

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Everolimus Mylan 2,5 mg tabletit
Everolimus Mylan 5 mg tabletit
Everolimus Mylan 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[2,5 mg tabletti]

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 74,0 mg laktoosia.

[5 mg tabletti]

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 147,9 mg laktoosia.

[10 mg tabletti]

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 295,8 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

[2,5 mg tabletti]

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 10 x 5 mm), jonka toisella puolella kaiverrus E9VS ja vastakkaisella puolella kaiverrus 2.5.

[5 mg tabletti]

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 13 x 6 mm), jonka toisella puolella kaiverrus E9VS 5.

[10 mg tabletti]

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 16 x 8 mm), jonka toisella puolella kaiverrus E9VS 10.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonireseptoriposiitiivinen edennyt rintasyöpä

Everolimus Mylan on tarkoitettu hormonireseptoriposiitiivisen, HER-2/neu-negatiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon yhdessä eksemestaatin kanssa postmenopausaalisilla naisilla, joilla ei ole oireista viskeraalista sairautta ja joiden tauti uusiutuu tai etenee, kun heitä on hoidettu ei-steroidaalisella aromataasin estäjällä.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Everolimus Mylan on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattomien tai etäpesäkkeisten, hyvin erilaistuneiden tai kohtalaisesti erilaistuneiden haiman neuroendokriinisten kasvainten hoitoon aikuisilla, joilla on etenevä tauti.

Ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet

Everolimus Mylan on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattomien tai etäpesäkkeisten, hyvin erilaistuneiden (gradus 1 tai 2), ei-toiminnallisten ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten hoitoon aikuisilla, joilla on etenevä tauti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaiskarsinooma

Everolimus Mylan on tarkoitettu levinneen ja etäpesäkkeisen munuaiskarsinooman hoitoon potilailla, joiden tauti on edennyt VEGF-täsmähoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Everolimus Mylan -hoidon aloittavalla ja hoitoa seuraavalla lääkeillä tulee olla kokemusta syövän hoidon toteuttamisesta.

Annostus

Everolimus Mylan on saatavissa 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tabletteina eri annoksia varten.

Suositusannos on 10 mg everolimuusia kerran vuorokaudessa. Hoitoa tulee jatkaa niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä tai ei hyväksyttävän toksisuuden ilmenemiseen saakka.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

Annoksen muuttaminen hättävien vaikutusten vuoksi

Vaikeiden ja/tai ei hyväksyttävien epäiltyjen hättävien vaikutusten hoito voi vaatia annoksen pienentämistä ja/tai Everolimus Mylan -hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos hättävä vaikutus on vaikeusasteeltaan luokkaa 1. Jos annosta pitää pienentää, suositeltu annos on 5 mg/vrk, eikä se saa olla alle 5 mg vuorokaudessa.

Taulukossa 1 on yhteenveto suositelluista annosmuutoksista tiettyjen hättävien vaikutusten yhteydessä (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 1 Everolimus Mylan -hoidon annosmuutoksia koskevat suositukset

Haittatapahtuma	Vaikeusaste¹	Everolimus Mylan -annoksen muutos
Ei-infektioosi pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Lopeta hoito, jos paranemista ei tapahdu neljän viikon kuluessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä hoito väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1. Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuuksia ilmenee uudelleen, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Suutulehdus	Vaikeusaste 2	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1. Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos suutulehdus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.

	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen < 1. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Muut ei-hematologiset toksisuudet (pois lukien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävää. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1. Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1. Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuuksia ilmenee uudestaan, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.

Metaboliset tapahtumat (esim. hyperglykemia, dyslipidemia)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3	Väliaikainen annostelun keskeytys. Alota hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Trombosytopenia	Vaikeusaste 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Alota hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 3 ja 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Alota hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Neutropenia	Vaikeusaste 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Alota hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Alota hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Kuumainen neutropenia	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ja potilaalla ei ole kuumetta. Alota hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
¹ Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Institutun (NCI:n) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE) v3.0.		

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65 vuotta)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

- Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) – suositeltava annos on 7,5 mg vuorokaudessa.
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) – suositeltava annos on 5 mg vuorokaudessa.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) – Everolimus Mylan -valmisteen käyttöä suositellaan vain, jos käytön odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit. Tällöin annos ei saa olla suurempi kuin 2,5 mg vuorokaudessa.

Jos potilaan maksan vajaatoimintaluokitus (Child-Pugh) muuttuu hoidon aikana, annosta on muutettava (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Everolimus Mylan -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Everolimus Mylan otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä, joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Everolimus Mylan -tabletit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kanssa. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muulle rapamysiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamysiini johdosten, kuten everolimuusin, luokkavaikutus. Ei-infektioperäistä pneumoniittia (myös interstitiaalista keuhkosairautta) on ilmoitettu usein Everolimus Mylan -hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jotkin tapaukset olivat vaikeita, ja harvinaisissa tapauksissa tilanne on johtanut kuolemaan. Ei-infektioperäisen pneumoniitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä hengitystieoireita ja -löydöksiä, kuten hypoksiaa, pleuraeffuusiota, yskää tai hengenahdistusta, ja jos infektion, kasvaimen ja muiden lääkehoitoon liittymättömien syiden mahdollisuus on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla.

Opportunistiset infektiot, kuten *pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-keuhkokuume (PJP, PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnostiikassa (ks. ”Infektiot” alla). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista uusista hengitystieoireista ja hengitystieoireiden pahenemisesta.

Jos potilaalle kehittyy ei-infektioperäiseen pneumoniitin viittaavia radiologisia muutoksia, mutta oireita on vähän tai ei lainkaan, hän voi jatkaa Everolimus Mylan -hoitoa ilman annosmuutoksia. Jos oireet ovat keskivaikeita (vaikeusaste 2) tai vaikeita (vaikeusaste 3) kortikosteroidien käyttö voi olla aiheellista siihen saakka, kunnes kliiniset oireet ovat parantuneet.

Potilaat, jotka tarvitsevat kortikosteroideja ei-infektioperäisen pneumoniitin hoitoon, saattavat tarvita *pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-keuhkokuumeen (PJP, PCP) estohoitoa.

Infektiot

Everolimuusilla on immunosuppressiivinen vaikutus, ja se saattaa altistaa potilaan bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioille, myös opportunisti-infektioille (ks. kohta 4.8). Everolimuusia käyttävillä potilailla on kuvattu paikallisia ja systeemisiä infektioita, kuten keuhkokuumetta, muita bakteeri-infektioita, invasiivisia sieni-infektioita, kuten aspergilloosia, kandidiaasia tai PJP/PCP-keuhkokuumetta ja virusinfektioita, kuten hepatiitti B viruksen uudelleen aktivoitumista. Jotkin näistä infektioista olivat vaikeita (esim. johtivat verenmyrkytykseen, hengitysvajaukseen tai maksan vajaatoimintaan) ja johtivat joissakin tapauksissa kuolemaan.

Lääkäreiden ja potilaiden tulee olla tietoisia infektoriskin suurenemisesta Everolimus Mylan -hoidon aikana. Potilaalla entuudestaan olevat infektiot tulee hoitaa asianmukaisesti ja saada paranemaan täysin ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista. Everolimus Mylan -hoidon aikana tulee seurata tilannetta mahdollisten infektio-oireiden ja -löydösten varalta: jos infektio-diagnoosi tehdään, tulee asianmukainen hoito aloittaa viipymättä ja harkita Everolimus Mylan -hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Jos potilaalla todetaan invasiivinen systeeminen sieni-infektio, Everolimus Mylan -hoito tulee lopettaa heti ja pysyvästi ja potilaalle tulee antaa asianmukaista antimykoottista hoitoa.

Pneumocystis jirovecii (*carinii*)-keuhkokuume tapauksia (PJP, PCP), jotkin kuolemaanjohtavia, on raportoitu everolimuusia saavilla potilailla. PJP/PCP-tapauksiin voi liittyä yhdistelmäkäyttöä kortikosteroidihoitoon tai muuhun immunosuppressiiviseen hoitoon. PJP/PCP-estohoitoa on harkittava, kun yhdistelmähoitoja kortikosteroidien tai muiden immunosuppressanttien kanssa on tarpeen käyttää.

Yliherkkyysreaktiot

Everolimuusin käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyysreaktioita, jotka ilmenevät seuraavina oireina (mutta eivät rajoitu niihin): anafylaksia, hengenahdistus, punoitus, rintakipu tai angioedeema (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon saattaa liittyä hengitystoiminnan heikkenemistä) (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen angiotensini konvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriiliä) saavien potilaiden riski angioedeemalle (esim. hengitysteiden tai kielen turvotukselle sekä siihen mahdollisesti liittyville hengitysvaikeuksille) voi olla

tavallista suurempi (ks. kohta 4.5).

Suutulehdus

Everolimuusihoitoa saavilla potilailla suutulehdus, mukaan lukien suun haavaumat ja suun limakalvotulehdus, on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Suutulehdus ilmenee useimmiten ensimmäisten 8 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Yksihaarisessa tutkimuksessa everolimuusia ja eksemestaania saaneilla postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla havaittiin, että alkoholiton kortikosteroidia sisältävä oraalihoito saattaa vähentää suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutulehduksen hoitoon voi siten kuulua paikallishoitojen, kuten alkoholittoman kortikosteroidia sisältävän oraalihoitojen, profylaktinen ja/tai terapeutinen käyttö. Alkoholilla, vetyperoksidilla, jodilla ja timjamiyohdannaisia sisältävien suuhuuhhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seuranta sieni-infektioiden varalta sekä niiden hoitoa suositellaan erityisesti potilailla, joita hoidetaan kortikosteroidipohjaisilla lääkevalmisteilla. Sienilääkkeitä ei tule käyttää, ellei potilaalla ole todettu sieni-infektiota (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvät tapahtumat

Everolimuusihoitoa saaneilla potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintatapauksia (munuaisten äkillinen vajaatoiminta mukaan lukien), joista jotkut olivat kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Munuaistoimintaa on seurattava erityisesti, jos potilailla on muita riskitekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Laboratoriotutkimukset ja seuranta

Munuaistoiminta

Seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista, joka oli yleensä lievää, sekä proteinuriaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa mm. veren ureatypen, virtsan proteiinin tai seerumin kreatiniinin mittauksin ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Veren glukoosiarvot

Hyperglykemiaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tutkia seerumin paastoglukoosiarvot ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen. Potilaita, jotka käyttävät Everolimus Mylan -valmisteen kanssa jotakin muita hyperglykemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita, suositellaan seurattavan useammin. Ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista verensokeri tulee saada optimaaliseen hoitotasapainoon, mikäli mahdollista.

Veren lipidiarvot

Dyslipidemiaa (mukaan lukien hyperkolesterolemiaa ja hypertriglyseridemiaa) on ilmoitettu. Veren kolesteroli- ja triglyseridiarvojen seuranta suositellaan ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen, kuten myös asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Hematologiset määritykset

Hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofiili- ja trombosyytti-arvojen pienenemistä on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tutkia potilaan täydellinen verenkuvat ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Toiminnalliset neuroendokriiniset kasvaimet

Everolimuusin ja pitkävaikutteisen oktreotidin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen oktreotidin yhdistelmään satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli toiminnallisia neuroendokriinisiä kasvaimia. Tutkimuksessa ei saavutettu ensisijaista tehopäätetapahtumaa (etenemisvapaa elossaolo) ja välianalyysi oli kokonaiselossaolon (OS) suhteen numeerisesti parempi ryhmässä, joka sai lumelääkkeen ja depotmuotoisen oktreotidin yhdistelmää. Täten everolimuusin turvallisuutta ja tehoa ei ole todennettu potilailla, joilla on toiminnallisia neuroendokriinisiä kasvaimia.

Ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten ennustetekijät

Potilaille, joilla on ei-toiminnallinen ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriininen kasvain ja hyvää ennustetta ennakoivia tekijöitä lähtötilanteessa, esim. ileumissa sijaitseva primaariskasvain

ja normaalit kromografiini A -arvot tai ei luustoaffisiota, on tehtävä tapauskohtainen hyöty-riskiarvio ennen Everolimus Mylan -hoidon aloittamista. Tieto etenemisvapaan elossaoloajan pidentymisestä on rajallista alaryhmässä, jonka potilailla oli ileumissa sijaitseva primaarikasvain (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpppuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos **kohtalaisen** voimakkaan CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Voidaan harkita Everolimus Mylan -annoksen muuttamista ennalta arvioidun AUC-arvon perusteella (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö suurentaa plasman everolimuuspitoisuuksia huomattavasti (ks. kohta 4.5). Nykyiset tiedot eivät riitä kyseistä tilannetta koskevien annostussuositusten antamiseen. Näin ollen Everolimus Mylan -valmisteen ja **voimakkaiden** estäjien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Mahdollisten yhteisvaikutusten takia varovaisuutta on noudatettava kun Everolimus Mylan -valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi. Jos Everolimus Mylan -valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. pimotsidi, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, kinidiini tai ergotalkaloidijohdannaiset), potilasta tulee seurata suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin valmisteyhteenvedossa mainittujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusiaktistus oli suurentunut potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A), keskivaikea (Child-Pugh B) tai vaikea (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Everolimus Mylan -valmisteen käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) suositellaan vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaiden osalta ei toistaiseksi ole saatavilla haittavaikutusten hallintaan liittyviä annosmuutossuosituksia tukevia teho- ja turvallisuustietoja.

Rokotukset

Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Everolimus Mylan -hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Komplikaatiot haavojen paranemisessa

Haavojen huono paraneminen on rapamysiini johdosten, kuten everolimuusin, luokkavaikutus. Everolimus Mylan -valmisteen perioperatiivisessa käytössä tulee siis noudattaa varovaisuutta.

Sädehoitoon liittyvät komplikaatiot

Vakavia ja vaikeita sädereaktioita (kuten säde-esofagiitti, sädepneumoniitti ja ihon sädevauriot), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on ilmoitettu käytettäessä everolimuusia sädehoidon aikana tai pian sen jälkeen. Sädehoidon toksisuutta voimistavan vaikutuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät everolimuusia lyhyen ajan sisällä sädehoidosta.

Sädereaktion uusiutumisoireyhtymää on myös ilmoitettu sädehoitoa aiemmin saaneilla everolimuusin käyttäjillä. Uusiutumisoireyhtymätapauksissa on harkittava everolimuusihoiton keskeyttämistä tai lopettamista.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi on CYP3A4:n substraatti ja myös P-gp:n substraatti ja kohtalainen estäjä. CYP3A4- ja/ tai P-gp-toimintaan vaikuttavat valmisteet saattavat siis vaikuttaa everolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. Everolimuusi on kilpaileva CYP3A4-estäjä ja osittainen CYP2D6-estäjä *in vitro*.

Tunnettuja ja teoreettisia yhteisvaikutuksia CYP3A4- tai P-gp-estäjien ja induktorien kanssa on lueteltu alla taulukossa 2.

CYP3A4- ja P-gp-estäjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuuksia
CYP3A4- tai P-gp-estäjät voivat suurentaa everolimuusipitoisuutta veressä hidastamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

CYP3A4- ja P-gp-induktorit, jotka pienentävät everolimuusipitoisuuksia
Sellaiset aineet, jotka ovat CYP3A4- tai P-gp-induktoreita, voivat pienentää everolimuusipitoisuutta veressä voimistamalla metaboliaa tai ulosvirtausta suoliston soluista.

Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutus everolimuusiin

Lääke aine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC/C _{max} -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suositukset yhteiskäytölle
Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
Ketokonatsoli	AUC ↑ 15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2–22,5) C _{max} ↑ 4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6–7,0)	Everolimus Mylan -valmisteen ja voimakkaiden estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
Telitromysiini, klaritromysiini		
Ne fatsodoni		
Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nefinaviiri		
Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
Erytromysiini	AUC ↑ 4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0–12,6) C _{max} ↑ 2,0-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–3,5)	Jos kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Everolimus Mylan -valmisteen kanssa on välttämätöntä, sinä tulee noudattaa varovaisuutta. Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän tai P-gp-estäjän, on harkittava annoksen pienentämistä 5 mg:aan vuorokaudessa tai 2,5 mg:aan vuorokaudessa. Tästä annosmuutoksesta ei kuitenkaan ole kliinisiä tietoja. Yksilöllisen vaihtelun
Imatinibi	AUC ↑ 3,7-kertaiseksi C _{max} ↑ 2,2-kertaiseksi	
Verapamiili	AUC ↑ 3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 2,2–6,3) C _{max} ↑ 2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3–3,8)	
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑ 2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5–4,7) C _{max} ↑ 1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3–2,6)	

Kannabidioli (P-gp-estäjä)	AUC ↑2.5-kertaiseksi C _{max} ↑2.5-kertaiseksi	vuoksi suositellut annosmuutokset eivät välttämättä ole kaikille potilaille optimaalisia, joten potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2–3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Everolimus Mylan -annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Diltiatsiemi	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Dronedaroni	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Greippimehu tai muut elintarvikkeet, jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).	Yhteiskäyttöä tulee välttää.

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4-induktorit		
Rifampisiini	AUC ↓ 63 % (vaihteluväli 0–80 %) C _{max} ↓ 58 % (vaihteluväli 10–70 %)	Voimakkaiden CYP3A4-induktorien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos potilas tarvitsee voimakasta CYP3A4-induktorin samanaikaista käyttöä, on harkittava 10 mg Everolimus Mylan -päiväannoksen nostamista 20 mg päiväannokseen asti, nostaen 5 mg tai vähemmän kerrallaan 4. ja 8. päivänä induktorin käytön aloittamisen jälkeen. Tämän Everolimus Mylan -annoksen pitäisi säätää AUC-arvot induktorien käyttöä edeltävälle tasolle. Tästä annoksen säätämisestä ei kuitenkaan ole mitään kliinistä näyttöä. Mikäli induktorihoito lopetetaan, on harkittava vähintään 3–5 päivän mittaista jaksoa (kohtuullinen aika ensyymitoiminnan normalisoitumiseen) ennen kuin Everolimus Mylan -annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.
Deksametasoni	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Efavirensi, nevirapiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Mäkikuisma (Hypericum perforatum)	Ei tutkittu. Huomattavasti matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää everolimusihoidon aikana.

Aineet pidetään plasmapitoisuutta everolimuusi saattaa muuttaa

In vitro -tulosten perusteella 10 mg oraalisen annoksen jälkeiset systeemiset pitoisuudet ovat sitä luokkaa, että P-gp:n, CYP3A4:n ja CYP2D6:n esto on epätodennäköinen. CYP3A4:n ja P-gp:n estoa suolessa ei voida kuitenkaan poissulkea. Yhteisvaikutustutkimus terveillä tutkimushenkilöillä osoitti, että samanaikaisesti everolimuusin kanssa suun kautta otettu annos midatsolaamia, joka on

herkkä CYP3A-substraatin tunnistin, nosti midatsolaamin C_{\max} -pitoisuutta 25 % ja midatsolaamin $AUC_{(0-\infty)}$ -pitoisuutta 30 %. Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti everolimuusin aiheuttamasta, suolistossa olevan CYP3A4:n estosta, joten everolimuusi saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta annettavien CYP3A4-substraattien hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemisesti annettaville CYP3A4-substraateille ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.4).

Everolimuusin ja pitkävaikutteisen oktreotidin samanaikainen käyttö suurensi oktreotidin C_{\min} -arvoa; geometrinen keskiarvojen suhde (everolimuusi/lumelääke) oli 1,47. Ei pystytty todentamaan, että ilmö vaikuttaisi kliinisesti merkitsevästi everolimuusin tehoon potilailla, joilla on edenneitä neuroendokriinisiä kasvaimia.

Everolimuusin ja eksemestaanin samanaikainen käyttö suurensi eksemestaanin C_{\min} -arvoa 45 % ja C_{2h} -arvoa 64 %. Vastaavissa vakaan tilan (4 viikkoa) estradiolipitoisuuksissa ei kuitenkaan todettu eroa kahden hoitoryhmän välillä. Eksemestaaniin liittyvien haittavaikutusten määrä ei suurentunut hormoni reseptoripositiivista edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää. Suurentuneet eksemestaanin pitoisuudet eivät todennäköisesti vaikuta lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen.

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioedeemalle voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Rokotuksella aikaansaatu immuunivaste saattaa heikentyä, joten rokotusten teho voi olla tavanomaista huonompi Everolimus Mylan -hoidon aikana. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Everolimus Mylan -hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Eläviä rokotteita ovat esimerkiksi nenään annettava influenssarokote, tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteet, peroraalinen poliorokote, BCG-rokote (Bacillus Calmette-Guérin) sekä keltakuume-, vesirokko- ja TY21a-lavantautirokotteet.

Sädehoito

Everolimuusia käyttävillä potilailla on raportoitu sädehoidon toksisuuden voimistumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä [esim. oraalinen, injisoitava tai implantoitu hormonaalinen ehkäisy ilman estrogeenia, progesteronipohjainen ehkäisy, hysterektomia, munatorviklipsit, täydellinen pidättyväisyys, estomenetelmät, kohdunsisäiset ehkäisyvälineet (IUD) ja/tai naisen/miehen sterilisaatio] everolimuusihoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta. Miespuolisia potilaita ei pidä kieltää yrittämästä isäksi tuloa.

Raskaus

Everolimuusin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

Everolimuusin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö everolimuusi ihmisen rintamaitoon. Rotalla everolimuusi ja/tai sen metabolitit erittyvät kuitenkin herkästi maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen everolimuusia käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana, eikä 2 viikon kuluessa viimeisestä otetusta annoksesta.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, onko everolimuusilla nais- ja miespuolisille potilaille hedelmättömyyttä aiheuttavia ominaisuuksia, mutta naispuolisilla potilailla on havaittu amenorreaa (sekundaarista amenorreaa ja

muita kuukautisiin liittyviä epäsäännöllisyyksiä) ja siihen liittyvää epätasapainoa luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) määrien suhteessa. Erikliniinisten löydösten perusteella everolimus saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Everolimus Mylan -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että varovaisuutta on noudatettava ajaessa tai koneita käytettäessä, jos Everolimus Mylan -hoidon aikana esiintyy uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin yhdestätoista kliinisestä tutkimuksesta, joihin on osallistunut 2 879 everolimusilla hoidettua potilasta. Tutkimuksista viisi oli satunnaistettua, kaksisoikkoutettua, lukekontrolloitua vaiheen III ja kuusi avointa vaiheen I ja II hyväksytyihin käyttöaiheisiin liittyvää tutkimusta.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys $\geq 1/10$) yhdistetyistä turvallisuustiedoista olivat (vähenevässä järjestyksessä): suutulehdus, ihottuma, väsymys, ripuli, infektiot, pahoinvointi, vähentynyt ruokahalu, anemia, makuhäiriö, pneumoniitti, ääreisosien turvotus, hyperglykemia, heikkouden tunne, kutina, painon lasku, hyperkolesterolemia, nenäverenvuoto, yskä ja päänsärky.

Yleisimpiä asteen 3–4 haittavaikutuksia (ilmaantuvuus $\geq 1/100$, $< 1/10$) olivat suutulehdus, anemia, hyperglykemia, infektiot, väsymys, ripuli, pneumoniitti, heikkouden tunne, trombosytopenia, neutropenia, hengenahdistus, proteinuria, lymfopenia, verenvuoto, hypofosfatemia, ihottuma, kohonnut verenpaine, keuhkokuume, alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ASAT) suureneminen ja diabetes. Vaikeusasteet ovat CTCAE versioiden 3.0 ja 4.03 mukaisia.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 on kuvattu yhdistettyjen turvallisuustietojen analyysiin mukaan otettujen ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja -yleisyysluokituksen mukaisesti. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot ^{a, *}
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Anemia
Yleiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia, lymfedeema
Melko harvinaiset	Pansytopenia
Harvinaiset	Erytroblastopenia (PRCA)
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu, hyperglykemia, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hypofosfatemia, diabetes, hyperlipidemia, hypokalemia, nestehukka, hypokalsemia

Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Unettomuus
Keskushermosto	
Hyvin yleiset	Makuhäiriö, päänsärky
Melko harvinaiset	Makuaistin puute
Silmät	
Yleiset	Silmäluomien turvotus
Melko harvinaiset	Konjunktiviitti
Sydän	
Melko harvinaiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	
Yleiset	Verenvuoto ^b , hypertensio
Melko harvinaiset	Kuumat aallot, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Pneumoniitti ^c , nenäverenvuodot, yskä
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Veriyskökset, keuhkoembolia
Harvinaiset	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Suutulehdus ^d , ripuli, pahoinvointi
Yleiset	Oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu, limakalvotulehdus, suukipu, dyspepsia, dysfagia
Maksa ja sappi	
Yleiset	ASAT-arvojen suureneminen, ALAT-arvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina
Yleiset	Ihon kuivuus, kynsimuutokset, lievä hiustenlähtö, akne, punoitus, kynsien murtuminen, palmoplantaarinen erytrodysestesia, ihon kesiminen, ihomuutokset
Harvinaiset	Angioedeema*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie	
Yleiset	Proteinuria*, veren kreatiniiniarvojen suureneminen, munuaisten vajaatoiminta*
Melko harvinaiset	Lisääntynyt päiväsakainen virtsaaminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta*
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Epäsäännölliset kuukautiset ^e
Melko harvinaiset	Amenorrea ^{e*}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsymys, astenia, ääreisosien turvotus
Yleiset	Kuume
Melko harvinaiset	Ei-sydänperäinen rintakipu, haavojen huono paraneminen
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	Painon lasku
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Tuntematon ^f	Sädereaktion uusiutumisoireyhtymä, sädereaktion voimistuminen

*	Ks. myös alakohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”.
a	Kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäluokan reaktiot kuten (yleinen) keuhkokuume, virtsatieinfektio; (melko harvinainen) keuhkoputkitulehdus, vyöruusu, sepsis, paise ja yksittäiset opportunisti-infektiotapaukset [esim. aspergilloosi, kandidiaasi, <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> -keuhkokuume (PJP, PCP) ja B-hepatiitti (ks. myös kohta 4.4)] ja (harvinainen) virusmyokardiitti.
b	Kattaa erilaiset eri alueiden verenvuototapahtumat, joita ei ole luetteloitu erikseen.
c	Kattaa (hyvin yleiset) pneumoniitin, (yleiset) interstitiaalisen keuhkosairauden, keuhkoinfiltraatit ja (harvinaiset) alveolien verenvuodon, keuhkotoksisuuden ja alveoliitin.
d	Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, (yleiset) haavaisen suutulehduksen, suun ja kielen haavaumat sekä (melko harvinaiset) kielkipu ja kielitulehdus.
e	Yleisyysluokittelu perustuu 10–55-vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin.
f	Haittavaikutus havaittu markkinoille tulon jälkeen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Klinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa raporteissa everolimuusi on yhdistetty vakaviin tapauksiin, joissa hepatiitti B on aktivoitunut uudelleen, myös sellaisiin joissa seurauksena on ollut kuolema. Immunosuppression aikana infektion uudelleen aktivoituminen on odotettu tapahtuma.

Sekä klinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa haittatapahtumaraporteissa everolimuusi on yhdistetty munuaisten vajaatoimintatapauksiin (kuolemaan johtavia tapauksia mukaan lukien) ja proteinuriaan. Munuaistoiminnan seuraaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Klinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt amenorreatapauksia (sekundaarista amenorreaa ja muita kuukautisiin liittyviä epäsäännöllisyyksiä).

Klinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt PJP/PCP-tapauksia, jotka johtavat kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Klinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa, angioedeema on raportoitu sekä ACE-estäjien yhteiskäytössä että yksinään (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Onkologian yhdistettyjen turvallisuustietojen mukaan 37 % everolimuusilla hoidetuista potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Niiden potilaiden lukumäärä, jotka keskeyttivät lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi oli suurempi potilailla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita (20 % vs 13 %). Yleisimmät hoidon keskeytymiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pneumoniitti (myös interstitiaalinen keuhkosairaus), suutulehdus, väsymys ja hengenahdistus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ilmoitetut yliannostuskokemukset ovat hyvin rajallisia. Akuutti siedettävyyden raja on ollut hyväksyttävää enintään 70 mg kerta-annoksia annettaessa. Kaikissa yliannostustapauksissa tulee ryhtyä yleisluontoisiin toimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EG02

Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on selektiivinen mTOR-estäjä (nisäkkään rapamysiinin kohde). mTOR on solun toiminnan kannalta keskeinen seriini-treoniini-kinaasi, jonka toiminnan tiedetään olevan ylläpitävistä monissa ihmisen syövässä. Everolimuusi sitoutuu solunsisäiseen FKBP-12-proteiiniin ja muodostaa mTOR 1:n toimintaa estävän kompleksin (mTORC1:n). mTORC1-signaalintireitin estyminen häiritsee translaatiota ja proteiinisynteesiä vähentämällä ribosomaalisen S6-proteiinikinaasin (S6K1) ja eukaryoottien elongaatiotekijä 4E:tä sitovan proteiinin (4EBP-1) toimintaa. Molemmat proteiinit säätelevät solusykliin, angiogeneesiin ja glykolyysiin osallistuvien proteiinien toimintaa. S6K1:n arvellaan fosforyloivan estrogeenireseptorin toiminnallista vaikutuskohtaa 1, joka aiheuttaa ligandista riippumattoman reseptorin aktivaation. Everolimuusi pienentää kasvaimen angiogeneesiä (uudisverisuonitusta) tehostavan verisuoniendoteelin kasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia. Everolimuusi estää tehokkaasti kasvainsolujen, endoteelisolujen, fibroblastien ja verisuonten sileiden lihassolujen kasvua ja jakautumista, ja sen on osoitettu vähentävän kiinteissä kasvaimissa tapahtuvaa glykolyysiä *in vitro* ja *in vivo*.

Klininen teho ja turvallisuus

Hormonireseptoriposiitiivinen edennyt rintasyöpä

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III BOLERO-2 (CRAD001Y2301) monikeskustutkimuksessa verrattiin everolimuusin ja eksemestaenin yhdistelmää lumelääkkeen ja eksemestaenin yhdistelmään postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli estrogeenireseptoriposiitiivinen, HER2/neu-negatiivinen, edennyt rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolihoiton jälkeen. Satunnaistamisen ositus tehtiin aiemmalle hormoniterapialle todetun dokumentoidun herkkyyden ja todettujen viskeraalisten etäpesäkkeiden perusteella. Herkkyys aiemmalle hormonihoidolle määriteltiin tarkoittamaan joko (1) vähintään yhdestä aiemmasta hormonihoidosta saatua dokumentoitua kliinistä hyötyä (täydellinen vaste [CR], osittainen vaste [PR], vakaa tauti ≥ 24 viikkoa) edennyttä tautia sairastavalla tai (2) vähintään 24 kuukauden ajan saatua liittäishormonihoitoa ennen taudin uusiutumista.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, jonka tutkijalääkäri (paikallinen radiologi) arvioi RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) perusteella. Etenemisvapaata elossaoloa koskevia tuloksia tukevat analyysit perustuivat riippumattoman radiologin keskitetysti tekemään arvioon.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo (OS), objektiivinen vasteprosentti, kliininen hyöty, turvallisuus, elämänlaadun muutos ja aika toimintakykyluokituksen (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) heikkenemiseen.

Yhteensä 724 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan everolimuusin (10 mg/vrk) ja eksemestaenin (25 mg/vrk) yhdistelmää (n = 485) tai lumelääkkeen ja eksemestaenin yhdistelmää (25 mg/vrk) (n = 239). Lopullisen OS-analyysin ajankohtana everolimuusihoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa (vaihteluväli 1,0–199,1 viikkoa). Eksemestaanihoidon keston mediaani oli pidempi everolimuusin ja eksemestaenin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, jossa hoidon kesto oli 29,5 viikkoa (1,0–199,1) kuin lumelääkettä ja eksemestaania saaneiden ryhmässä, jossa hoidon kesto oli 14,1 viikkoa (1,0–156,0).

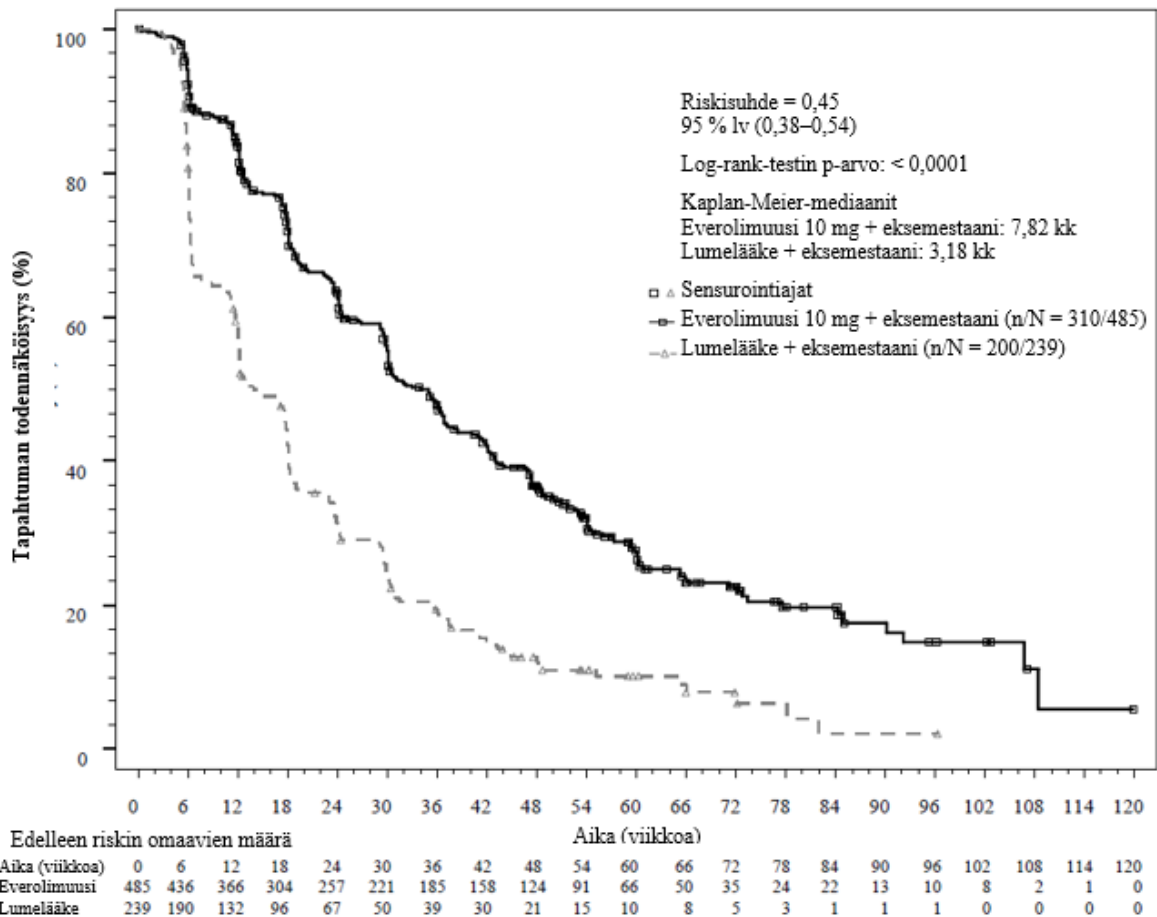
Ensisijaisen päätetapahtuman tehoa koskevat tulokset saatiin lopullisesta etenemisvapaata elossaoloa koskeneesta analyysistä (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Lumelääkkeen ja eksemestaenin yhdistelmää saaneiden ryhmässä potilaat eivät vaihtaneet käyttämään everolimuusia taudin edettyä.

Taulukko 4 BOLERO-2, tehoa koskevat tulokset

Analyysi	Everolimuusi ^a n = 485	Lumelääke ^a n = 239	Riskisuhde	p-arvo
Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)				
Tutkijan radiologinen arvio	7,8 (6,9–8,5)	3,2 (2,8–4,1)	0,45 (0,38–0,54)	< 0,0001
Riippumaton radiologinen arvio	11,0 (9,7–15,0)	4,1 (2,9–5,6)	0,38 (0,31–0,48)	< 0,0001
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)				
Kokonaiselossaolon mediaani	31,0 (28,0–34,6)	26,6 (22,6–33,1)	0,89 (0,73–1,10)	0,1426
Paras kokonaisvaste (%) (95 % lv)				
Objektiivinen vasteluku ^b	12,6 % (9,8–15,9)	1,7 % (0,5–4,2)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
Kliininen hyöty ^c	51,3 % (46,8–55,9)	26,4 % (20,9–32,4)	n/a ^d	< 0,0001 ^e

^a Yhdessä eksemestaani kanssa
^b Objektiivinen vasteluku = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen
^c Kliininen hyöty = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen tai joiden tauti oli vakaa ≥ 24 viikon ajan
^d Ei sovellettavissa.
^e p-arvo lasketaan tarkasta Cochran-Mantel-Haenszelin testistä käyttäen Cochran-Armitage-permutaatiotestin ositettua versiota.

Kuva 1 BOLERO-2 Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan-Meier- käyrät (tutkijan radiologinen arvio)



Tutkijan arvioon perustuneen etenemisvapaan elossaolon suunniteltu alaryhmäanalyysi tuki arviota hoidon vaikutuksesta etenemisvapaaseen elossaoloon. Everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä todettiin positiivinen hoitovaikutus kaikissa analysoiduissa alaryhmissä (ikä, herkkyys aiemmalle hormonaaliselle hoidolle, syöpäsairaiden elinten lukumäärä, pelkkien luuleesioiden olemassaolo lähtötilanteessa sekä viskeraalisten metastaasien olemassaolo, ja analyysit tärkeimmistä demografisista ja prognostisista alaryhmistä) verrattuna lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmään; riskisuhde oli 0,25–0,60.

Kahden hoitoryhmän välillä ei todettu eroa ajassa, joka kului yleisen elämänlaadun ja toimintakyvyn QLQ-C30-pisteiden heikkenemiseen $\geq 5\%$:lla.

Kolmiryhmäisessä, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen II BOLERO-6-tutkimuksessa (CRAD001Y2201) verrattiin everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää pelkkään everolimuusiin ja kapesitabiiniin postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli estrogeenireseptoriposiivinen, HER2/neu-negatiivinen paikallisesti edennyt, uusiutunut tai metastasoitunut rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolihoiton jälkeen.

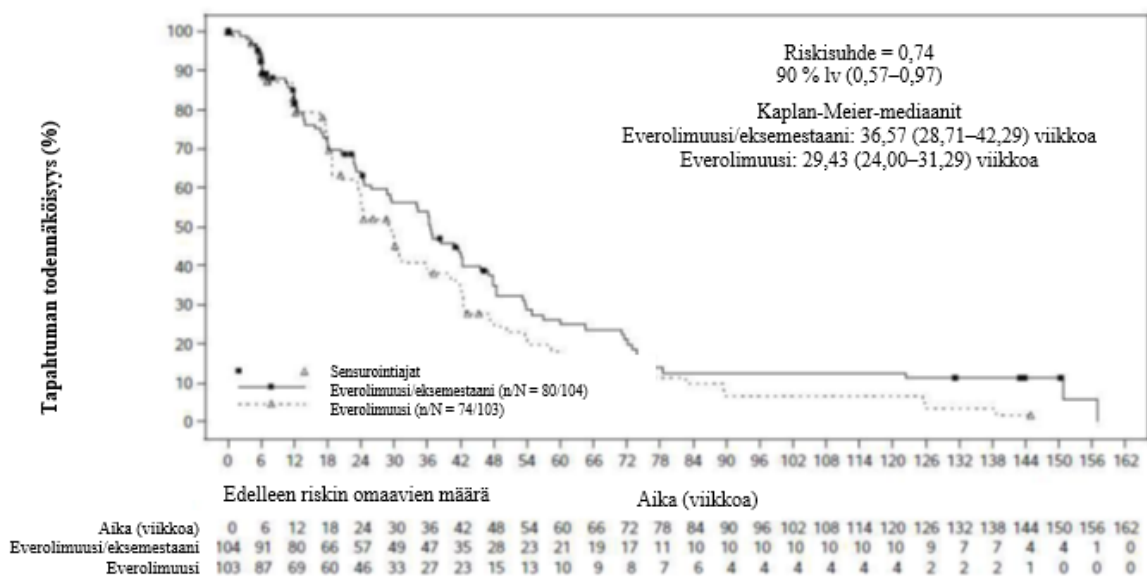
Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaan elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmän käytössä pelkkään everolimuusiin verrattuna. Tärkeimpänä toissijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaan elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmän käytössä kapesitabiiniin verrattuna.

Muita toissijaisia tavoitteita olivat kokonaiselossaolon, objektiivisen vasteosuuden, kliinisen hyötyprosentin, turvallisuuden, ECOG-toimintakykyluokan heikkenemiseen kuluvan ajan, elämänlaadun heikkenemiseen kuluvan ajan ja hoitotytytyväisyyden arviointi. Muodollisia tilastollisia vertailuja ei suunniteltu.

Yhteensä 309 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan everolimuusin (10 mg/vrk) + eksemestaanin (25 mg/vrk) yhdistelmää (n = 104), pelkkää everolimuusia (10 mg/vrk) (n = 103) tai kapesitabiinia (1 250 mg/m² annos kahdesti vuorokaudessa 2 viikon ajan ja sen jälkeen viikon tauko; 3 viikon hoitajakso) (n = 102). Tiedonkeruun katkaisuhetkenä hoidon keston mediaani oli 27,5 viikkoa (vaihteluväli 2,0–165,7) everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, 20 viikkoa (1,3–145,0) everolimuusiryhmässä ja 26,7 viikkoa (1,4–177,1) kapesitabiiniryhmässä.

Lopullinen etenemisvapaata elossaoloa koskenut analyysi perustui 154:ään havaittuun etenemisvapaan elossaolon tapahtumaan, jotka paikallinen tutkija oli arvioinut. Tulosten perusteella arvioitu riskisuhde oli 0,74 (90 % lv: 0,57–0,97), everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmän eduksi suhteessa everolimuusiryhmään. Etenemisvapaan elossaolon mediaani yhdistelmähoitoryhmässä oli 8,4 kk (90 % lv: 6,6–9,7) ja everolimuusiryhmässä 6,8 kk (90 % lv: 5,5–7,2).

Kuva 2 BOLERO-6 Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijan radiologinen arvio)



Tärkeimmässä toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemisvapaassa elossaolossa arvioitu riskisuhde oli 1,26 (90 % lv: 0,96–1,66) kapesitabiiniryhmän eduksi suhteessa everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmään, perustuen yhteensä 148 havaittuun etenemisvapaan elossaolon tapahtumaan.

Kokonaiselossaoloa koskevan toissijaisen päätetapahtuman tulokset eivät olleet yhdenmukaisia etenemisvapaata elossaoloa koskevan ensisijaisen päätetapahtuman kanssa; havaitun trendin perusteella tulokset olivat paremmat pelkkää everolimuusiala saaneiden ryhmässä. Kokonaiselossaolon arvioitu riskisuhde oli 1,27 (90 % lv: 0,95–1,70) pelkkää everolimuusiala saaneiden ryhmässä verrattaessa everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmään. Everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmän kokonaiselossaolon arvioitu riskisuhde oli 1,33 (90 % lv: 0,99–1,79) verrattaessa kapesitabiiniryhmään.

Edenneet haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III RADIANT-3- monikeskustutkimuksessa (CRAD001C2324-tutkimus) verrattiin everolimuusin ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään potilailla, joilla oli edenneitä haiman neuroendokriinisiä kasvaimia. Everolimuusi-hoidolla todettiin olevan tilastollisesti merkitseviä kliinisiä etuja lumelääkkeeseen verrattuna, sillä se pidentyi etenemisvapaan elossaolon mediaaniin 2,4-kertaiseksi (11,04 kk vs 4,6 kk), (riskisuhde 0,35; 95 % lv 0,27–0,45; $p < 0,0001$) (ks. taulukko 5 ja kuva 3).

RADIANT-3-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli hyvin erilaistuneita tai kohtalaisesti erilaistuneita, edenneitä haiman neuroendokriinisiä kasvaimia ja joiden tauti oli edennyt edeltävien 12 kk aikana. Somatostatiinanalyyttien käyttö sallittiin osana parasta mahdollista tukihoidoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, joka arvioitiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) perusteella. Jos taudin todettiin edenneen dokumentoitujen radiologisten löydösten perusteella, tutkija saattoi purkaa potilaan sokkoutuksen. Tällöin myös lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat mahdollisuuden saada everolimuusihoitoa avoimesti.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat turvallisuus, objektiivinen vasteprocentti, vasteen kesto ja kokonaiselossaolo (OS).

Yhteensä 410 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko everolimuusihoitoa 10 mg/vrk ($n = 207$) tai lumehoidoa ($n = 203$). Demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaani-ikä 58 v, 55 % miehiä, 78,5 % valkoishaisia). Molemmissa ryhmissä 58 % potilaista oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa. Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 37,8 viikkoa

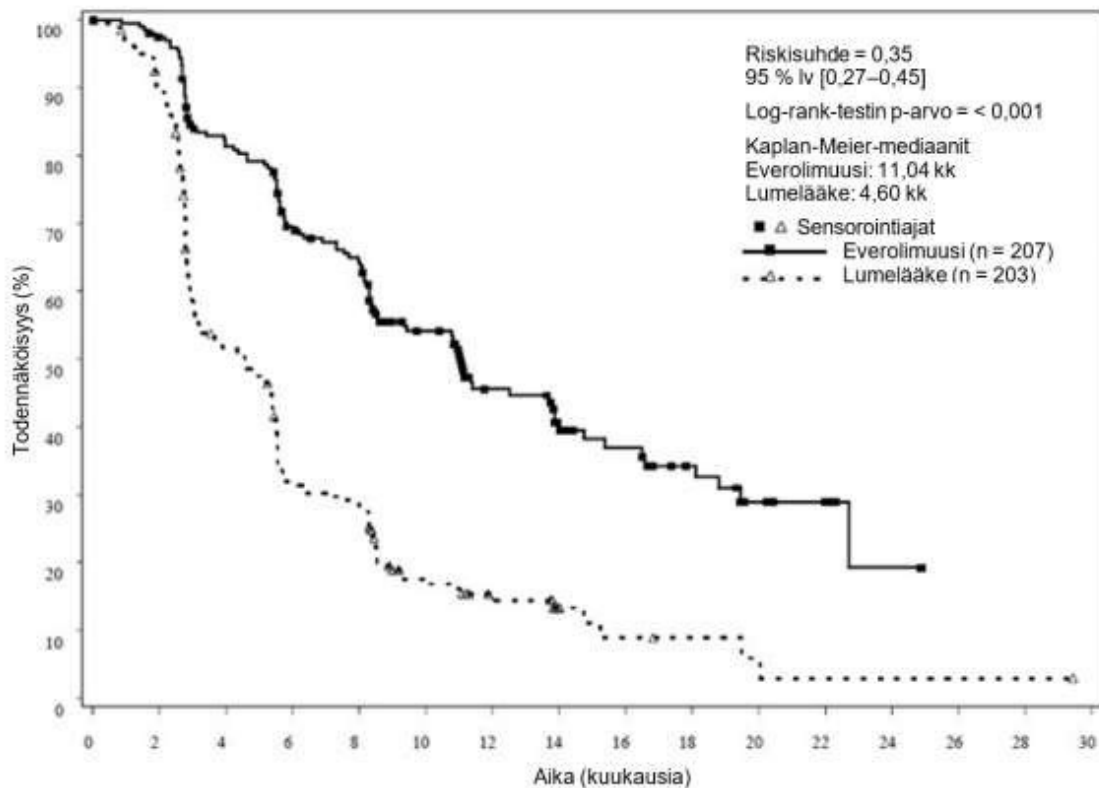
(vaihteluväli 1,1–129,9 viikkoa) everolimuuksia saaneilla potilailla ja 16,1 viikkoa (vaihteluväli 0,4–147,0 viikkoa) lumelääkettä saaneilla potilailla.

Alunperin lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 172 potilasta 203:sta (84,7 %) siirtyi taudin etenemisen tai tutkimuskoodin avaamisen jälkeen avoimeen everolimuuksihoidon. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden avoimen hoidon mediaanikesto oli 47,7 viikkoa. Mediaanikesto oli 67,1 viikkoa niillä 53 potilaalla, jotka alun alkaen oli satunnaistettu everolimuuksiryhmään ja jotka jatkoivat hoitoaan avoimen everolimuuksin käytöllä, sekä 44,1 viikkoa niillä 172 potilaalla, jotka alun alkaen oli satunnaistettu lumelääkeryhmään ja jotka siirtyivät käyttämään avointa everolimuuksia.

Taulukko 5 RADIANT-3 – tehoa koskevat tulokset

Populaatio	Everolimuuksi n = 207	Lumelääke n = 203	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo
Etenemisvapaa elinajan mediaani (kk) (95 % lv)				
Tutkijan radiologinen arvio	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Rippumaton radiologinen arvio	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)				
Kokonaiselossaolon mediaani	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Kuva 3 RADIANT-3 – Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijoiden radiologisten arviointien perusteella)



Edelleen riskin omaavien potilaiden määrä

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

Edenneet ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet

RADIANT-4 (tutkimus CRAD001T2302) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen III

monikeskustutkimus, jossa everolimuuksin ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään potilailla, joilla oli edenneitä, hyvin erilaistuneita (gradus 1 tai gradus 2), ei-toiminnallisia ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisia kasvaimia ja joilla ei ollut anamneesissa karsinoidioireyhtymää eikä aktiivisia karsinoidioireyhtymään liittyviä oireita.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, joka arvioitiin RECIST-kriteerein ja joka perustui riippumattomaan radiologiseen arvioon. Etenemisvapaa elossaoloa tutkittiin myös lisäanalyysissä, joka perustui paikallisen tutkijan arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo, kokonaisvasteosuus, taudin hallintaprosentti, turvallisuus, elämänlaadun muutos (FACT-G) ja aika Maailman terveysjärjestön (WHO) toimintakykyluokituksen heikkenemiseen.

Yhteensä 302 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko everolimuuksia (10 mg vuorokaudessa) (n = 205) tai lumelääkettä (n = 97). Ryhmien demografiset ominaisuudet ja taudin piirteet olivat yleisesti ottaen tasapainossa (mediaani-ikä 63 v [vaihteluväli 22–86], 76 % valkoihaisia, somatostatiinianalogien [SSA] käyttöanamneesi). Sökkoutetun hoidon mediaanikesto oli everolimuuksiryhmässä 40,4 viikkoa ja lumeryhmässä 19,6 viikkoa. Etenemisvapaa elossaolon ensisijaisen analyysin jälkeen 6 potilasta siirtyi lumelääkeryhmästä avoimeen everolimuuksihintaan.

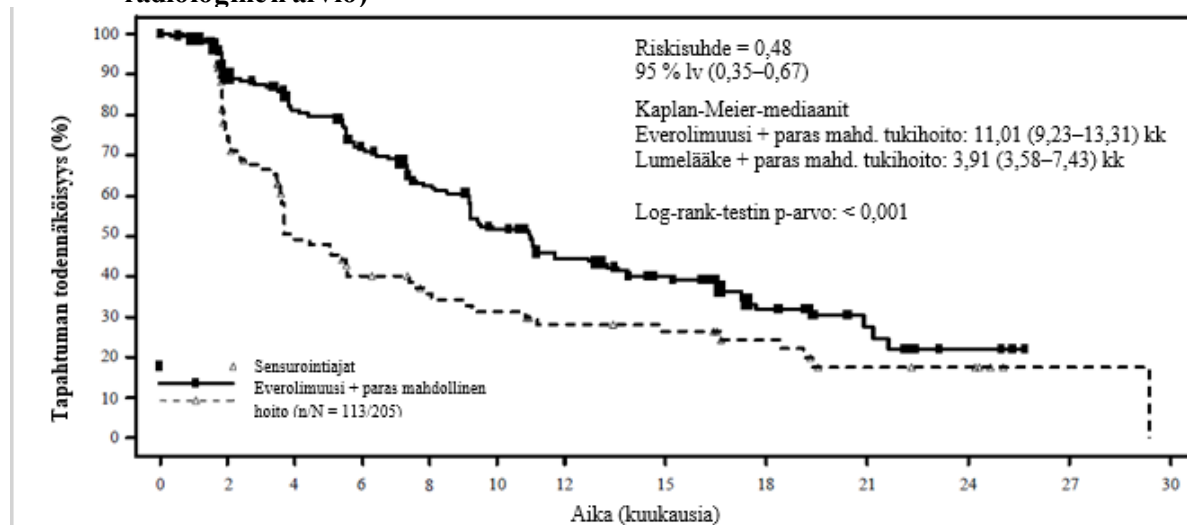
Ensisijaista päätetapahtumaa, etenemisvapaa elossaoloa (riippumaton radiologinen arvio), koskevat tehotulokset perustuvat etenemisvapaa elossaolon lopulliseen analyysiin (ks. taulukko 6 ja kuva 4). Etenemisvapaa elossaoloa (tutkijan radiologinen arvio) koskevat tehotulokset saatiin lopullisesta kokonaiselinajan analyysistä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 RADIANT-4 – etenemisvapaa elossaoloa koskevat tulokset

Populaatio	Everolimuuksi n = 205	Lumelääke n = 97	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo ^a
Etenemisvapaa elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)				
Riippumaton radiologinen arvio	11,01 (9,2–13,3)	3,91 (3,6–7,4)	0,48 (0,35–0,67)	< 0,001
Tutkijan radiologinen arvio	14,39 (11,24–17,97)	5,45 (3,71–7,39)	0,40 (0,29–0,55)	< 0,001

^a Yksitahoinen p-arvo, perustuu stratifioituun log-rank-testiin

Kuva 4 RADIANT-4 – Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (riippumaton radiologinen arvio)



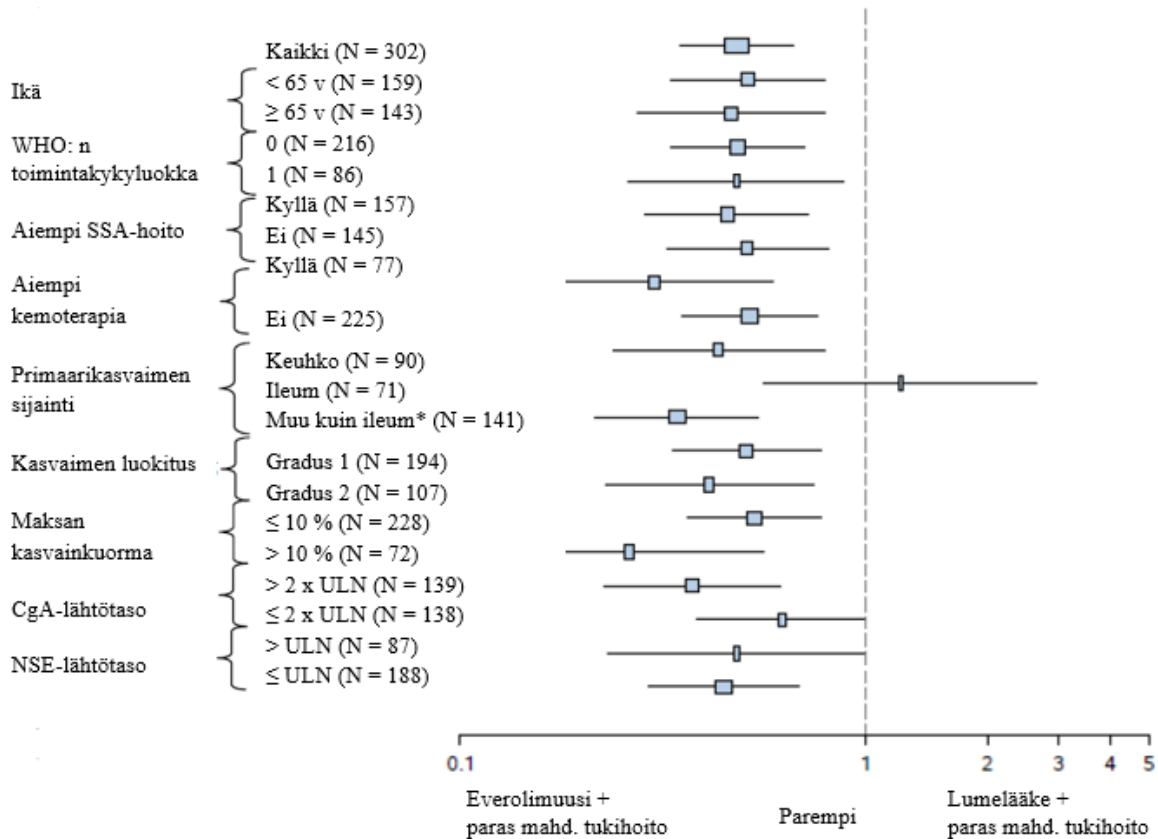
Edelleen riskin omaavien määrä

Aika (kuukausia)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimuuksi	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Lumelääke	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Lisäanalyysissä on todettu positiivinen hoitovaikutus kaikissa alaryhmissä lukuun ottamatta

alaryhmää, jonka potilaiden primaarikasvain sijaitsi ileumissa (ileum: HR 1,22 [95 % lv 0,56–2,65]; muu kuin ileum: HR 0,34 [95 % lv 0,22–0,54]; keuhko: HR 0,43 [95 % lv 0,24–0,79]) (ks. kuva 5).

Kuva 5 RADIANT-4 – Etenemisvapaa elossaolon tulokset ennalta määriteltyjen potilasryhmien mukaisesti esitettyinä (riippumaton radiologinen arvio)



* Muu kuin ileum: mahalaukku, paksusuoli, peräsuoli, umpilisäke, umpisuoli, pohjukaissuoli, jejunum, karsinoman primaarisijainti tuntematon tai lähtökohta muualla ruoansulatuskanavan alueella

ULN: viitearvojen yläraja

CgA: kromogranini A

NSE: neuronispesifinen enolaasi

Riskisuhde (95 % lv) perustuu stratifioituu Coxin malliin.

Kokonaiselinajan lopullinen analyysi ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa everolimuusivalmistetta tai lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä tutkimuksen sokkoutetun vaiheen aikana (HR 0,90 [95 % lv 0,66–1,22]).

Ryhmien välillä ei todettu eroa WHO:n toimintakykyluokan selvään heikkenemiseen (HR= 1,02; [95 % lv: 0,65–1,61]) kuluneessa ajassa eikä ajassa, joka kului elämänlaadun selvään heikkenemiseen (FACT-G-kokonaispisteiden HR= 0,74; [95 % lv: 0,50–1,10]).

Edennyt munuaiskarsinoma

Everolimuusia (10 mg/vrk) ja lumelääkettä, joita käytettiin yhdessä parhaan mahdollisen tukihoidon kanssa, vertailtiin vaiheen III kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa RECORD-1-monikeskustutkimuksessa (CRAD001C2240-tutkimus) potilailla, joiden etäpesäkkeinen munuaiskarsinoma oli edennyt aiemman VEGFR-tyrosiinikinaasinestäjähoiton aikana tai sen jälkeen (kyseessä joko sunitinibi, sorafenibi tai molemmat). Myös aiempi bevasitumabi- ja alfainterferonihoito sallittiin. Potilaat ositettiin Memorial Sloan-Kettering Cancer Center- eli MSKCC-keskuksen ennustepisteiden (hyvän, kohtalaisen ja huonon ennusteen ryhmät) perusteella ja aiempien syöpähoitojen määrän (1 tai 2 aiempaa VEGFR-tyrosiinikinaasin estäjähoitoa) perusteella.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Se dokumentoitiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) perusteella ja arvioitiin sokkoutetun, riippumattoman keskitetyn arvioinnin avulla. Toissijaisia päätetapahtumia olivat siedettävyys,

objektiivinen kasvainhoitovaste, kokonaiselessaoloaika, tautiin liittyvät oireet ja elämänlaatu. Jos dokumentoitujen radiologisten löydösten perusteella todettiin taudin edenneen, tutkija saattoi purkaa potilaan sokkoutuksen, jolloin lumeryhmään satunnaistetut henkilöt saivat mahdollisuuden käyttää avointa everolimuusihoitoa 10 mg:n vuorokausiannoksilla. Riippumaton tietojen seurantar ryhmä (Independent Data Monitoring Committee) suositteli tutkimuksen lopettamista toisen välianalyysin yhteydessä, sillä ensisijainen päätetapahtuma oli saavutettu.

Yhteensä 416 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan everolimuusia (n = 277) tai lumehoitoa (n = 139). Demografiset ominaisuudet olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (yhdistettyjen tietojen mukaan mediaani-ikä oli 61 v [vaihteluväli 27–85], 78 % oli miehiä, 88 % valkoihoisia, 74 % oli saanut yhtä aiempaa VEGFR-tyrosiinkininaasin estäjähoitoa ja 26 % taas kahta tällaista hoitoa). Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 141 päivää (vaihteluväli 19–451 päivää) everolimuusia saaneilla potilailla ja 60 päivää (vaihteluväli 21–295 päivää) lumelääkettä saaneilla potilailla.

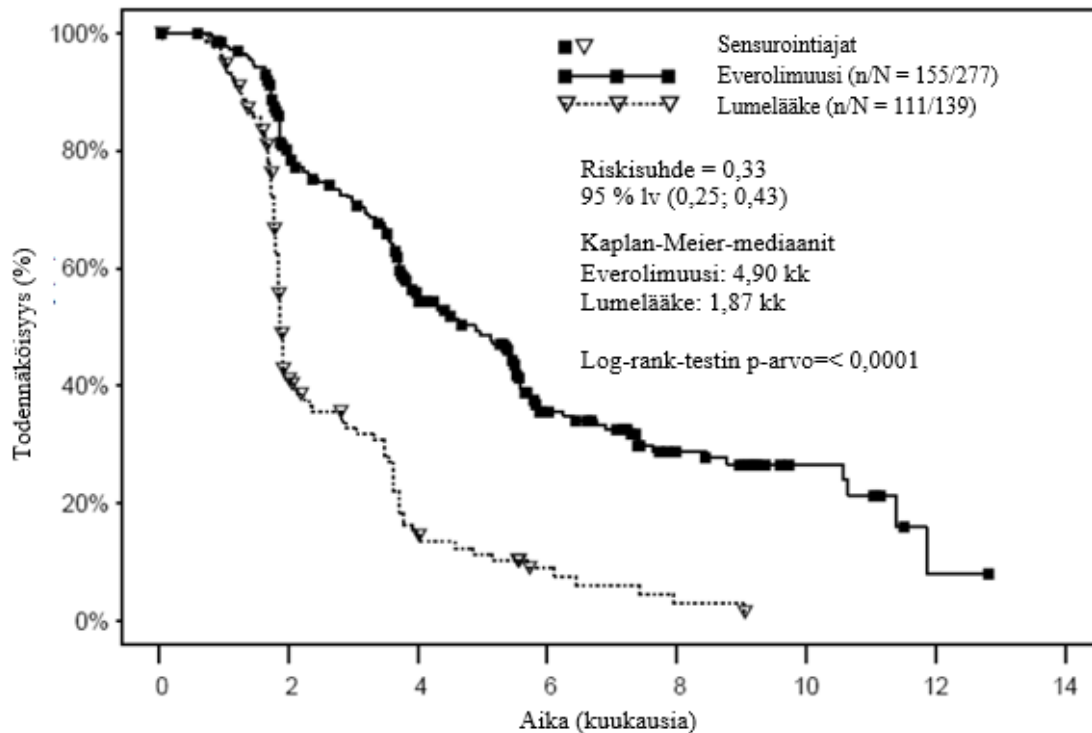
Everolimuusi oli tilastollisesti merkittävässä määrin tehokkaampi kuin lumehoito ensisijaisen etenemisvapaan elinajan päätetapahtuman suhteen. Everolimuusi pienensi taudin etenemisen tai kuoleman riskiä 67 % (ks. taulukko 7 ja kuva 6).

Taulukko 7 RECORD-1 – Tulokset: taudin etenemisvapaa elinaika

Populaatio	n	Everolimuusi n = 277	Lumelääke n = 139	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo
		Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)			
Ensisijainen analyysi					
Kaikki (sokkoutettu, riippumaton keskitetty arvio)	416	4,9 (4,0–5,5)	1,9 (1,8–1,9)	0,33 (0,25–0,43)	< 0,0001 ^a
Supportiiviset/herkkyysanalyysit					
Kaikki (tutkijan paikallinen arviointi)	416	5,5 (4,6–5,8)	1,9 (1,8–2,2)	0,32 (0,25–0,41)	< 0,0001 ^a
<i>MSKCC-ennustepisteet (sokkoutettu, riippumaton keskitetty arviointi)</i>					
Hyvä ennuste	120	5,8 (4,0–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,31 (0,19–0,50)	< 0,0001
Kohtalainen ennuste	235	4,5 (3,8–5,5)	1,8 (1,8–1,9)	0,32 (0,22–0,44)	< 0,0001
Huono ennuste	61	3,6 (1,9–4,6)	1,8 (1,8–3,6)	0,44 (0,22–0,85)	0,007
^a Stratifioitu log-rank-testi					

Kuva 6 RECORD-1 – Etenemisvapaa elinaika: Kaplan-Meier-käyrät (riippumaton

keskitetty arviointi)



Edelleen riskin omaavien määrä

Aika (kuukausia)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimuusi	277	192	115	51	26	10	1	0
Lumelääke	139	47	15	6	2	0	0	0

Everolimuusiryhmässä etenemisvapaa elinaikaprocentti oli 6 kk kohdalla 36 % ja lumeryhmässä 9 %.

Everolimuusiryhmässä 5 potilaalla (2 %) todettiin vahvistettu osittainen kasvaimen hoitovaste, lumeryhmässä taas ei kenelläkään. Etenemisvapaa elinaika parani lähinnä populaatiossa, jossa taudin eteneminen pysähtyi (vastaten 67 prosenttia everolimuusihoitoryhmästä).

Kokonaiselossaolossa ei todettu tilastollisesti merkitsevää hoitoon liittyvää eroa (riskisuhde 0,87, luottamusväli 0,65–1,17, $p = 0,177$). Lumeryhmään satunnaistettujen potilaiden siirtyminen taudin etenemisen jälkeen avoimeen everolimuusihoitoon vaikeutti hoitoon liittyvien erojen havaitsemista kokonaiselossaolon kohdalla.

Muut tutkimukset

Everolimuusihoitoa saavilla potilailla suutulehdus on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä, yksihaaraisessa tutkimuksessa postmenopausaalisille, edennyttä rintasyöpää sairastaville potilaille ($n = 92$) annettiin paikallishoitona alkoholiton deksametasoni-oraaliliuosta 0,5 mg/5 ml suuvenä (4 kertaa päivässä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana) vähentämään suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Samanaikaisesti potilaille aloitettiin everolimuusihoito (10 mg/vrk) yhdessä eksemestaatin (25 mg/vrk) kanssa. Vaikeusasteen ≥ 2 suutulehduksen esiintyvyys oli viikon 8 kohdalla 2,4 % ($n = 2/85$ arvioitavista potilaista), joka on vähemmän kuin historiallisesti on raportoitu. Vaikeusasteen 1 suutulehduksen esiintyvyys oli 18,8 % ($n = 16/85$), eikä vaikeusasteen 3 tai 4 suutulehduksia raportoitu. Kokonaisuudessaan tutkimuksen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen everolimuusin aikaisemmin havaitun turvallisuustiedon kanssa (ml. onkologiset ja tuberoosiskleroosiin liittyvät indikaatiot). Poikkeuksena oli suun kandidiaasi, jonka esiintyvyys oli hieman korkeampi ja jota raportoitiin 2,2 % ($n = 2/92$) potilaista.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset

viitelääkevalmisteeseen, joka sisältää everolimuusia, käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa haiman neuroendokriiniset kasvaimet, rintakehän alueen neuroendokriiniset kasvaimet ja munuaiskarsinoma (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, everolimuusin huippupitoisuuksien (C_{max}) saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1 tunti, kun 5 mg:n tai 10 mg:n everolimuusiannos otettiin kerran vuorokaudessa joko tyhjän mahaan tai pienen rasvattoman välipalan yhteydessä. C_{max} on suhteessa annokseen 5–10 mg:n annoksia käytettäessä. Everolimuusi on P-gp:n substraatti ja estää kohtalaisessa määrin P-gp-toimintaa.

Ruoan vaikutus

Terveillä henkilöillä runsasrasvaiset ateriat pienensivät 10 mg:n everolimuusiannoksilla saavutettua systeemistä altistusta (AUC-arvoilla mitattuna) 22 %, ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) pieneni 54 %. Vähärasvainen ateria pienensi AUC-arvoa 32 % ja C_{max} -arvoa 42 %. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ruoka ei vaikuttanut elimistöön imeytyneen lääkkeen pitoisuus-aikaan profiiliin.

Jakautuminen

Veren ja plasman everolimuusipitoisuuksien suhde riippuu lääkkeen pitoisuuksista ja on 17–73 %, kun pitoisuus on 5–5 000 ng/ml. Syöpäpotilailla, jotka käyttävät 10 mg:n everolimuusiannoksia vuorokaudessa, noin 20 % kokoveren everolimuusista on plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosenttista sekä terveillä henkilöillä että potilailla, joilla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, näennäisen sentraalisen tilan jakautumistilavuus (V_d) oli 191 l ja näennäisen perifeerisen tilan jakautumistilavuus 517 l.

Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti. Kun lääke otetaan suun kautta, tärkein ihmisen verenkierron havaittava komponentti on everolimuusi. Ihmisveressä on havaittu kuusi everolimuusin päämetaboliittia, joista kolme on monohydroksyloituneita metaboliitteja, kaksi rengasrakenteen hydrolyysin kautta muodostuvia metaboliitteja, ja yksi everolimuusin fosfatidyylikoliinikonjugaatti. Näitä metaboliitteja havaittiin myös eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, ja niiden aktiviteetti vaikutti olevan noin 100 kertaa pienempi kuin kanta-aineen. Näin ollen everolimuusin katsotaan aikaansaavan valtaosan farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta.

Eliminaatio

Oraalisesti annosteltujen 10 mg/vrk:n everolimuusiannosten puhdistuman (Cl/F) keskiarvo oli 24,5 l/h potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia. Everolimuusin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 30 tuntia.

Syöpäpotilailla ei ole tehty spesifisiä eliminaatiotutkimuksia, mutta käytettävissä on elinsiirtopotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuja tietoja. Kun kerta-annos radioaktiivisesti leimattua everolimuusia otettiin yhdessä siklosporiinin kanssa, 80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 5 % virtsaan. Kanta-ainetta ei havaittu sen paremmin virtsassa kuin ulosteessakaan.

Vakaan tilan farmakokinetiikka

Kun everolimuusia annettiin potilaille, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, vakaan tilan $AUC_{0-\tau}$ oli suhteessa annokseen 5–10 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä. Vakaa tila saavutettiin kahdessa viikossa. C_{max} on suhteessa annokseen 5–10 mg annoksia käytettäessä. t_{max} on 1–2 tuntia annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa $AUC_{0-\tau}$ -arvon ja annosta edeltävien minimipitoisuuksien välillä oli merkitsevä korrelaatio.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin turvallisuutta, siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdessa tutkimuksessa, joissa 8 ja 34 tutkittavalle, joilla maksan toiminta oli heikentynyt, annettiin suun kautta kerta-annos everolimuusitabletteja ja heitä verrattiin potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ensimmäisessä tutkimuksessa everolimuusin AUC-keskiarvo 8 potilaalla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), oli kaksinkertainen verrattuna 8 potilaaseen, joiden maksan toiminta oli normaali.

Toiseen tutkimukseen osallistui 34 potilasta, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Normaaleihin henkilöihin verrattuna altistus (AUC_{0-inf}) suureni 1,6-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli lievää (Child-Pugh-luokka A), 3,3-kertaiseksi kun maksan vajaatoiminta oli keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) ja 3,6-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli vaikeaa (Child-Pugh-luokka C).

Toistuvien annosten farmakokinetiikan simulaatiot tukevat Child-Pugh-luokituksen perustuvien annossuosituksen käyttöä maksan vajaatoimintapotilailla.

Näiden kahden tutkimuksen tulosten perusteella annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tutkittiin 170 potilasta, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, kreatiniinipuhdistuman (25–178 ml/min) ei havaittu vaikuttavan merkitsevässä määrin oraalisesti annostellun everolimuusin puhdistumaan. Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman vaihteluväli 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan elinsiirtopotilailla.

Iäkkäät potilaat

Syöpäpotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu, että ikä (27–85 v) olisi vaikuttanut merkitsevässä määrin oraalisesti annostellun everolimuusin puhdistumaan.

Etninen tausta

Oraalinen puhdistuma (C/F) on samaa luokkaa japanilaisilla ja valkokoisilla syöpäpotilailla, joiden maksan toiminta on samanlaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella C/F on mustilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin turvallisuusprofiilia arvioitiin prekliinisesti hiirellä, rotalla, minisialla, apinalla ja kanilla. Tärkeimmät kohde-elimet olivat molempien sukupuolten sukuelimet (kivesten siementiehyiden degeneraatio, siittiöiden määrän pieneneminen lisäkiveksissä ja kohdun atrofia) useilla lajeilla, keuhkot (alveolien makrofagimäärän suureneminen) rotalla ja hiirellä, haima (eksokriinisten solujen degranulaatio ja vakuolisaatio apinoissa ja minisioilla) vastaavasti, ja saarekesolujen degeneroituminen apinoissa ja silmät (myköön etusauman sameus) ainoastaan rotalla. Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvän lipofuskiinikertymän pahaneminen munuaistubulusten epiteelissä, hydronefroosin lisääntyminen) ja hiirellä (taustamuutosten pahaneminen). Apinalla ja minisialla ei havaittu viitteitä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusi vaikutti pahentavan spontaanisti eläinten perussairauksia (krooninen myokardiitti rotalla, plasman ja sydämen coxsackie-virusinfektiot apinalla, ruoansulatuskanavan kokkidi-infektiot minisialla, ihomuutokset hiirellä ja apinalla). Näitä löydöksiä havaittiin yleensä terapeutin altistuksen luokkaa olevilla tai sitä suuremmilla systeemisillä altistustasoilla. Rotalla havaitut löydökset todettiin kuitenkin terapeutista altistusta pienempien pitoisuuksien yhteydessä, sillä aine jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

Rotalla tehdyssä, urosten hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa kivesten morfologiassa esiintyi muutoksia vähintään 0,5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä, ja 5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä havaittiin siittiöiden liikkuvuuden ja määrän ja plasman testosteronipitoisuuksien pienenemistä. Nämä pitoisuudet heikensivät urosten hedelmällisyyttä. Muutosten korjautuvuudesta saatiin näyttöä.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa valmiste ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Kun naarasrotille annettiin suun kautta $\geq 0,1$ mg/kg everolimuusiannoksia (noin 4 % $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvosta potilailla, joiden vuorokausiannos on 10 mg), implantaatiota edeltävät alkiokuolemat kuitenkin lisääntyivät.

Everolimuusi läpäisi istukan ja oli toksista sikiölle. Rotalla everolimuusi aiheutti alkio-/sikiötoksisuutta terapeutista altistusta pienemmän systeemisen altistuksen yhteydessä. Seurauksina olivat kuolleisuuden lisääntyminen ja sikiöiden painon pieneneminen. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkioiden) esiintyvyys suureni 0,3 ja 0,9 mg/kg:n annoksilla. Kanilla havaittiin selvää alkiotoksisuutta, joka ilmeni myöhäisten resorptioiden yleistymisenä.

Geenitoksisuustutkimuksissa, joissa tarkasteltiin relevantteja geenitoksisuuden päätapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogeenisia vaikutuksia edes suurimmilla annoksilla, jotka vastasivat 3,9 kertaa (hiiri) ja 0,2 kertaa (rotta) arvioitua kliinistä altistusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni (E321)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosi
Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni (E1202)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiini): 30 tai 90 tablettia
Perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus 30 x 1 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 35079
5 mg: 35080
10 mg: 35081

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Everolimus Mylan 2,5 mg tabletter
Everolimus Mylan 5 mg tabletter
Everolimus Mylan 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[2,5 mg tablett]

Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 74,0 mg laktos.

[5 mg tablett]

Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 147,9 mg laktos.

[10 mg tablett]

Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 295,8 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

[2,5 mg tablett]

Vita till gulvita, avlånga, bikonvexa tabletter (ungefär 10 × 5 mm), präglade med E9VS på ena sidan och 2.5 på den andra.

[5 mg tablett]

Vita till gulvita, avlånga, bikonvexa tabletter (ungefär 13 × 6 mm), präglade med E9VS 5 på ena sidan.

[10 mg tablett]

Vita till gulvita, avlånga, bikonvexa tabletter (ungefär 16 × 8 mm), präglade med E9VS 10 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

Everolimus Mylan är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare.

Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas

Everolimus Mylan är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom.

Neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

Everolimus Mylan är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna hos vuxna med progredierad sjukdom (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Njurcellscancer

Everolimus Mylan är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med Everolimus Mylan ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

Dosering

Everolimus Mylan finns som 2,5 mg, 5 mg och 10 mg tabletter för de olika dosrekommendationerna.

Rekommenderad dos är 10 mg everolimus en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta så länge som klinisk nytta kan ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

Dosjustering på grund av biverkningar

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkningar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Everolimus Mylan vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en dos om 5 mg dagligen och denna dos får inte understigas.

Tabell 1 sammanfattar rekommendationerna för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt 4.4).

Tabell 1 Rekommendationer för dosjustering av Everolimus Mylan

Biverkning	Svårighetsgrad¹	Dosjustering av Everolimus Mylan
Icke-infektiös pneumonit	Grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Stomatit	Grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad < 1 . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.

Övrig icke-hematologisk toxicitet (exklusive metabola händelser)	Grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	Grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Trombocytopeni	Grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	Grad 3 och 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Neutropeni	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ingen dosjustering krävs.
	Grad 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	Grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Febril neutropeni	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) och ingen feber. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
¹ Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

- Lindrig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A) – rekommenderad daglig dos är 7,5 mg.
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B) – rekommenderad daglig dos är 5 mg.
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) – Everolimus Mylan rekommenderas enbart om den önskade effekten överväger risken. I detta fall, får en daglig dos på 2,5 mg inte överskridas.

Dosjusteringar får enbart göras om patientens leverstatus (Child-Pugh) ändras under behandlingen (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Everolimus Mylan för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Everolimus Mylan ska ges oralt en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag, konsekvent antingen med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Everolimus Mylan-tabletter ska sväljas hela med ett glas vatten. Tableterna ska inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Icke-infektiös pneumonit

Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) rapporteras ofta hos patienter som tar Everolimus Mylan (se avsnitt 4.8). Vissa fall har varit svåra, i sällsynta fall med dödlig utgång. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-pneumoni (PJP, PCP) uteslutas (se ”Infektioner” nedan). Patienterna ska rådås att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna.

Patienter som utvecklar röntgenologiska förändringar som tyder på icke-infektiös pneumonit och som har få eller inga symtom kan fortsätta med Everolimus Mylan-behandlingen utan dosjustering. Om symtomen är måttliga (grad 2) eller svåra (grad 3) kan behandling med kortikosteroider vara indicerat tills kliniska symtom avklingar.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-pneumoni (PJP, PCP) övervägas.

Infektioner

Everolimus har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoainfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt 4.8). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller PJP/PCP samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatit B-virus, har beskrivits hos patienter som tar everolimus. Vissa av dessa infektioner har varit svåra (orsakade t.ex. sepsis, andnings- eller leversvikt) och ibland dödliga.

Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med Everolimus Mylan. Pågående infektioner ska behandlas på lämpligt sätt och vara fullständigt behandlade innan behandling med Everolimus Mylan påbörjas. Var uppmärksam på symtom och tecken på infektion under behandling med Everolimus Mylan. Om diagnos på infektion ställs, sätt omedelbart in lämplig behandling och överväg att göra uppehåll eller avsluta behandlingen med Everolimus Mylan.

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Everolimus Mylan omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antinykotikum. Fall av *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-pneumoni (PJP, PCP), några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symtom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstsmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftrör eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad av luftrör eller tunga, med eller utan påverkan på andning) (se avsnitt 4.5).

Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukosit, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med everolimus (se avsnitt 4.8). Stomatit inträffar oftast inom de första 8 veckorna av behandlingen. En enarmad studie hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med everolimus plus exemestan tyder på att användning av en alkoholfri oral kortikosteroidlösning, administrerad som munskölj under de inledande 8 behandlingsveckorna kan minska förekomsten och svårighetsgraden av stomatit (se avsnitt 5.1). Hantering av stomatit kan därmed innefatta profylaktisk och/eller terapeutisk lokal behandling med en alkoholfri oral kortikosteroidlösning som munskölj. Emellertid ska produkter som innehåller alkohol, väteperoxid, jod eller timjanderivat undvikas, eftersom de kan förvärra tillståndet. Övervakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiserats (se avsnitt 4.5).

Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med everolimus (se avsnitt 4.8). Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer som kan försämra njurfunktionen ytterligare.

Laboratorietester och monitorering

Njurfunktion

Förhöjda värden av serumkreatinin, vanligen lätt förhöjda, och proteinuri har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Mylan, och därefter med jämna mellanrum.

Blodglukos

Hyperglykemi har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av fasteglukosvärdet i serum rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Mylan, och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Everolimus Mylan ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Everolimus Mylan sätts in.

Blodlipider

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) har rapporterats. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Everolimus Mylan och därefter med jämna mellanrum, liksom insättning av lämplig medicinsk behandling, rekommenderas också.

Hematologiska parametrar

Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Mylan, och därefter med jämna mellanrum.

Funktionella karcinoida tumörer

I en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie hos patienter med funktionella karcinoida tumörer jämfördes everolimus plus långverkande oktreotid med placebo plus långverkande oktreotid. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet (progressionsfri överlevnad [PFS]) och interimanalysen för total överlevnad (OS) gynnade numeriskt gruppen placebo plus långverkande oktreotid. Därför har

inte säkerhet och effekt av everolimus hos patienter med funktionella karcinoida tumörer kunnat fastställas.

Prognostiska faktorer vid neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

Hos patienter med icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och goda prognostiska faktorer, t ex primärtumör i ileum och normala kromogranin A-värden eller avsaknad av skelettpåverkan, bör en individuell nytta-riskbedömning göras innan behandling med Everolimus Mylan påbörjas. Det finns begränsade belegg för fördelaktig PFS i subgruppen som hade primärtumör med ursprung i ileum (se avsnitt 5.1).

Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av **måttliga** CYP3A4 och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. Dosjusteringar av Everolimus Mylan övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med **potenta** CYP3A4-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (se avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Everolimus Mylan och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iaktas när Everolimus Mylan tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Everolimus Mylan tas tillsammans med något sådant läkemedel (t.ex. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller derivat av ergotalkaloider) ska patienten följas upp med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för det oralt administrerade CYP3A4-substratet (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för everolimus ökar hos patienter med lindrig (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) och svår (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Everolimus Mylan rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nyttan överväger risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).

För närvarande finns inga kliniska säkerhets- och effektdata tillgängliga för att kunna ge rekommendationer om dosjustering för hantering av biverkningar hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Vaccinationer

Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Everolimus Mylan (se avsnitt 4.5).

Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårhäkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive everolimus. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av Everolimus Mylan tiden före och efter kirurgiskt ingrepp.

Strålbehandlingskomplikationer

Allvarliga och kraftiga strålreaktioner (som t.ex. strålningsofagit, strålningspneumonit och strålningsskada i huden), inklusive fall med dödlig utgång har rapporterats när everolimus tagits under eller en kort tid efter strålbehandling. Försiktighet ska därför iaktas för potentiering av strålbehandlingstoxicitet hos patienter som tar everolimus i nära tidsmässig relation till strålbehandling.

Strålning inducerad hudreaktion (radiation recall syndrome, RRS) har dessutom rapporterats hos patienter som tagit everolimus och fått strålbehandling tidigare. Vid RRS ska uppehåll eller utsättning av behandlingen med everolimus övervägas.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Everolimus är ett CYP3A4-substrat och även ett substrat för och måttlig hämmare av Pgp. Därför kan absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av produkter som påverkar CYP3A4 och/eller Pgp. *In vitro* är everolimus en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6.

Kända och teoretiska interaktioner med vissa hämmare och inducerare av CYP3A4 och Pgp återges i tabell 2 nedan.

CYP3A4- och Pgp-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanser som hämmar CYP3A4 eller Pgp kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

CYP3A4- och Pgp-inducerare som minskar koncentrationerna av everolimus

Substanser som är inducerare av CYP3A4 eller Pgp kan minska blodkoncentrationerna av everolimus genom att öka metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potenta CYP3A4/Pgp-hämmare		
Ketokonazol	AUC ↑ 15,3 gånger (intervall 11,2–22,5) C _{max} ↑ 4,1 gånger (intervall 2,6–7,0)	Samtidig behandling med Everolimus Mylan och potenta hämmare rekommenderas inte.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningsförväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Måttliga CYP3A4/PgP-hämmare		
Erytromycin	AUC ↑ 4,4 gånger (intervall 2,0–12,6) C _{max} ↑ 2,0 gånger (intervall 0,9–3,5)	Försiktighet bör iaktas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, bör en dosreduktion till 5 mg eller 2,5 mg dagligen övervägas. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. På grund av variabilitet mellan patienter är de rekommenderade dosjusteringarna eventuellt inte optimala för alla individer. Därför rekommenderas noggrann monitorering av biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4). Om behandling med den måttliga hämmaren avbryts, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringsstid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Everolimus Mylan-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
Imatinib	AUC ↑ 3,7 gånger C _{max} ↑ 2,2 gånger	
Verapamil	AUC ↑ 3,5 gånger (intervall 2,2–6,3) C _{max} ↑ 2,3 gånger (intervall 1,3–3,8)	
Ciklosporin oral	AUC ↑ 2,7 gånger (intervall 1,5–4,7) C _{max} ↑ 1,8 gånger (intervall 1,3–2,6)	
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	AUC ↑ 2,5 gånger C _{max} ↑ 2,5 gånger	
Flukonazol	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
Diltiazem	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
Dronedaron	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas (stor spridning av effekten).	

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potentia och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0–80 %) C _{max} ↓ 58 % (intervall 10–70 %)	Undvik samtidig användning av potentia CYP3A4-inducerare. Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av Everolimus Mylan från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas genom att använda dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8 efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. Om behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktion att upphöra) innan Everolimus Mylan-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
Dexametason	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Johannesört (Hypericum perforatum)	Har inte studerats. Kraftigt minskad exponering förväntas.	Beredningar som innehåller johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

Substanser vars plasmakoncentration eventuellt kan påverkas av everolimus

De systemiska koncentrationerna som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro*-resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A4, och everolimus ledde till att C_{max} ökade med 25 % och AUC_(0–inf) med 30 % för midazolam. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av everolimus och långverkande oktreotid gav ett ökat C_{min} för oktreotid med ett geometriskt medelvärde (everolimus/placebo) på 1,47. Någon klinisk signifikant betydelse för effekten av everolimus hos patienter med avancerade neuroendokrina tumörer kunde inte fastställas.

Samtidig administrering av everolimus och exemestan ökade C_{min} och C_{2h} för exemestan med 45 % respektive 64 %. Motsvarande östradiolhalt vid steady state (4 veckor) skilde sig emellertid inte åt mellan de två behandlingsgrupperna. Ingen ökning av antalet biverkningar relaterat till exemestan observerades hos patienter med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som behandlades med kombinationen. Ökningen av exemestannivåerna påverkar sannolikt inte effekt eller säkerhet.

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer

Immunresponser på en vaccination kan eventuellt påverkas och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Everolimus Mylan. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Everolimus Mylan (se avsnitt 4.4). Exempel på levande vacciner är vaccin mot influensa (intranasalt), mässling, påssjuka, röda hund, polio (peroralt), tuberkulos (BCG, Bacillus Calmette Guérin), gula febern, vattkoppor och tyfoidfieber (stam TY21a).

Strålbehandling

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet har rapporterats hos patienter som fått everolimus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t.ex. icke östrogeninnehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubarligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Manliga patienter ska inte avrådas från att försöka få barn.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i bröstmjölk. Hos råttor, däremot, passerar everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför bör kvinnor som tar everolimus inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men amenorré (sekundär amenorré och annan oregelbundenhet av menstruation) associerat med obalans i luteiniserande hormon (LH)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga och den kvinnliga fertiliteten vara nedsatt under behandling med everolimus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Everolimus Mylan har en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de ska vara försiktiga när de kör eller använder maskiner om de upplever fatigue under behandlingen med Everolimus Mylan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda uppgifter från elva kliniska studier där 2 879 patienter behandlades med everolimus. Fem av studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier och sex var öppna fas I- och II-studier relaterade till de godkända indikationerna.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) utifrån sammanställda säkerhetsuppgifter var (i fallande ordning): stomatit, utslag, fatigue, diarré, infektioner, illamående, minskad aptit, anemi, smakförändringar, pneumonit, perifert ödem, hyperglykemi, asteni, klåda, viktnedgång, hyperkolesterolemi, näsblod, hosta och huvudvärk.

De biverkningar av grad 3–4 som var oftast förekommande (incidens $\geq 1/100$, $< 1/10$) var stomatit, anemi, hyperglykemi, infektioner, fatigue, diarré, pneumonit, asteni, trombocytopeni, neutropeni, dyspné, proteinuri, lymfopeni, blödning, hypofosfatemi, hudutslag, hypertoni, pneumoni, förhöjt ALAT/ASAT och diabetes mellitus. Graderna följer CTCAE-version 3.0 och 4.03.

Biverkningar i tabellformat

Tabell 3 visar frekvensen av rapporterade biverkningar från den sammanlagda analysen av säkerhetsbedömningen. Biverkningarna är listade enligt MedDRA-systemets organklassificering och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Infektioner ^a , *
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Anemi
Vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni, lymfödem
Mindre vanliga	Pancytopeni
Sällsynta	Erytroblastopeni (PRCA)
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperglykemi, hyperkolesterolemi
Vanliga	Hypertriglyceridemi, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypokalemi, dehydrering, hypokalcemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
Mindre vanliga	Ageusi
Ögon	
Vanliga	Ögonlocksödem
Mindre vanliga	Konjunktivit
Hjärtat	
Mindre vanliga	Kronisk hjärtsvikt
Blodkärl	
Vanliga	Blödning ^b , hypertoni
Mindre vanliga	Hudrodnad, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Pneumonit ^c , näsblod, hosta
Vanliga	Dyspné
Mindre vanliga	Hemoptys, lungemboli
Sällsynta	Andnödssyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Stomatit ^d , diarré, illamående
Vanliga	Kräkning, muntorrhet, buksmärta, slemhinneinflammation, oral smärta, dyspepsi, dysfagi

Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag, pruritus
Vanliga	Torr hud, nagelbesvär, lindrig alopeci, akne, erytem, onykoklas (brutna naglar), hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hudexfoliation, hudförändringar
Sällsynta	Angioödem*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ledvärk
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Proteinuri*, förhöjt serumkreatinin, njursvikt*
Mindre vanliga	Ökad urinering dagtid, akut njursvikt*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Oregelbunden menstruation ^c
Mindre vanliga	Amenorré ^{e*}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Fatigue, asteni, perifert ödem
Vanliga	Feber
Mindre vanliga	Icke kardiell bröstsmärta, försämrad sårhäkning
Undersökningar	
Mycket vanliga	Viktnedgång
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens ^f	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion
* Se även under avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar.	
^a Inkluderar alla reaktioner inom systemorganklass ”infektioner och infestationer” (vanliga) pneumoni, urinvägsinfektion; (mindre vanliga) bronkit, herpes zoster, sepsis, abscess samt enstaka fall av opportunistiska infektioner [t.ex. aspergillos, candidiasis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>)-pneumoni (PJP, PCP) och hepatit B (se även avsnitt 4.4)] samt (sällsynta) viral myokardit.	
^b Inkluderar olika slags blödningar från olika ställen, som inte anges separat.	
^c Inkluderar (mycket vanliga) pneumonit, (vanliga) interstitiell lungsjukdom, lunginfiltrat och (sällsynta) pulmonell alveolär blödning, pulmonell toxicitet samt alveolit.	
^d Inkluderar (mycket vanliga) stomatit (vanliga) aftös stomatit, mun- och tungsår och (mindre vanliga) glossodyn, glossit.	
^e Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10–55 år från sammanställda data.	
^f Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning.	

Beskrivning av utvalda biverkningar

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med allvarliga fall av reaktivering av hepatit B, också med dödlig utgång. Reaktivering av infektion är en förväntad effekt under immunsuppressiva behandlingsperioder.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med njursvikt (även med dödlig utgång) och proteinuri. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av amenorré (sekundär amenorré och annan oregelbundenhet av menstruation).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall PJP/PCP, några med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har angioödem rapporterats, både med och utan samtidig användning av ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).

Äldre

Enligt en sammanställning av säkerhetsdata var 37 % av patienterna som behandlades med everolimus ≥ 65 år. Andelen patienter med en biverkning som ledde till utsättning av läkemedlet var

högre hos patienter ≥ 65 år (20 % mot 13 %). De biverkningar som orsakade utsättning i flest fall var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), stomatit, fatigue och dyspné.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Engångsdoser upp till 70 mg har getts med acceptabel akut tolerabilitet. Allmänt understödande åtgärder bör initieras vid alla fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EG02

Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos människa. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av mTOR-komplex-1 (mTORC1). Hämmningen av signalvägen för mTORC1 interagerar med translationen och syntesen av proteiner genom att minska aktiviteten av S6 ribosomalproteinkinase (S6K1) och 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i cellcykeln, angiogenes och glykolys. S6K1 tros fosforylera aktiveringsdomänen 1 av östrogenreceptorn, som ansvarar för ligandberoende aktivering av receptorn. Everolimus minskar nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF), vilken förstärker tumörangiogena processer. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykolys hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo*.

Klinisk effekt och säkerhet

Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter fas III-studie av everolimus plus exemestan jämfört med placebo plus exemestan, utfördes på postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer med recidiv eller progression efter tidigare behandling med letrozol eller anastrozol. Randomiseringen stratifierades efter dokumenterad känslighet för tidigare hormonbehandling och förekomst av visceral metastaser. Känslighet för tidigare hormonbehandling definierades som antingen 1) dokumenterad klinisk nytta (komplett respons [CR], partiell respons [PR], stabil sjukdom ≥ 24 veckor) av minst en tidigare hormonbehandling för avancerad sjukdom eller 2) minst 24 månaders adjuvant hormonbehandling innan recidiv.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderat med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), baserat på prövarens bedömning (lokal radiologi). Understödjande PFS-analys baserades på en oberoende central radiologisk granskning.

Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, förändring av livskvalitet (QoL) och tid till försämrad ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group).

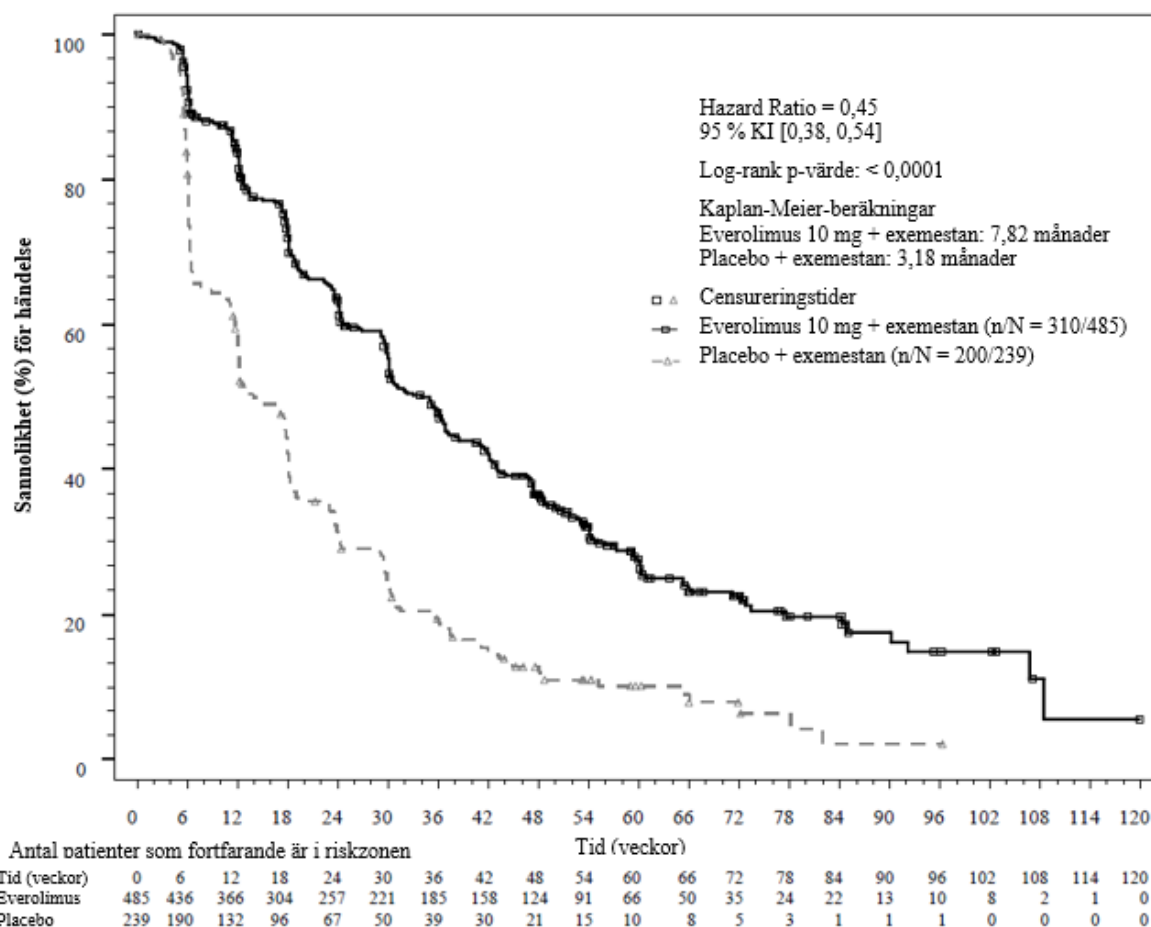
Totalt randomiserades 724 patienter 2:1 till antingen kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n = 485) eller till placebo plus exemestan (25 mg dagligen) (n = 239). Vid tidpunkten för analys av total överlevnad (OS) var behandlingstiden med everolimus i median 24,0 veckor (1,0–199,1 veckor). För patienterna som fick everolimus plus exemestan var behandlingstiden längre, i median 29,5 veckor (1,0–199,1), jämfört med 14,1 veckor (1,0–156,0 veckor) för placebo- plus exemestangruppen.

Effektresultaten för primärt effektmått erhöles från den slutgiltiga PFS-analysen (se tabell 4 och figur 1). Patienterna i placebo plus exemestangruppen övergick inte till everolimus vid tidpunkten för progression.

Tabell 4 Effekresultat för BOLERO-2

Analys	Everolimus ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	Hazard ratio	p-värde
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)				
Radiologisk granskning av prövaren	7,8 (6,9–8,5)	3,2 (2,8–4,1)	0,45 (0,38–0,54)	< 0,0001
Oberoende radiologisk granskning	11,0 (9,7–15,0)	4,1 (2,9–5,6)	0,38 (0,31–0,48)	< 0,0001
Total överlevnad i median (månader) (95 % KI)				
Total överlevnad i median	31,0 (28,0–34,6)	26,6 (22,6–33,1)	0,89 (0,73–1,10)	0,1426
Bästa totala respons (%) (95 % KI)				
Objektiv responsfrekvens ^b	12,6 % (9,8–15,9)	1,7 % (0,5–4,2)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
Klinisk nytta ^c	51,3 % (46,8–55,9)	26,4 % (20,9–32,4)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
^a Plus exemestan. ^b Objektiv responsfrekvens = andelen patienter med komplett eller partiell respons. ^c Klinisk nytta = andelen patienter med komplett eller partiell respons eller stabil sjukdom efter ≥ 24 veckor. ^d Ej relevant. ^e P-värdet erhålls från Cochran-Mantel-Haenszel-testet med en stratifierad version av Cochran-Armitage-permutationstest.				

Figur 1 BOLERO-2 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)



Den beräknade behandlingseffekten på PFS fick stöd av en planerad subgruppsanalys av PFS enligt prövarens bedömning. I alla analyserade subgrupper (ålder, känslighet för tidigare hormonell behandling, antal involverade organ, skelettmastaser vid studiestart, förekomst av visceral metastasering och över betydande demografiska och prognostiska subgrupper) sågs en positiv behandlingseffekt av everolimus plus exemestan, med en beräknad riskkvot (HR) jämfört med placebo plus exemestan som varierade från 0,25 till 0,60.

Ingen skillnad i tid till $\geq 5\%$ försämring av skattningen avseende generell livskvalitet eller funktionsskalor enligt QLQ-C30 observerades i de två armarna.

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), en randomiserad, öppen fas II-studie av everolimus i kombination med exemestan jämfört med enbart everolimus eller kapecitabin vid behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ, lokalt avancerad, återkommande eller metastatisk bröstcancer efter recidiv eller progression efter tidigare behandling med letrozol eller anastrozol.

Studiens primära effektmått var beräknad riskkvot (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) för everolimus plus exemestan, jämfört med enbart everolimus. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var beräknad HR för PFS för everolimus plus exemestan, jämfört med kapecitabin.

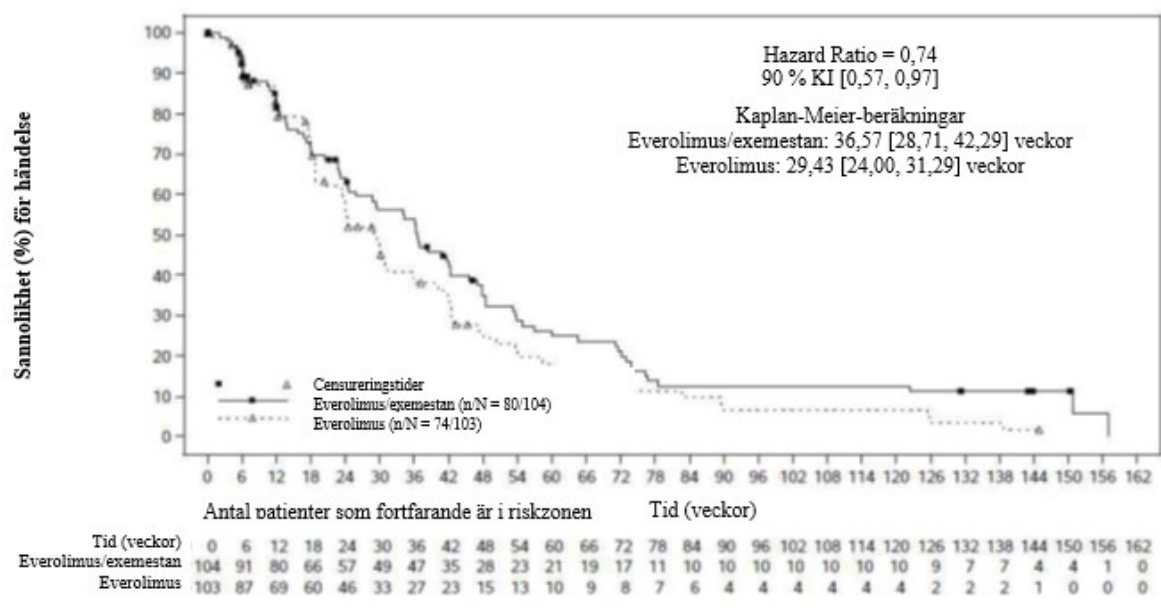
Andra sekundära effektmått innefattade utvärdering av total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, tid till försämrat ECOG-funktionsstatus, tid till livskvalitet-försämring och behandlingsnöjdhet (TSQM). Inga formella statistiska jämförelser planerades.

Totalt randomiserades 309 patienter i förhållandet 1:1:1 till kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n = 104), enbart everolimus (10 mg dagligen) (n = 103)

eller kapecitabin (1 250 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en veckas uppehåll, dvs. 3-veckorscykel) (n = 102). Vid sista datum för datainsamling (data cut-off) var behandlingsdurationen i median 27,5 veckor (intervall 2,0–165,7) för gruppen som fick everolimus plus exemestan, 20 veckor (1,3–145,0) för everolimus och 26,7 veckor (1,4–177,1) för kapecitabin.

Resultatet för den slutliga PFS-analysen med 154 händelser baserat på lokal bedömning visade en beräknad HR på 0,74 (90 % KI: 0,57; 0,97) till fördel för gruppen som fick everolimus plus exemestan jämfört med everolimus. I median var PFS 8,4 månader (90 % KI: 6,6; 9,7) respektive 6,8 månader (90 % KI: 5,5; 7,2).

Figur 2 BOLERO-6 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)



För det huvudsakliga sekundära effektmåttet PFS var beräknad HR 1,26 (90 % KI: 0,96; 1,66) till fördel för kapecitabin jämfört kombinationen everolimus plus exemestan, baserat på totalt 148 observerade händelser.

Resultatet för det sekundära effektmåttet total överlevnad var emellertid inte i överensstämmelse med det primära effektmåttet PFS och indikerade en fördel för enbart everolimus. Beräknad HR var 1,27 (90 % KI: 0,95; 1,70) för jämförelsen av total överlevnad hos gruppen som enbart fick everolimus respektive everolimus + exemestan. Beräknad HR för total överlevnad i gruppen som fick everolimus plus exemestan jämfört med kapecitabin var 1,33 (90 % KI: 0,99; 1,79).

Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas (pNET)

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), en multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie med everolimus plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC hos patienter med avancerad pNET, visade en statistiskt signifikant klinisk nytta av everolimus jämfört med placebo med en 2,4 gånger förlängd median progressionsfri överlevnad (PFS) (11,04 månader jämfört med 4,6 månader), (HR 0,35; 95 % KI: 0,27; 0,45; p < 0,0001) (se tabell 5 och figur 3).

RADIANT-3 omfattade patienter med väl och måttligt differentierad, avancerad pNET, vars sjukdom hade progredierat under de föregående 12 månaderna. Behandling med somatostatinanaloger var tillåtet som en del av BSC.

Det primära effektmåttet för studien var PFS utvärderat med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Efter dokumenterad radiologisk progression kunde patienterna avblindas av prövaren. De som hade randomiserats till placebo kunde då få öppen behandling med everolimus.

Sekundära effektmått var säkerhet, objektiv responsfrekvens, responstid och total överlevnad (OS).

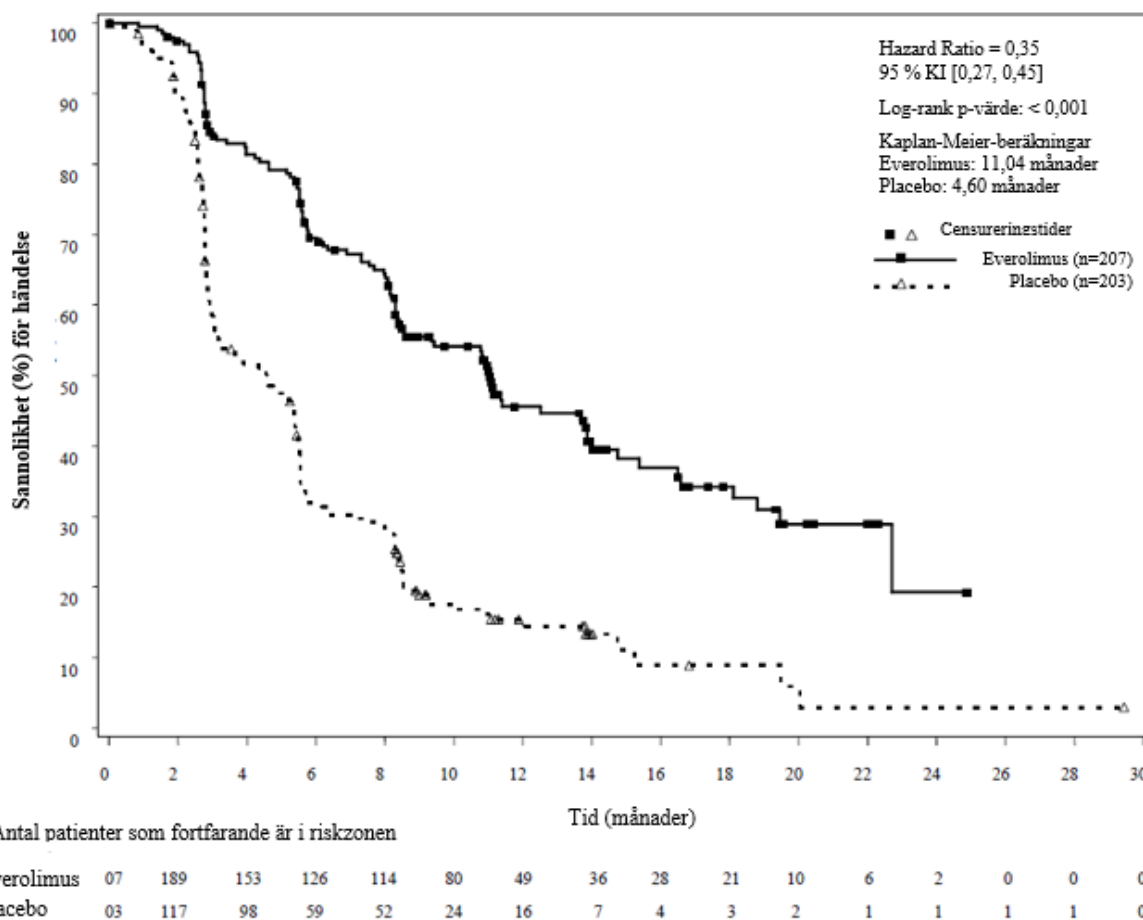
Sammanlagt randomiserades 410 patienter 1:1 till antingen everolimus 10 mg dagligen (n = 207) eller placebo (n = 203). Demografin var välbalanserad (medianålder 58 år, 55 % män, 78,5 % kaukasier). Femtioåtta procent av patienterna i båda grupperna hade tidigare erhållit systemisk behandling. Mediantiden för behandling i blindad studie var 37,8 veckor (intervall 1,1–129,9 veckor) för patienterna som fått everolimus och 16,1 veckor (intervall 0,4–147,0 veckor) för dem som fått placebo.

Totalt 172 av de 203 patienter (84,7 %) som initialt randomiserats till placebo övergick till öppen behandling med everolimus efter sjukdomsprogression eller avblindning i studien. Mediantiden för öppen behandling var 47,7 veckor för samtliga patienter; 67,1 veckor för de 53 patienter som randomiserats till everolimus respektive 44,1 veckor för de 172 patienter som randomiserats till placebo och sedan övergick till öppen everolimusbehandling.

Tabell 5 Effekteresultat för RADIANT-3

Behandlingsgrupp	Everolimus n = 207	Placebo n = 203	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)				
Radiologisk granskning av prövaren	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	< 0,0001
Oberoende radiologisk granskning	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	< 0,0001
Total överlevnad i median (månader) (95 % KI)				
Total överlevnad i median	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Figur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)



Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna
RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie med everolimus plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC utfördes på patienter med avancerade, väl differentierade (grad 1 eller 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och utan anamnes eller aktiva symptom relaterade till karcinoidsyndrom.

Det primära effektmåttet för studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) och baserat på en oberoende radiologisk granskning. En understödjande PFS-analys var baserad på lokal granskning av prövaren. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), total svarsfrekvens, tid till sjukdomskontroll, säkerhet, förändring av livskvalitet (FACT-G) och tid till försämring enligt WHO PS (World Health Organisation performance status).

Sammanlagt randomiserades 302 patienter i ett 2:1-förhållande till antingen everolimus (10 mg dagligen) (n = 205) eller placebo (n = 97). Demografiska uppgifter och sjukdomskaraktäristika var generellt sett balanserad (medianålder 63 år [intervall 22–86], 76 % kaukasier, tidigare behandling med somatostatinalogor). Mediantiden för blindad behandling var 40,4 veckor för patienter som fick everolimus och 19,6 veckor för dem som fick placebo. Efter den primära PFS analysen gick 6 patienter från placebogruppen över till öppen behandling med everolimus.

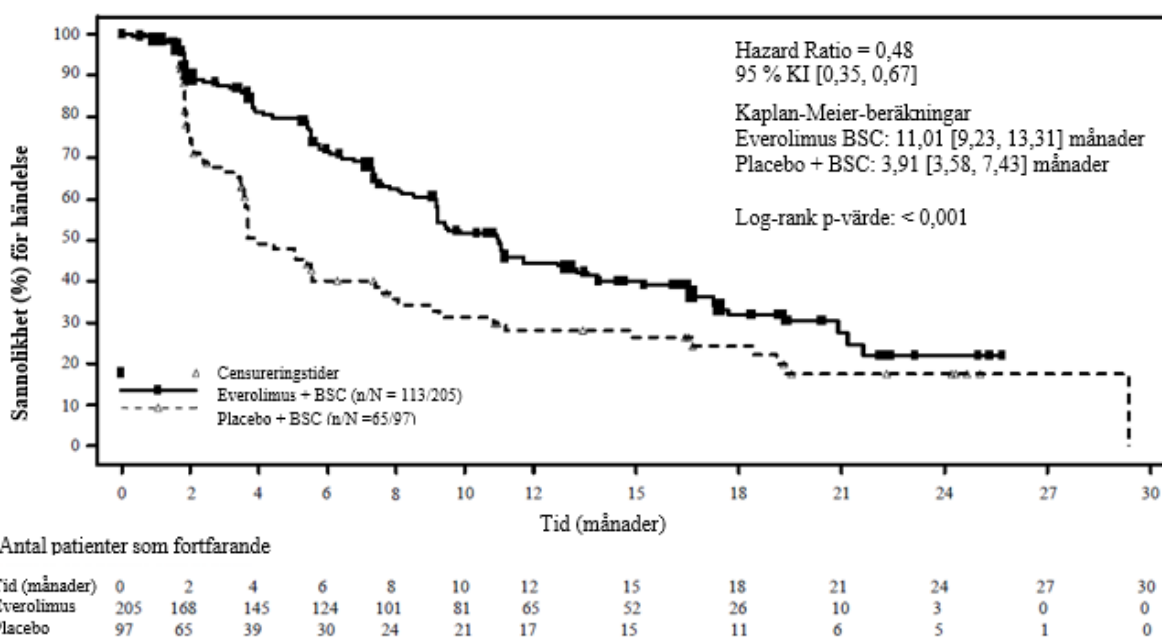
Effektresultaten för det primära effektmåttet PFS (oberoende radiologisk granskning) erhöles från de slutliga PFS-analyserna (se tabell 6 och figur 4). Effektresultaten för PFS (radiologisk granskning av prövaren) erhöles från den finala analysen för total överlevnad (se tabell 6).

Tabell 6 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad

Behandlingsgrupp	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde ^a
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)				
Oberoende radiologisk granskning	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,001
Radiologisk granskning av prövaren	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,001

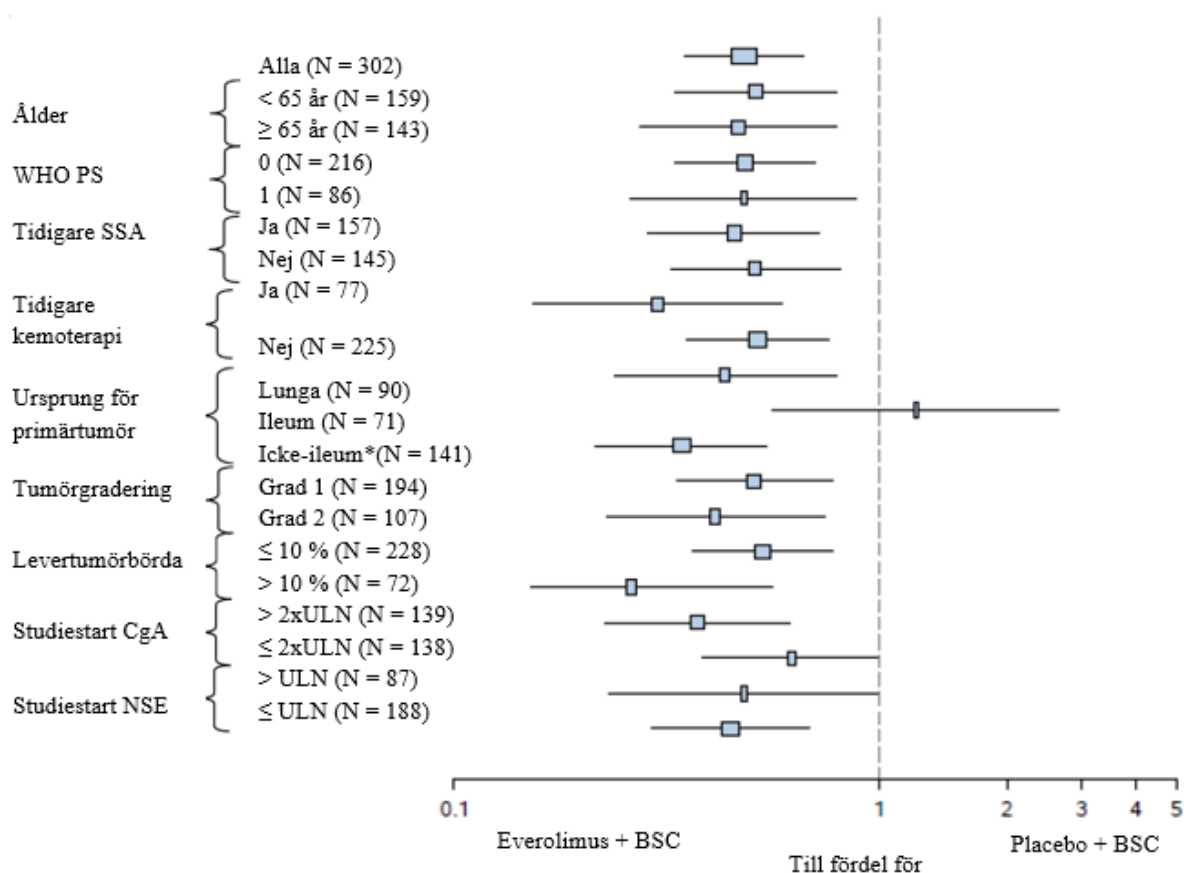
^a Ensidigt p-värde från ett stratifierat log-rank-test.

Figur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende radiologisk granskning)



I understödjande analyser observerades en positiv behandlingseffekt i alla subgrupper med undantag för subgruppen som hade primärtumör med ursprung i ileum (ileum: HR = 1,22 [95 % KI: 0,56–2,65]; icke-ileum: HR = 0,34 [95 % KI: 0,22–0,54]; lunga: HR = 0,43 [95 % KI: 0,24–0,79]) (se figur 5).

Figur 5 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad utifrån i förväg specificerade subgrupper (oberoende radiologisk granskning)



*Icke-ileum: magsäck, kolon, rektum, appendix, cecum, duodenum, jejunum, cancer av okänt primärt ursprung och övrigt gastrointestinalt ursprung.

ULN: övre normalgräns.

CgA: kromogranin A.

NSE: neuronspecifikt enolas.

Hazard ratio (95 % KI) från stratifierad Cox-modell.

Den finala analysen avseende total överlevnad (OS), visade inte en statistisk signifikant skillnad mellan de patienter som fick everolimus eller placebo under studiens blindade behandlingsperiod (HR=0,90 [95 % KI: 0,66 till 1,22]).

Ingen skillnad observerades mellan de båda grupperna avseende tid till definitiv försämring enligt WHO PS (HR=1,02; [95 % KI: 0,65; 1,61]) eller tid till definitiv försämring av livskvalitet (FACT-G HR=0,74; [95 % KI: 0,50; 1,10]).

Avancerad njurcellscancer

RECORD-1 (studie CRAD001C2240), en fas III-, internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie utfördes för att jämföra everolimus 10 mg dagligen med placebo, båda i kombination med bästa understödande vård. Studien utfördes på patienter med metastaserande njurcellscancer, vars sjukdom hade progredierat under eller efter behandling med VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), t.ex. sunitinib eller sorafenib, eller både sunitinib och sorafenib i kombination. Tidigare behandling med bevacizumab och interferon- α var också tillåtet. Patienterna stratifierades enligt prognoskalan för MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (gynnsam vs medel vs liten riskgrupp) och tidigare cancerbehandling (1 vs 2 tidigare VEGFR-TKI-behandlingar).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad, dokumenterad med hjälp av RECIST-skalan (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) och bedömd via en blindad, oberoende central granskning. Sekundära effektmått var säkerhet, objektiv tumörresponsfrekvens, total överlevnad, sjukdomsrelaterade symtom och livskvalitet. Efter dokumenterad röntgenologisk

progression kunde patienterna oblandas av prövaren. De som randomiserats till placebo kunde då få öppen behandling med everolimus 10 mg dagligen. Den oberoende monitoreringskommittén ("Independent Data Monitoring Committee") rekommenderade att denna prövning skulle avslutas vid tidpunkten för den andra interimanalysen, eftersom det primära effektmåttet hade uppfyllts.

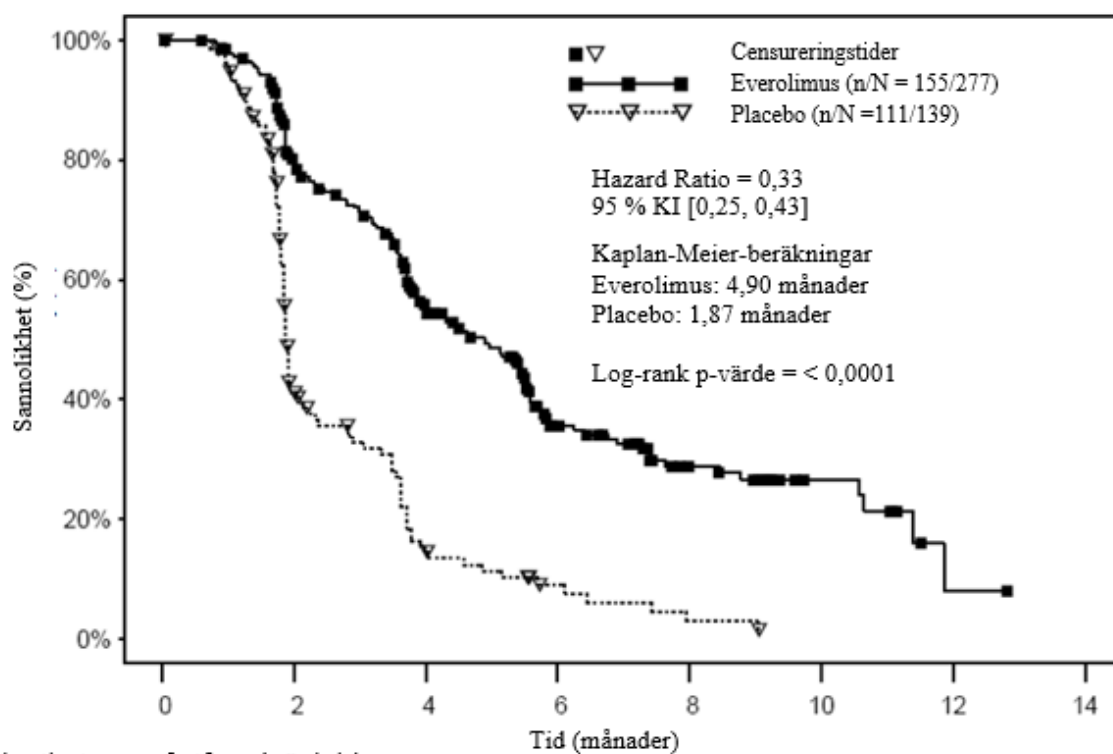
Totalt 416 patienter randomiserades 2:1 till att få everolimus (n = 277) eller placebo (n = 139). Demografin var välbalanserad (poolad medianålder [61 år; intervall 27–85], 78 % män, 88 % kaukasier, antal tidigare VEGFR-TKI-behandlingar [1–74 %, 2–26 %]). Mediantiden för behandling i blindad studie var 141 dagar (intervall 19–451 dagar) för patienter som fått everolimus och 60 dagar (intervall 21–295 dagar) för dem som fått placebo.

Everolimus var överlägset placebo vad avser primärt effektmått av progressionsfri överlevnad, med en statistiskt signifikant, 67 %, minskning av risken för progression eller dödsfall (se tabell 7 och figur 6).

Tabell 7 RECORD-1 – Progressionsfri överlevnad

Behandlingsgrupp	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
		Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)			
Primär analys					
Alla (blindad oberoende central granskning)	416	4,9 (4,0–5,5)	1,9 (1,8–1,9)	0,33 (0,25–0,43)	< 0,0001 ^a
Stöd-/känslighetsanalyser					
Alla (lokal granskning av prövaren)	416	5,5 (4,6–5,8)	1,9 (1,8–2,2)	0,32 (0,25–0,41)	< 0,0001 ^a
<i>MSKCC-prognospoäng (blindad oberoende central granskning)</i>					
Gynnsam risk	120	5,8 (4,0–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,31 (0,19–0,50)	< 0,0001
Medelrisk	235	4,5 (3,8–5,5)	1,8 (1,8–1,9)	0,32 (0,22–0,44)	< 0,0001
Låg risk	61	3,6 (1,9–4,6)	1,8 (1,8–3,6)	0,44 (0,22–0,85)	0,007
^a Stratifierat log-rank-test.					

Figur 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier kurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende central granskning)



Antal patienter som fortfarande är i riskzonen

Tid (månader)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Frekvensen progressionsfri överlevnad vid 6 månader var 36 % vid behandling med everolimus, jämfört med 9 % för placebo.

Bekräftad objektiv tumörrespons sågs hos 5 patienter (2 %) som fick everolimus, men hos ingen av dem som fick placebo. Därför återspeglar fördelen vad avser progressionsfri överlevnad primärt behandlingsgruppen med stabil sjukdom (vilket motsvarar 67 % av den behandlingsgrupp som fick everolimus).

Ingen statistiskt signifikant, behandlingsrelaterad skillnad sågs i total överlevnad (hazard ratio 0,87; konfidensintervall: 0,65–1,17; $p = 0,177$). Överflyttning till öppen behandling med everolimus efter sjukdomsprogression för patienter som tilldelats placebo försvårade upptäckten av eventuell behandlingsrelaterad skillnad i total överlevnad.

Övriga studier

Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med everolimus (se avsnitt 4.4 och 4.8). I en enarmad studie efter försäljningsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer ($n = 92$) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med everolimus (10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad ≥ 2 var vid 8 veckor 2,4 % ($n = 2/85$ utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1 var 18,8 % ($n = 16/85$) och inga fall av stomatit grad 3 eller 4 rapporterades. Den övergripande säkerhetsprofilen i denna studie var jämförbar med den som fastställts för everolimus vid behandling inom onkologi och tuberös skleroskomplexet (TSC), med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % ($n = 2/92$) av patienterna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller everolimus för alla grupper av den pediatrika populationen för neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas och thorax samt njurcellscancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium uppnås maximala koncentrationer av everolimus (C_{max}) 1 timme (median) efter administrering av 5 mg och 10 mg dagligen av everolimus vid fasta eller med ett lätt, fettfritt mellanmål. C_{max} är dosproportionellt mellan 5 mg och 10 mg. Everolimus är ett substrat för och en måttlig hämmare av Pgp.

Påverkan av föda

Hos friska individer reducerade en fettrik måltid den systemiska exponeringen för everolimus 10 mg med 22 % (uppmätt som AUC) och den maximala plasmakoncentrationen, C_{max} , med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och C_{max} med 42 %. Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen.

Distribution

Blodplasmakvoten för everolimus, som är koncentrationsberoende inom intervallet 5–5 000 ng/ml, är 17–73 %. Ungefär 20 % av everolimuskoncentrationen i helblod återfinns i plasma hos cancerpatienter som givits 10 mg/dag. Plasmaproteinbindningen är cirka 74 % hos både friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var V_d 191 liter för skenbart centralt kompartment och 517 liter för skenbart perifert kompartment.

Metabolism

Everolimus är ett substrat för CYP3A4 och Pgp. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurarter som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Eliminering

Genomsnittligt oralt clearance (CL/F) för everolimus efter 10 mg dagligen hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var 24,5 liter/timme. Elimineringens genomsnittliga halveringstid för everolimus är cirka 30 timmar.

Inga specifika utsöndringsstudier har genomförts på cancerpatienter, men data finns tillgängliga från studier på patienter som genomgått transplantation. Efter administrering av en engångsdos av radiomärkt everolimus i kombination med ciklosporin återfanns 80 % av radioaktiviteten i avföring, medan 5 % utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller avföring.

Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var $AUC_{0-\tau}$ vid steady state dosproportionell inom området 5–10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom två veckor. C_{max} är dosproportionellt mellan 5 mg och 10 mg och t_{max} uppträder 1–2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan $AUC_{0-\tau}$ och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Everolimus säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik utvärderades i två studier med en oral engångsdos av everolimustabletter till 8 respektive 34 patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion.

I den första studien var det genomsnittliga AUC för everolimus hos 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) dubbelt så högt som det hos 8 patienter med normal leverfunktion.

I den andra studien på 34 patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning sågs en ökad exponering för everolimus (dvs. AUC_{0-inf}) på 1,6; 3,3 och 3,6 gånger hos patienter med lindrig (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med personer med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepad dosering stödjer dosrekommendationerna för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på leverfunktionsstatus enligt Child-Pugh.

Baserat på resultaten från de två studierna rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

I en populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter med solida tumörer i framskridet stadium upptäcktes ingen signifikant påverkan från kreatininclearance (25–178 ml/minut) på CL/F hos everolimus. Nedsatt njurfunktion efter transplantation (kreatininclearance inom intervallet 11–107 ml/minut) påverkade inte farmakokinetiken hos everolimus hos patienter som genomgått transplantation.

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering av cancerpatienter sågs ingen signifikant påverkan av åldern (27–85 år) på oralt clearance av everolimus.

Etnisk tillhörighet

Oralt clearance (CL/F) är likartad hos japanska och kaukasiska cancerpatienter med likartad leverfunktion. Baserat på analysen av populationsfarmakokinetiken är CL/F i genomsnitt 20 % högre hos svarta patienter som genomgått transplantation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degeneration av testiklar, minskat antal spermier i bitesticklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottkörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos råttor (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel, ökning av hydronefros) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råttor, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i magtarmkanalen hos minigrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycktes spontant förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller däröver, utom för fynden i råttor, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

I en fertilitetsstudie på hanråttor påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermimotoiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på $\geq 0,1$ mg/kg (ungefär 4 % av $AUC_{0-24\text{ h}}$ hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av preimplantationsförlust.

Everolimus gick över i placenta och var toxiskt för fostret. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterade sig som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Frekvensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t.ex. ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råttor upp till de högsta doserna motsvarande 3,9 respektive 0,2 gånger den uppskattade kliniska exponeringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)
Hypromellos (E464)
Laktos
Laktosmonohydrat
Krospovidon (E1202)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger om 30 eller 90 tabletter förpackade i blister av oPA/Al/PVC/Al.
Kartonger om 30 tabletter förpackade i perforerade endosblister av oPA/Al/PVC/Al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 35079

5 mg: 35080

10 mg: 35081

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.12.2022