

Kinnitatud objektiivset tuumori ravivastust täheldati 5 patsiendil (2%), kes said Everolimus Sandozt, samas kui platseebot saanud patsientidel seda ei täheldatud. Progressioonivaba elulemuse eelis väljendab seetõttu peamiselt populatsiooni, kelle haigus on stabiliseerunud (moodustades 67% Everolimus Sandoze ravigrupist).

Üldise elulemuse osas statistiliselt olulist raviga seotud erinevust ei täheldatud (riskitiheduste suhe 0,87; usaldusvahemik: 0,65...1,17;  $p = 0,177$ ). Platseebogruppi määratud patsientide üleminek Everolimus Sandoze avatud harusse pärast haiguse progresseerumist takistas raviga seotud erinevuste avastamist üldise elulemuse osas.

#### *Teised uuringud*

Everolimus Sandozega ravitavatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Turuletulekujärgses ühe uuringuharuga uuringus kasutasid postmenopausis kaugelearenenud rinnavähiga naised ( $n=92$ ) paikse ravina deksametasooni 0,5 mg/5 ml alkoholivaba suuvett 4 korda ööpäevas Everolimus Sandozt (10 mg ööpäevas) ja eksemestaani (25 mg ööpäevas) esimese 8 ravinädala jooksul, et vähendada stomatiidi esinemissagedust ja raskusastet.  $\geq 2$ . raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 2,4% ( $n=2/85$  hinnatud patsiendist), mis on väiksem kui varasemates raporteerimisandmetes. 1. raskusastme stomatiidi esinemissagedus oli 18,8% ( $n=16/85$ ) ning 3. või 4. raskusastme stomatiidist ei teatatud. Selle uuringu üldine ohutusprofiil oli vastavuses onkoloogias ja tuberoosse skleroosi kompleksi korral kasutatava everoliimuse ohutusprofiiliga, ainus erinevus oli vähesel määral suurenenud suupiirkonna kandidiaasi esinemissagedus, millest teatati 2,2% ( $n=2/92$ ) patsientidest.

#### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Everolimus Sandozega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvujate korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel saabub everoliimuse maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{\max}$ ) keskmiselt ühe tunni jooksul pärast 5 mg ja 10 mg everoliimuse manustamist iga päev tühja kõhuga või kerge rasvavaba einega.  $C_{\max}$  on 5 mg ja 10 mg puhul annusega proportsionaalne. Everoliimuse on PgP substraat ja mõõdukas inhibiitor.

### *Toidu toime*

Tervetel isikutel vähendas suure rasvasisaldusega toit 10 mg everoliimuse süsteemset toimet (AUC järgi) 22% ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni  $C_{\max}$  54%. Vähesel rasvasisaldusega toidud vähendasid AUC 32% ja  $C_{\max}$  42%. Kuid toit ei mõjutanud imendumisjärgse faasi kontsentratsiooni sõltuvust ajast.

### Jaotumine

Everoliimuse vere-plasma suhe, mis on vahemikus 5...5000 ng/ml kontsentratsioonist sõltuv, on 17...73%. Ligikaudu 20% everoliimuse kontsentratsioonist täisveres piirdub plasmaga vähihaigetel, kes saavad everoliimust annuses 10 mg ööpäevas. Nii tervetel isikutel kui ka mõõduka maksakahjustusega patsientidel on plasmavalkudega seonduvus ligikaudu 74%. Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel oli  $V_d$  tsentraalses kompartmendis 191 l ja perifeerses kompartmendis 517 l.

### Biotransformatsioon

Everoliimuse on CYP3A4 ja PgP substraat. Pärast suukaudset manustamist on peamiseks inimese veres ringlevaks komponendiks everoliimuse. Inimese veres on leitud kuus peamist everoliimuse metaboliiti, sealhulgas kolm monohüdroksüülitud metaboliiti, kaks hüdrolüütiliselt avatud tsükliga ühendit ja everoliimuse fosfatidüülkoliini konjugaat. Need metaboliidid tehti kindlaks ka toksilisuse uuringutes kasutatud loomaliikidel ja need ühendid olid ligikaudu 100 korda väiksema aktiivsusega kui everoliimuse. Seega peetakse everoliimust peamiseks üldise farmakoloogilise aktiivsuse tagajaks.

### Eritumine

Pärast 10 mg ööpäevase annuse manustamist oli suukaudse everoliimuse keskmine kliirens (CL/F) kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel 24,5 l/h. Everoliimuse keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi.

Eritumise eriuuringuid vähipatsientidel teostatud ei ole; kuid olemas on andmed transplantatsioonipatsientidel läbi viidud uuringutest. Pärast radiomärgistusega everoliimuse ühe annuse manustamist koos tsüklosporiiniga tuvastati 80% radioaktiivsusest roojas ja 5% eritus uriiniga. Läteravimit uriinis ega roojas ei leitud.

### Tasakaaluseisundi farmakokineetika

Pärast everoliimuse manustamist kaugelearenenud tuumoritega patsientidele oli püsiseisundi  $AUC_{0-\tau}$  5...10 mg ööpäevase annuse korral annusega proportsionaalne. Tasakaaluseisund saabus kahe nädala jooksul.  $C_{\max}$  on annusega proportsionaalne vahemikus 5...10 mg.  $T_{\max}$  saabub 1...2 tundi pärast annuse manustamist.  $AUC_{0-\tau}$  ja annuse-eelse baaskontsentratsiooni vahel esines tasakaaluseisundis oluline korrelatsioon.

### Patsientide erirühmad

#### *Maksakahjustus*

Everoliimuse ohutust, taluvust ja farmakokineetikat hinnati kahes Everolimus Sandoze tablettide ühekordse suukaudse annusega läbiviidud uuringus 8 ja 34 maksafunktsiooni kahjustusega patsiendil, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Esimeses uuringus oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B) 8 patsiendi keskmine everoliimuse AUC kahekordne, võrreldes 8 normaalse maksafunktsiooniga patsiendiga.

Teises uuringus erineva maksafunktsiooni kahjustusega 34 patsiendil esines võrreldes normaalsete patsientidega kerge (Child-Pugh' klass A), mõõduka (Child-Pugh' klass B) ja raske (Child-Pugh' klass C)

klass C) maksakahjustusega patsientidel ekspositsiooni suurenemine (nt  $AUC_{0-inf}$ ) vastavalt 1,6-kordne, 3,3-kordne ja 3,6-kordne.

Mitme annuse farmakokineetika simulatsioonid toetavad annustamissoovitusi maksakahjustusega patsientidele vastavalt nende Child-Pugh' staatusele.

Nende kahe uuringu tulemustest lähtuvalt on maksakahjustusega patsientidel soovitatav annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Neerukahjustus*

170 kaugelearenenud tuumoriga patsiendi populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei tuvastatud kreatiniini kliirensi (25...178 ml/min) olulist mõju everoliimuse CL/F-ile. Siirdamisjärgne neerukahjustus (kreatiniini kliirens vahemikus 11...107 ml/min) ei mõjutanud everoliimuse farmakokineetikat transplantatsioonipatsientidel.

#### *Eakad*

Vähipatsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika hindamisel ei tuvastatud vanuse (27...85 aastat) olulist mõju everoliimuse suukaudsele kliirensile.

#### *Etniline kuuluvus*

Sarnase maksatalitlusega jaapani rahvusest ja valgenahalistel vähipatsientidel on sarnane suukaudne kliirens (CL/F). Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on mustanahalistel transplantatsioonipatsientidel suukaudne kliirens (CL/F) keskmiselt 20% kõrgem.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Everoliimuse prekliinilisi ohutusomadusi uuriti hiirtel, rottidel, minisigadel, ahvidel ja küülikutel. Peamised sihtmärkorganid olid erinevate liikide isas- ja emassuguelundid (munandite tuubulite degeneratsioon, sperma hulga vähenemine munandimanustes ja emaka atroofia); kopsud (alveolaarsete makrofaagide sisalduse suurenemine) rottidel ja hiirtel; kõhunääre (eksokriinsete rakkude degranulatsioon ja vakuolisatsioon vastavalt ahvidel ja minisigadel ning saarekete rakkude degeneratsioon ahvidel) ja silmad (läätsse eesmise sutuurjoone hägusused) ainult rottidel. Väikseid muutusi neerudes täheldati rottidel (vanusega seotud lipofustiini kogunemine tuubulite epiteelis, hüdronefroosi suurenemine) ja hiirtel (taustkahjustuste süvenemine). Ahvidel ja minisigadel toksilisust neerudele ei täheldatud.

Everoliimus näis avaldavat spontaanset taustaigusi ägestavat toimet (krooniline müokardiit rottidel, plasma ja südame *coxackie* viirusnakkus ahvidel, seedetrakti koktsiidinfestatsioon minisigadel, nahakahjustused hiirtel ja ahvidel). Kõnealuseid häireid täheldati üldjuhul pärast süsteemset ekspositsiooni terapeutiliste ja sellest suuremate annustega, välja arvatud rottidel täheldatud häired, mis esinesid terapeutilisest annusest väiksemate koguste korral, kuna ravim jaotub nende kudedes suurel määral.

Isastel rottidel teostatud fertiilsusuuringus mõjutas 0,5 mg/kg ja sellest suuremad annused munandite morfoloogiat ning spermatooside liikuvus, arv ja plasma testosteroonisisaldus vähenes 5 mg/kg manustamisel, mis põhjustas isaste viljakuse vähenemist. See protsess oli pöörduv.

Loomade reproduktsiooniuringutes ei avaldanud ravim mõju emasloomade viljakusele. Siiski sagenes implantatsioonieelne loote kaotus emastel rottidel, kes said  $\geq 0,1$  mg/kg (ligikaudu 4%  $AUC_{0-24h}$  patsientidel, kes said ööpäevas 10 mg annuse).

Everoliimus läbis platsentat ja oli lootele toksiline. Everoliimus avaldas terapeutilisest tasemest väiksemate annuste süsteemse ekspositsiooni korral roti embrüole/lootele toksilist toimet. See avaldus suremuses ja loote kaalu vähenemisena. 0,3 mg/kg ja 0,9 mg/kg manustamisel suurenes skeletimuutuste ja väärarengute (nt sternumi lõhestumine) esinemissagedus. Küülikutel väljendus ilmne embrüotoksilisus hilise resorptsiooni saugenemises.

Genotoksilisuse uuringutes, kus hinnati asjakohaseid genotoksilisuse tulemusnäitajaid, ei täheldatud klastogeenset ega mutageenset toimet. Everoliimuse kuni kaheaastane manustamine hiirtele ja rottidele ei näidanud onkogeenset toimet ka kõige suuremate annuste korral, mis olid vastavalt 3,9 ja 0,2 korda suuremad hinnangulisest kliinilise ekspositsiooni tasemest.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Butüülhüdrosütolueen (E321)  
Magneesiumstearaat  
Laktoos  
Hüpromelloos  
Krospovidoon

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on pakendatud alumiinium/polüamiid/alumiinium/PVC blistritesse, mis asuvad pappkarbis.

Pakendi suurused  
Blisterpakend: 10, 30, 90 tabletti  
Ühekordse annuse blisterpakend: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

2,5 mg: 980619



5 mg: 980719  
10 mg: 980819

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 05.03.2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2022