

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Everolimus Krka 2,5 mg tabletter
Everolimus Krka 5 mg tabletter
Everolimus Krka 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Everolimus Krka 2,5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 73,94 mg laktos.

Everolimus Krka 5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 147,88 mg laktos.

Everolimus Krka 10 mg tabletter
Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt
Varje tablett innehåller 295,75 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

2,5 mg tablett: Vita till gulvita, ovala, bikonvexa tabletter (ungefär 10 x 5 mm), märkt med "E9VS" på ena sidan och "2.5" på den andra sidan.

5 mg tablett: Vita till gulvita, ovala och bikonvexa tabletter (ungefär 13 x 6 mm), märkt med "E9VS 5" på den ena sidan.

10 mg tablett: Vita till gulvita, ovala och bikonvexa tabletter (ungefär 16 x 8 mm), märkt med "E9VS 10" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

Everolimus Krka 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 ickesteroid aromatashämmare.

Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas

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

Dosering

Everolimus Krka 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 Krka 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 Krka

Biverkning	Svårighetsgrad¹	Dosjustering av Everolimus Krka
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.

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Dosjustering av Everolimus Krka
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 & 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 Indelning av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65år)

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

- Lätt 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 Krka 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).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Everolimus Krka ska ges oralt en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag, konsekvent antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Everolimus Krka tabletter ska sväljas hela med ett glas vatten. Tabletterna 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 Krka (se avsnitt 4.8). Vissa fall har varit svåra, i sällsynta fall med fatal 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 Krka-behandlingen utan dosjustering. Om symtomen är måttliga (grad 2) eller allvarliga (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 protozoinfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt 4.8). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (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 fatala.

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

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Everolimus Krka omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antimykotikum.

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 luftrören eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning med 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 mukositis, 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 cancerpatienter 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 Krka, 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 Krka, och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Everolimus Krka ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Everolimus Krka sätts in.

Blodlipider

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) har rapporterats. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Everolimus Krka 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 Krka, och därefter med jämna mellanrum.

Funktionella carcinoida tumörer

I en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie hos patienter med funktionella carcinoida 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 carcinoida 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 Krka påbörjas. Det finns begränsade belägg 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 Krka bör övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med **potenta** CYP3A4/PgP-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (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 Krka och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iakttas när Everolimus Krka tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Everolimus Krka 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 lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) och svår (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Everolimus Krka 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 Krka (se avsnitt 4.5).

Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårläkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive everolimus. Försiktighet bör därför iakttas vid användning av Everolimus Krka tiden före och efter kirurgiskt ingrepp.

Strålbehandlingskomplikationer

Allvarliga och kraftiga strålreaktioner (som t.ex. strålningsesofagit, 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 iakttas för potentiering av strålbehandlingstoxicitet hos patienter som tar everolimus i nära tidsmässig relation till strålbehandling.

Strålningsinducerad 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.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 koncentrationen 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 koncentrationen 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 Krka och potenta hämmare rekommenderas inte.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimus-koncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
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 elimineringstid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan
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 Diltiazem	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion - Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Dronedaron	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	Everolimus Krka-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
Grapefrukt juice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas (stor spridning av effekten).	Kombinationer ska undvikas.
Potenta och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %) C _{max} ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	Undvik samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare. Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av Everolimus Krka från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas, med användande av dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8 efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos av Everolimus Krka predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns inga kliniska data med denna dosanpassning. Om behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktion att upphöra) innan Everolimus Krka-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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i 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 magen 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} för midazolam ökade med 25 % och AUC_(0-inf) för midazolam ökade med 30 %. 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} av 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 behandlas med ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer

Immunresponsen på en vaccination kan eventuellt påverkas och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Everolimus Krka. Användning av levande vacciner bör undvikas under behandling med Everolimus Krka (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 tyfoidfeber (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 human bröstmjolk. 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 Krka 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 Krka.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda uppgifter från elva kliniska studier där 2879 patienter behandlades med everolimus. Fem av studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier och sex var öppna fas I och fas II-studier relaterade till godkända indikationer.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) utifrån sammanställda säkerhetsuppgifter var (i fallande ordning): stomatit, utslag, fatigue, diarré, infektioner, illamående, minskad aptit, anemi, smakerändringar, 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
Mindre vanliga	Pancytopeni
Sällsynta	Erytroblastopeni
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	Sömnlöshet
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, lymfödem ^g
Mindre vanliga	Hudrodnad, djup ventrombos
Andningsvägar, bröstkorg 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 ^e
Mindre vanliga	Amenorré ^e
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Mycket vanliga	Fatigue, asteni, perifert ödem
Vanliga	Feber
Mindre vanliga	Icke-kardiell bröstsmärta, försvårad sårhäkning
Undersökningar	
Mycket vanliga	Minskad vikt
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens ^f	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion

- * Se även under avsnitt "Beskrivning av särskilda biverkningar".
- a Inkluderar alla reaktioner inom systemorganklass "infektioner och infestationer", inklusive (vanliga) pneumoni, urinvägsinfektion; (mindre vanliga) bronkit, herpes zoster, sepsis, abscess samt enstaka fall av opportunistiska infektioner [t.ex. aspergillos, candidiasis, Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) och hepatit B (se även avsnitt 4.4)] samt (sällsynta) viral myokardit.
- b Omfattar 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 poolade data.
- f Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning
- g Biverkning fastställdes baserat på rapporter efter godkännande för försäljning. Frekvensen bestämdes baserat på kombinerade säkerhetsdata från onkologiska studier.

Beskrivning av särskilda 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 immunosuppressiva 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 av Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (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 biverkningarna 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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 ribosomalproteinkinas (S6K1) och 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i cellcykeln, angiogenes och glykolys. S6K1 tros fosforilera aktiveringsdomän 1 av östrogenreceptorn, som ansvarar för ligandoberoende 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-analyser 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 försämrat ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group).

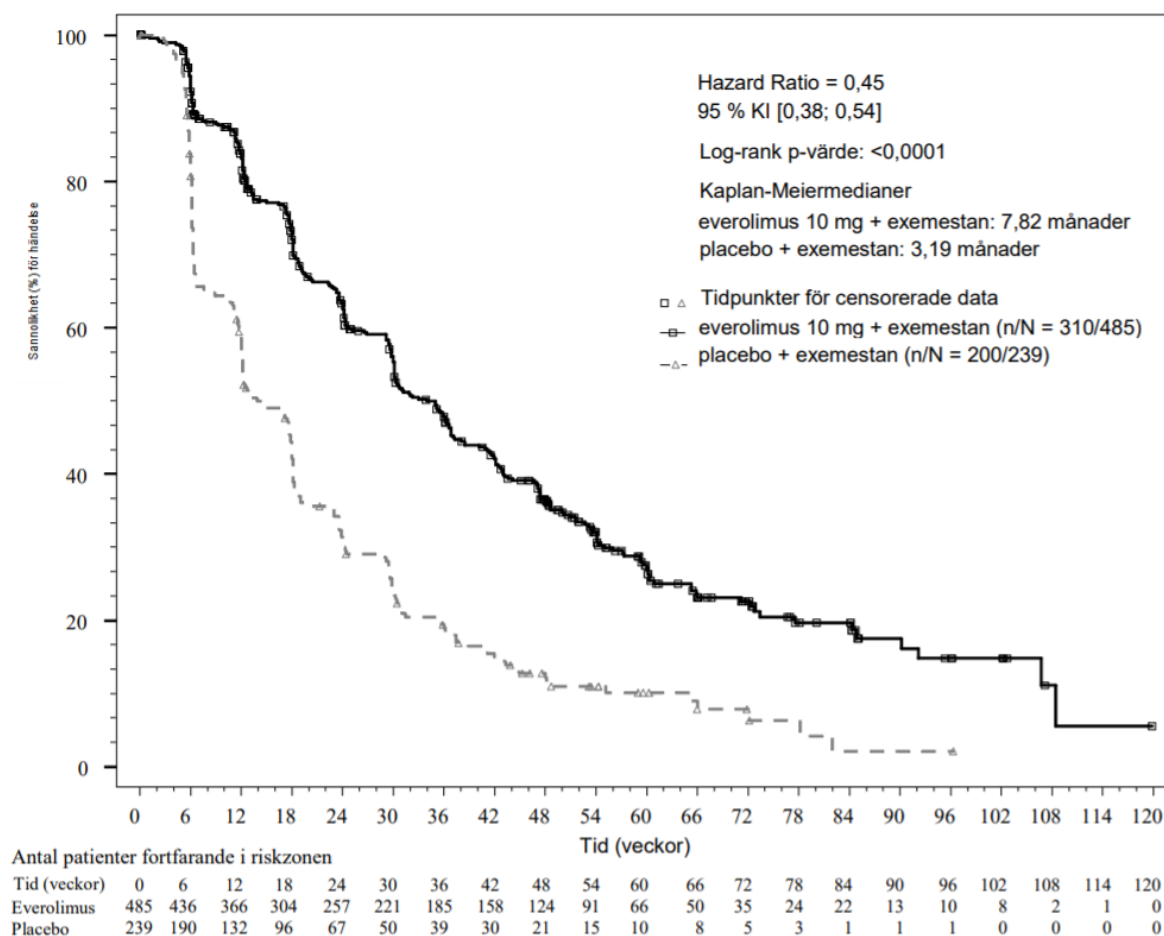
Totalt randomiserades 724 patienter 2:1 till antingen kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n=485) eller till placebo plus exemestan (25 mg dagligen) (n=239). Vid tidpunkten för analys av total överlevnad (OS) var behandlingstiden med everolimus i median 24 veckor (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 exemestan-gruppen.

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

Tabell 4 Effektnresultat 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, skelettmetastaser 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 varierande 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.

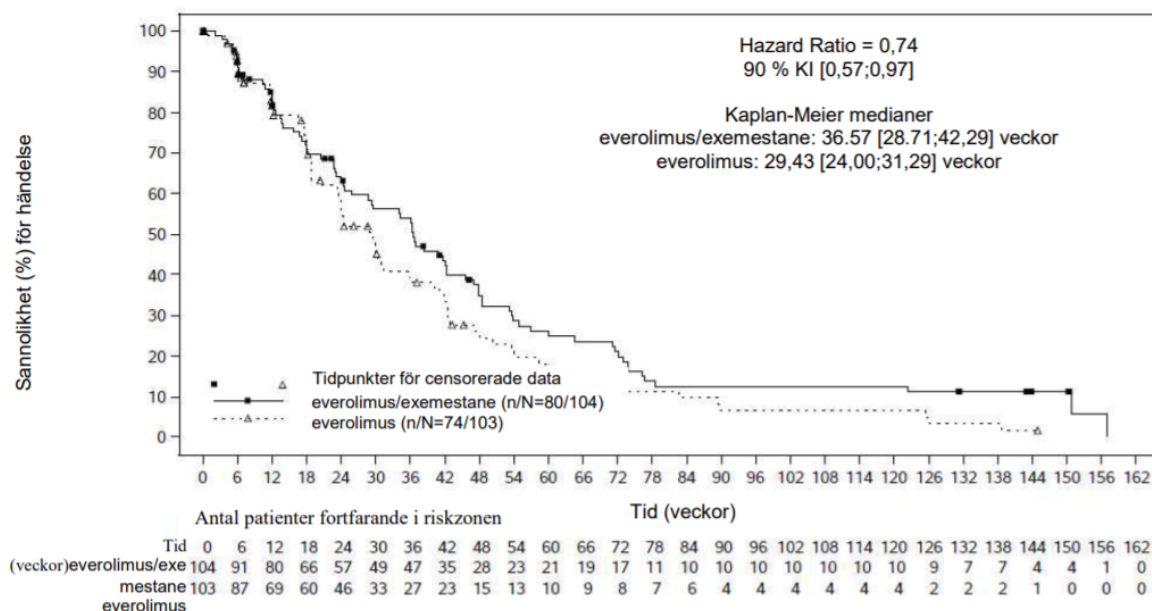
Andra sekundära effektmått innefattade utvärdering av total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, tid till försämrat ECOG-funktionsstatus, tid till livskvalitet-försämring och behandlingsnöjdhet (TSQM). Inga formella statistiska jämförelser planerades.

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 (1250 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en veckas uppehåll, dvs. 3-veckors-cykel) (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)

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 understödande 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 för solida tumörer). 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).

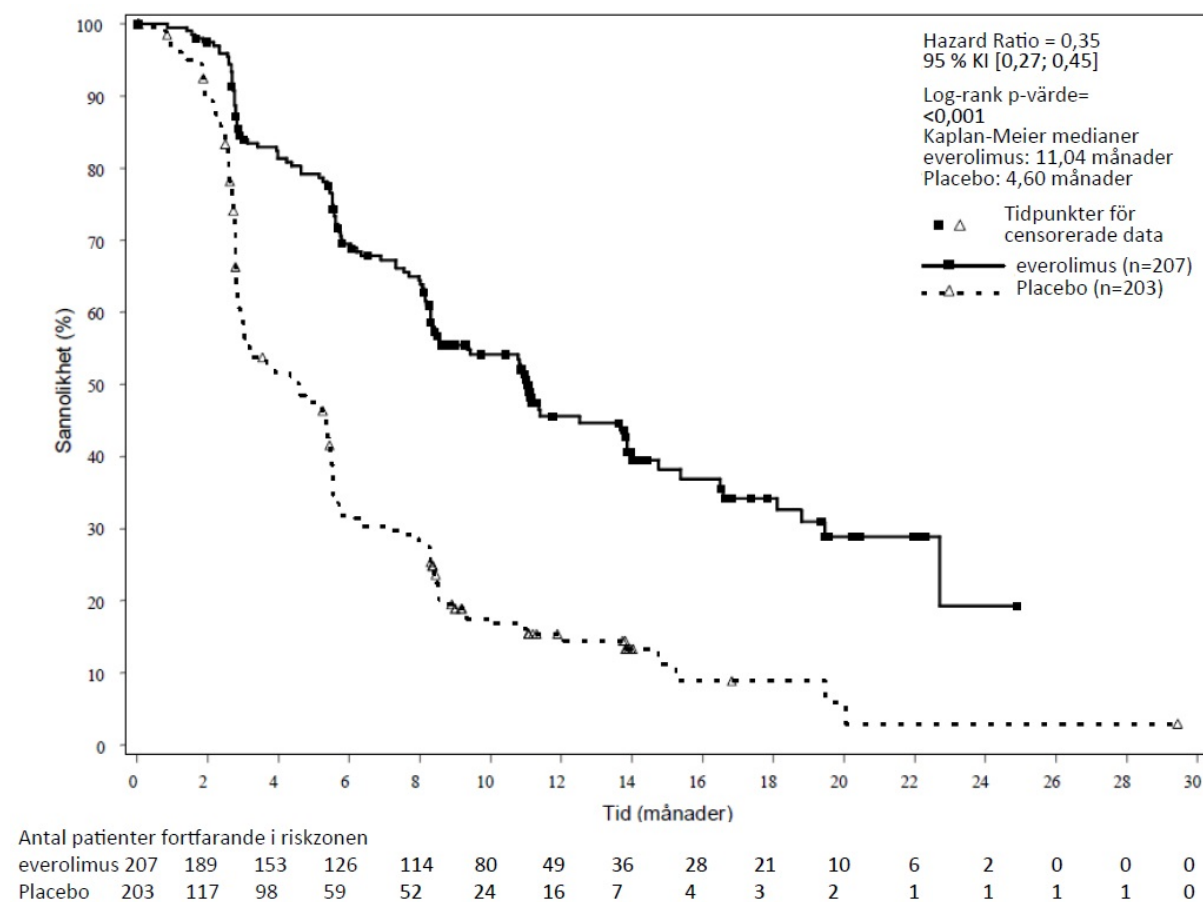
Sammanlagt randomiserades 410 patienter 1:1 till antingen everolimus 10 mg dagligen (n=207) eller placebo (n=203). Demografin var välbalanserad (medianålder 58 år, 55 % män, 78,5 % kaukasier). Femtioåtta procent av patienterna i båda grupperna hade tidigare erhållit systemisk behandling. Mediantiden för behandling i blindad studie var 37,8 veckor (intervall 1,1-129,9 veckor) för patienter som fått everolimus och 16,1 veckor (intervall 0,4-147,0 veckor) för de 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 och övergick till öppen everolimusbehandling respektive 44,1 veckor för de 172 patienter som randomiserats till placebo och sedan övergick till öppen everolimusbehandling.

Tabell 5 RADIANT-3 - Behandlingsresultat

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
Median total överlevnad (månader) (95 % KI)				
Median total överlevnad	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-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)



Avancerade neuroendokrina tumörer med usprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie med everolimus plus bästa understödande 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 understödande 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 somatostatinanaloger). Mediantiden för blindad behandling var 40,4 veckor för patienter som fick everolimus och 19,6 veckor för de som fick placebo. Efter den primära PFS analysen gick 6 patienter från placebogruppen över till öppen behandling med everolimus.

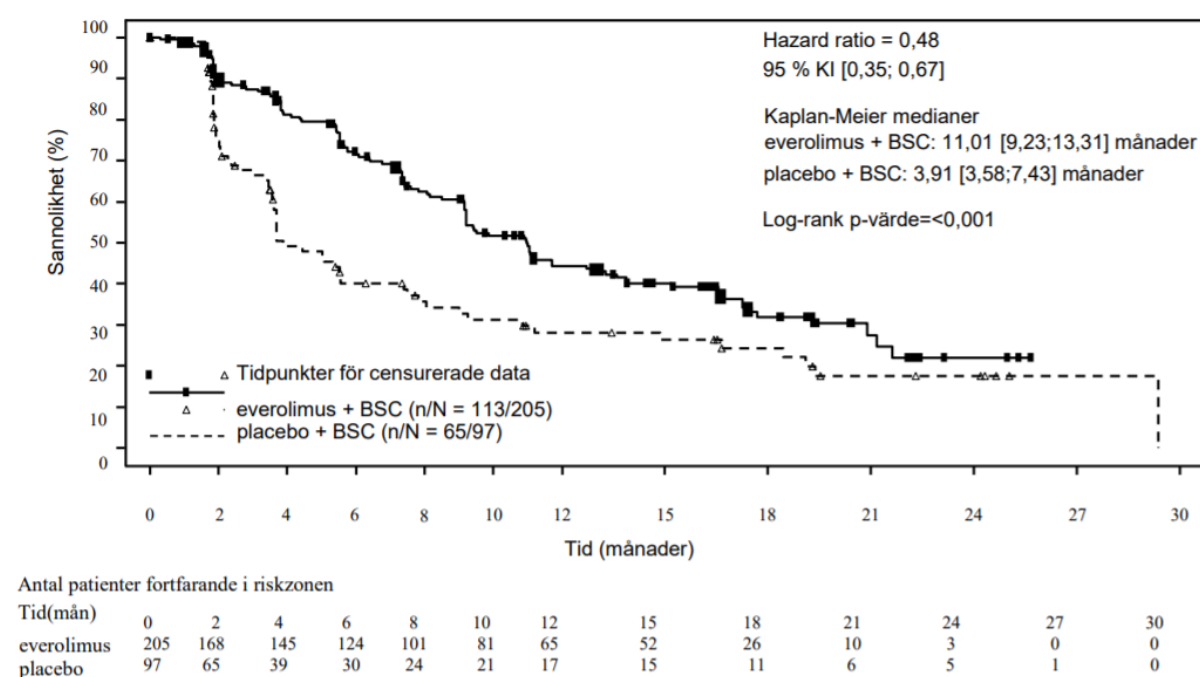
Effektresultaten för det primära effektmåttet PFS (oberoende radiologisk granskning) erhöles från de slutliga PFS-analyserna (se tabell 6 och figur 4). Effektresultaten för PFS (radiologisk granskning av prövaren) erhöles från den finala analysen för total överlevnad (se tabell 6).

Tabell 6 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad

Population	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

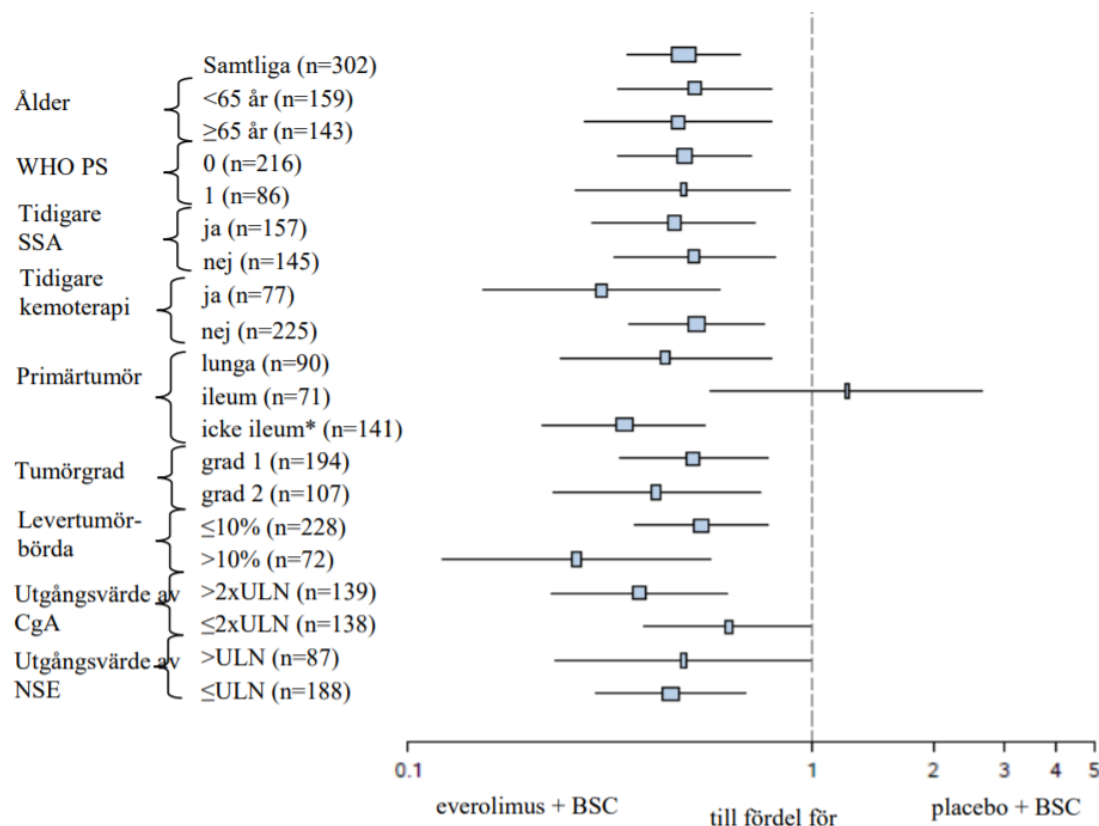
^a Ensidigt p-värde från ett stratifierat log-rank test

Figur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier-kurvor 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: neurospecifikt 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 understödjande 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 prognosskalan 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.

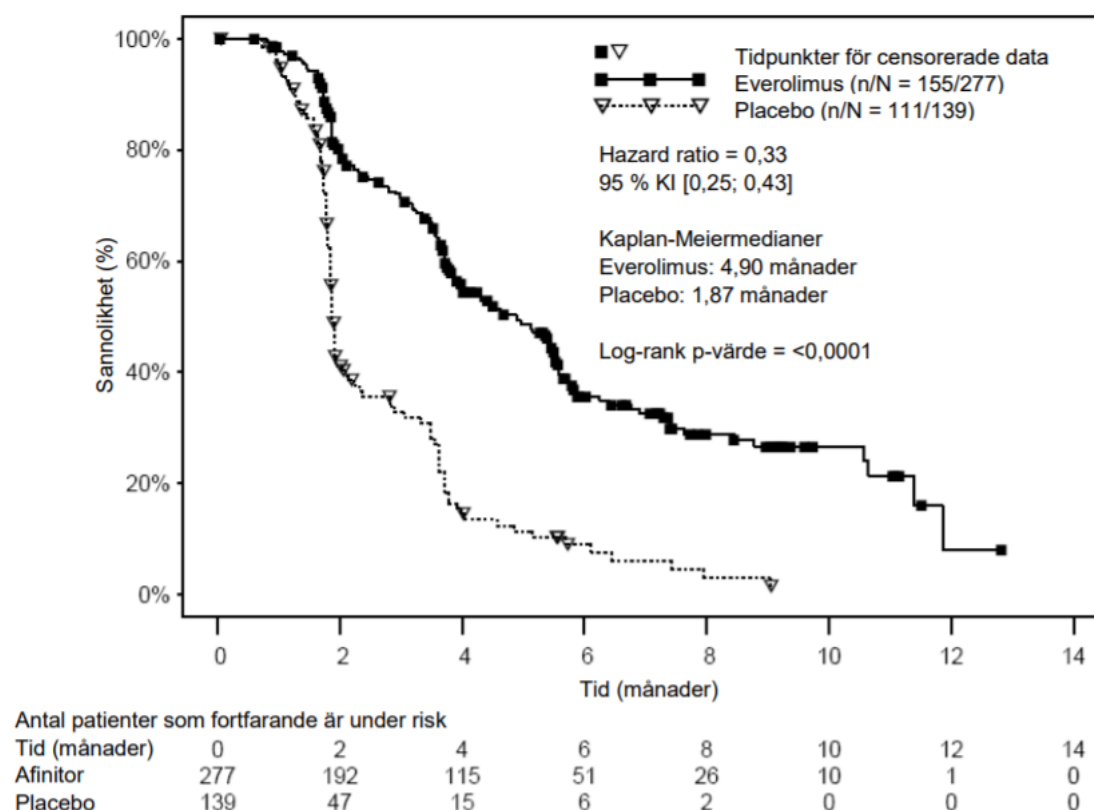
Totalt 416 patienter randomiserades 2:1 till att få everolimus (n=277) eller placebo (n=139). Demografierna var välbalanserade (poolad medianålder [61 år; intervall 27-85], 78 % män, 88 % kaukasier, antal tidigare VEGFR-TKI-behandlingar [1-74 %, 2-26 %]). Mediantiden för behandling i blindad studie var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



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; KI: 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 marknadsgodkännandet 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.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller everolimus för alla grupper av den pediatriiska populationen för neurokrina tumörer med ursprung från pankreas och thorax samt njurcellscancer (information om pediatriisk 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 från föda

Hos friska försökspersoner 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, vilken 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 skenbar central kompartment och 517 liter för skenbar perifer 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 djurslag 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. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden 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 feces, medan 5 % utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller feces.

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 2 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 everolimus tabletter till 8 respektive 34 patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter 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 lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepade 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 från 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 bitestiklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottskörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av ö-celler 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) verkade 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_{0-24h} hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av pre-implantation loss.

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

OPA/Al/PVC/Al blister

Everolimus Krka 2,5 mg tabletter finns tillgängliga i förpackningar om 30 eller 90 tabletter.

Everolimus Krka 5 mg tabletter och Everolimus Krka 10 mg tabletter finns tillgängliga i förpackningar om 10, 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56167 (2,5 mg)
56168 (5 mg)
56169 (10 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-07-18
Datum för förnyat godkännande: 2023-05-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-24