

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Everolimus Teva 2,5 mg tabletter
Everolimus Teva 5 mg tabletter
Everolimus Teva 7,5 mg tabletter
Everolimus Teva 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Everolimus Teva 2,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 74 mg laktos.

Everolimus Teva 5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 149 mg laktos.

Everolimus Teva 7,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 7,5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 223 mg laktos.

Everolimus Teva 10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 297 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

2,5 mg: vit, rektangulär, flat tablett med fasade kanter, cirka 10 mm lång och 4 mm bred, märkt med "EV" på ena sidan och "2,5" på andra sidan.

5 mg: vit, rektangulär, flat tablett med fasade kanter, cirka 12 mm lång och 5 mm bred, märkt med "EV" på ena sidan och "5" på andra sidan.

7,5 mg: vit, rektangulär, flat tablett med fasade kanter, cirka 14 mm lång och 5,5 mm bred, märkt med "EV" på ena sidan och "7,5" på andra sidan.

10 mg: vit, rektangulär, flat tablett med fasade kanter, cirka 15 mm lång och 6 mm bred, märkt med "EV" på ena sidan och "10" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

Everolimus Teva 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 Teva 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 magtarmkanalen eller lungorna

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

Njurcellscancer

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

Renalt angiomyolipom associerat med tuberös skleroskomplexet (TSC)

Everolimus Teva är indicerat för behandling av vuxna patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC med risk för komplikationer (baserat på faktorer som tumörstorlek, förekomst av aneurysm, multipla eller bilaterala tumörer) men för vilka omedelbar kirurgi inte krävs. Indikationen baseras på analyser av förändringar av angiomyolipomens totala volym.

Subependymalt jättecelsastrocytom (SEGA) associerat med TSC

Everolimus Teva är indicerat för behandling av vuxna och barn med SEGA associerat med TSC som kräver terapeutisk intervention, men för vilka kirurgi inte är lämpligt. Indikationen baseras på analyser av förändringar av SEGA-volym. Annan klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom, har inte visats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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

Dosering

Everolimus Teva finns som 2,5 mg, 5 mg, 7,5 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 behandling med everolimus. 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

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Dosjustering av everolimus
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 med 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 med 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 med 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 med 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

- 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 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 för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Behandling med Everolimus Teva ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med TSC och koncentrationsbestämning.

Dosering

Renalt angiomyolipom associerat med TSC

Rekommenderad dos är 10 mg everolimus en gång dagligen. Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta 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.

SEGA associerat med TSC

Noggrann titrering kan vara nödvändigt för att uppnå optimal terapeutisk effekt. Vilka doser som tolereras och är effektiva varierar mellan patienter. Samtidig behandling med antiepileptika kan påverka metabolismen av everolimus och kan bidra till sådana variationer (se avsnitt 4.5). Doseringen är individuell och baseras på kroppsyta (body surface area, BSA) enligt Dubois formel, med vikt (W) i kg och höjd (H) i centimeter:

$$BSA = (W0,425 \times H0,725) \times 0,007184$$

Rekommenderad startdos av everolimus för behandling av patienter med SEGA är 4,5 mg/m². En högre startdos om 7 mg/m² rekommenderas för patienter mellan 1 och 3 år, baserat på farmakokinetiska modeller (se avsnitt 5.2). Olika styrkor av Everolimus Teva tabletter kan kombineras för att uppnå önskad dos.

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska utvärderas 1 vecka efter behandlingsstart. Dosen ska titreras till en dalkoncentration på 5 till 15 ng/ml. Dosen kan höjas för att uppnå en högre dalkoncentration inom målintervall för att uppnå optimal effekt, med förbehåll för tolerabiliteten.

Dosen ska titreras individuellt med en dosökning på 2,5 mg åt gången i syfte att nå dalkoncentrationen för optimalt kliniskt svar. Vid planering av dositeringen ska effekt, säkerhet, samtidig medicinering och aktuell dalkoncentration beaktas. Individuellt anpassad dositering kan baseras på det enkla förhållandet:

$$\text{Ny everolimusdos} = \text{nuvarande dos} \times (\text{målkoncentration} / \text{nuvarande koncentration})$$

Exempel: patientens nuvarande dos utifrån kroppsytan är 2,5 mg och steady state-koncentrationen är 4 ng/ml. I syfte att nå en målkoncentration som är högre än den lägsta koncentrationen C_{min} på 5 ng/ml, t.ex. 8 ng/ml, blir den nya everolimusdosen 5 mg (en ökning med 2,5 mg jämfört med nuvarande dagliga dos). I de fall där den nya dosen är inte en multipel av 2,5 mg, bör den avrundas till närmast tillgängliga tablettstyrka.

Doseringsrekommendationerna för barn med SEGA är desamma som för vuxna, förutom hos patienter mellan 1 och 3 år och hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2).

SEGA-volymen ska utvärderas ca 3 månader efter behandlingsstart med everolimus och efterföljande dosjusteringar ska göras med hänsyn till SEGA-volym, motsvarande dalkoncentration och tolerabilitet.

När en stabil dos har uppnåtts bör dalkoncentrationen monitoreras, var 3:e till 6:e månad hos patienter med föränderlig kroppsytan (BSA), och var 6:e till 12:e månad hos patienter med stabil BSA, under hela behandlingen.

Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta 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 vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. För dosreduktion som understiger lägsta tillgängliga styrka bör dosering varannan dag övervägas.

Tabell 2 sammanfattar rekommendationer för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt 4.4).

Tabell 2 Rekommendationer för dosjustering av everolimus

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Dosjustering av everolimus
Icke-infektiös pneumonit	grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤1.

		Återinsätt everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	grad 3	Gör uppehåll med everolimus-behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Överväg återinsättning av everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut everolimus.
Stomatit	grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt everolimus i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut everolimus.
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 everolimus i samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med everolimus-behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Överväg att återinsätta everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut everolimus.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut everolimus.
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 everolimus 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 everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
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 everolimus 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 everolimus med en

		cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
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 everolimus med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare
	grad 4	Sätt ut everolimus.
¹ Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Koncentrationsbestämning

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod krävs för patienter som behandlas för SEGA. Dalkoncentrationen ska utvärderas åtminstone 1 vecka efter den första dosen, efter eventuella dosändringar eller byte av beredningsform, efter eventuell behandlingsstart av CYP3A4-hämmare, ändrad dosering av dessa (se avsnitt 4.4 och 4.5) eller efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2). Dalkoncentrationen ska fastställas 2-4 veckor efter påbörjad eller ändrad samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.4 och 4.5) för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer.

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod är ett alternativ som bör övervägas för patienter som behandlas för renalt angiomyolipom associerat med TSC (se avsnitt 5.1) efter initiering eller förändring av samtidig administrering med CYP3A4-inducerare eller -hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.5) eller efter förändrad leverstatus (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2).

När så är möjligt bör samma analys och laboratorium för koncentrationsbestämning användas under hela behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre

Inden dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inden dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

- Patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:
 - Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): rekommenderad dos är 7,5 mg dagligen.
 - Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): rekommenderad dos är 5 mg dagligen.
 - Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Everolimus rekommenderas enbart om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken. I dessa fall ska en dos om 2,5 mg dagligen inte överskridas (se avsnitt 4.4 och 5.2).
Om patientens leverfunktionstatus (Child-Pugh) förändras under behandlingen rekommenderas dosjustering.
- Patienter med SEGA associerat med TSC:
 - Patienter <18 år:
Everolimus rekommenderas inte hos patienter <18 år med SEGA och nedsatt leverfunktion.
 - Patienter ≥ 18 år:
 - Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): 75 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
 - Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): 50 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).

- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Everolimus rekommenderas endast om den förväntade nyttan överväger risken. I dessa fall får dosen inte överstiga 25 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska fastställas senast 1 vecka efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh).

Pediatrisk population

- Säkerhet och effekt för everolimus för barn i åldern 0 till 18 år med renalt angiomyolipom associerat med TSC utan SEGA har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.
- Säkerhet, effekt och farmakokinetisk profil för everolimus för barn under 1 års ålder med SEGA associerat med TSC har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).
Kliniska studieresultat för everolimus har inte visat någon påverkan på tillväxt och pubertal utveckling.

Administreringssätt

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

Renalt angiomyolipom/SEGA

För patienter med TSC som har SEGA och som inte kan svälja tabletter kan tabletten/tabletterna lösas upp helt i ett glas med ca 30 ml vatten genom varsam omrörning tills tabletten/tabletterna har sönderfallit fullständigt (ca 8,5 minuter) omedelbart före intag. Efter att lösningen intagits måste kvarvarande rester lösas upp med samma mängd vatten och därefter intas.

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.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) rapporteras ofta hos patienter som tar everolimus (se avsnitt 4.8).

Renalt angiomyolipom/SEGA

Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) har beskrivits som mycket vanlig hos patienter med framskriden njurcellscancer (RCC) som behandlas med everolimus (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 rådas 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 everolimusbehandlingen utan dosjustering.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

Om symtomen är måttliga (grad 2) eller allvarliga (grad 3) kan behandling med kortikosteroider vara indicerat tills kliniska symtom avklingar.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Om symtomen är måttliga ska behandlingsavbrott övervägas tills symtomen förbättras.

Behandling med kortikosteroider kan vara indicerad. Everolimus kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50 % lägre än den dos som gavs tidigare.

Om symtomen på icke-infektiös pneumonit är svåra ska everolimus utsättas, och behandling med kortikosteroider kan vara tillrådlig tills de kliniska symtomen avklingar.

Everolimus kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50 % lägre än den dos som gavs tidigare, beroende på de individuella kliniska omständigheterna.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot 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 PJP/PCP samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatit B-virus, har beskrivits hos patienter som tar everolimus.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

Vissa av dessa infektioner har varit svåra (orsakade t.ex. sepsis, andnings- eller leversvikt) och fatala.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Vissa av dessa infektioner har varit svåra (orsakade t.ex. sepsis (inklusive septisk chock), andnings- eller leversvikt) och har i några fall varit fatala hos vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt 4.8).

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

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

Fall av 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 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 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 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 (hos vuxna) 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).

Renalt angiomyolipom/SEGA

Blödning

Allvarliga fall av blödning, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med everolimus vid användning inom onkologi. Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterats vid användning inom TSC.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar everolimus, särskilt vid samtidig behandling med aktiva substanser som är kända för att påverka trombocytfunktionen eller kan öka risken för blödning, samt hos patienter med anamnes på blödningsrubbningsar. Vårdpersonal och patienter bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödning under hela behandlingsperioden, särskilt om flera riskfaktorer för blödning föreligger.

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 njurfunktion, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med everolimus 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 och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroll rekommenderas när everolimus ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med everolimus sätts in.

Blodlipider

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

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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 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.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

Dosjusteringar av everolimus bör övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt 4.5).

Renalt angiomyolipom/SEGA

Övervakning av dalkoncentrationerna av everolimus och dosjustering av everolimus kan vara nödvändig (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 och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iakttas när everolimus tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

Om everolimus tas tillsammans med något sådant läkemedel (t.ex. pimoqid, 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).

Renalt angiomyolipom/SEGA

Om everolimus tas tillsammans med något sådant läkemedel (t.ex. pimoqid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivat av ergotalkaloider eller karbamazepin), 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

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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 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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Everolimus rekommenderas inte för användning hos patienter:

- **≥18 år** och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) såvida inte den förväntade nyttan överväger den eventuella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- **<18 år med SEGA** och nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B och C) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vaccinationer

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

Renalt angiomyolipom/SEGA

För barn med SEGA som inte kräver omedelbar behandling rekommenderas att barnvaccinationsprogrammet med levande vacciner fullföljs innan behandling med everolimus påbörjas, i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer.

Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårhäkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive everolimus. Försiktighet bör därför iakttas vid användning av everolimus 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.

Hjälpämne

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 3 nedan.

CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanter som hämmar CYP3A 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

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

Tabell 3 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 och potenta CYP3A4/PgP-hämmare rekommenderas inte.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimuskoncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, 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 iakttas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer/renalt angiomyolipom 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).
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 (PgP-hämmare)	AUC ↑2,5 gånger C _{max} ↑2,5 gånger	
Flukonazol	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
Diltiazem		
Dronedaron	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	

Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	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 everolimusdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. <i>För patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:</i> Se även "Koncentrationsbestämning" i avsnitt 4.2. Renalt angiomyolipom/SEGA <i>För patienter med SEGA associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, sänk den dagliga dosen med ca 50 %. Ytterligare dossänkning kan krävas för att hantera biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4). Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka efter tillägg av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare. Om den måttliga hämmaren sätts ut, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringstid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan everolimusdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka senare (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Grapefruktjuice 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.
Dexametason	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer/renalt angiomyolipom Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av everolimus 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 predikteras anpassa AUC till
Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	

		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 enzyminduktionen att upphöra) innan everolimusdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. <i>För patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:</i> Se även "Koncentrationsbestämning" i avsnitt 4.2. <i>Renalt angiomyolipom/SEGA</i> <i>För patienter med SEGA associerat med TSC:</i> Patienter som samtidigt får potenta CYP3A4-inducerare kan behöva en högre dos av everolimus för att uppnå samma exponering som patienter som inte tar potenta inducerare. Dosen ska titreras till dalkoncentrationer på 5 till 15 ng/ml. Vid koncentrationer under 5 ng/ml kan den dagliga dosen ökas med 2,5 mg varannan vecka med kontroll av dalnivån och bedömning av tolerabiliteten innan dosen höjs. Tillägg av ytterligare en kraftig CYP3A4-inducerare kräver nödvändigtvis ingen ytterligare dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter tillägg av ytterligare en inducerare. Justera dosen med dosökningar på 2,5 mg enligt behov för att bibehålla målkoncentrationen. När en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare avslutas, behövs nödvändigtvis ingen dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter att behandlingen med en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare har avslutats. Om alla potenta inducerare sätts ut, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan everolimusdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas 2-4 veckor senare för att ta hänsyn till den naturliga
--	--	---

		nedbrytningsstiden av inducerade enzymer (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i exponering förväntas.	Beredningar som innehåller Johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

Substanter 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 CYP3A, och everolimus ledde till att C_{max} för midazolam ökade med 25 % och $AUC_{(0-inf)}$ 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).

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Koncentrationerna av karbamazepin, klobazam och klobazammetaboliten N-desmetylklobazam ökade med ca 10 % efter intag av everolimus i EXIST-3 (studie CRAD001M2304). Även om koncentrationsökningen av dessa antiepileptika inte är kliniskt signifikant, kan dosjustering av antiepileptika med smalt terapeutiskt index, t.ex. karbamazepin, behöva övervägas. Everolimus hade ingen inverkan på koncentrationerna av antiepileptika som är substrat för CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat och zonisamid).

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

Immunresponsen på en vaccination kan eventuellt påverkas och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med everolimus. Användning av levande vacciner bör undvikas under behandling med everolimus (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 bröstmjölk. Hos råtta, 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.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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).

Renalt angiomyolipom/SEGA

Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men sekundär amenorré associerat med obalans av luteiniserande hormon (LH)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter (se även avsnitt 5.3 för prekliniska observationer på reproduktionssystemen hos djur av bägge kön). Baserat på icke-kliniska fynd kan manlig och kvinnlig fertilitet påverkas av behandling med everolimus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Everolimus 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 Teva.

4.8 Biverkningar

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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 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, smakrubbning, 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 4 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 4 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 (PRCA)
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperglykemi, hyperkolesterolemi
Vanliga	Hypertriglyceridemi, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypokalemi, dehydrering, hypokalcemi
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Smakrubbning, huvudvärk
Mindre vanliga	Förlorad smakförmåelse
Ögon	
Vanliga	Ögonlocksödem
Mindre vanliga	Konjunktivit
Hjärtat	
Mindre vanliga	Kronisk hjärtsvikt
Blodkärl	
Vanliga	Blödning ^b , hypertoni, lymfödem ^g
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, onykolas (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
Mindre vanliga	Amenorré ^e *
Allmänna symtom och/eller tillstånd vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Fatigue, asteni, perifert ödem
Vanliga	Feber
Mindre vanliga	Icke kardiell bröstsmärta, försämrad sårhäkning
Undersökningar	
Mycket vanliga	Minskad vikt
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion ^f
* Se även under avsnitt "Beskrivning av särskilda 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, 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 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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Tre randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade, pivotala, fas III-studier med dubbelblinda och öppna behandlingsperioder och en icke-randomiserad, öppen fas II-studie med en behandlingsgrupp ligger till grund för säkerhetsprofilen av everolimus (n=612, varav 409 patienter < 18 år; exponeringstiden var i median 36,8 månader [intervall: 0,5 till 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad fas III-studie som jämförde tilläggsbehandling med låg respektive hög exponering av everolimus (låg dalkoncentration [LT=low trough], intervall 3-7 ng/ml [n=117], och hög dalkoncentration [HT=high trough], intervall 9-15 ng/ml [n=130]) med placebo (n=119) hos patienter med TSC och refraktära partiella anfall, vilka stod på 1 till 3 antiepileptika. Mediantiden för den dubbelblinda behandlingsperioden var 18 veckor. Den kumulativa exponeringstiden för everolimus (361 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 30,4 månader (intervall: 0,5 till 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=79) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med antingen TSC och renalt angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lymfangioleiomyomatos (LAM) och renalt angiomyolipom (n=5). Mediantiden för blindad behandling i studien var 48,1 veckor (intervall: 2 till 115) för patienter som fick everolimus och 45,0 veckor (intervall: 9 till 115) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för everolimus (112 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 46,9 månader (intervall: 0,5 till 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=78) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med TSC och SEGA oavsett ålder. Mediantiden för blindad behandling i studien var 52,2 veckor (intervall: 24 till 89) för de patienter som fick everolimus och 46,6 veckor (intervall: 14 till 88) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för everolimus (111 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 47,1 månader (intervall: 1,9 till 58,3).
- CRAD001C2485: Detta är en prospektiv, öppen, enarmad fas II-studie av everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Mediantiden för exponering var 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2).

Nedan beskrivs de biverkningar som bedöms vara associerade med användning av everolimus, baserat på granskning och medicinsk bedömning av samtliga biverkningar som har rapporterats i ovanstående studier.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) från poolade säkerhetsdata är (i fallande ordning): stomatit, feber, nasofaryngit, diarré, övre luftvägsinfektion, kräkning, hosta, hudutslag, huvudvärk, amenorré, akne, pneumoni, urinvägsinfektion, sinuit, oregelbunden menstruation, faryngit, minskad aptit, trötthet, hyperkolesterolemi och hypertoni. De vanligaste biverkningarna av grad 3-4 (incidens $\geq 1\%$) var pneumoni, stomatit, amenorré, neutropeni, feber, oregelbunden menstruation, hypofosfatemi, diarré och cellulit. Gradering enligt CTCAE, version 3.0 och 4.03.

Biverkningar i tabellformat

Tabell 5 visar incidensen av biverkningar och baseras på sammanslagna data från patienter som fått everolimus i de tre TSC-studierna (innefattande både dubbelblind fas och, i förekommande fall, öppen förlängningsfas). Biverkningarna listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenserna 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 5 Biverkningar som har rapporterats i TSC-studier

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga	Nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner, pneumoni ^a , urinvägsinfektion, sinuit, faryngit
Vanliga	Otitis media, cellulit, streptokockfaryngit, viral gastroenterit, gingivit
Mindre vanliga	Herpes zoster, sepsis, viral bronkit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Anemi, neutropenia, leukopenia, trombocytopeni, lymfopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperkolesterolem
Vanliga	Hypertriglyceridemia, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperglykemi
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	Insomnia, aggressivitet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Dysgeusi
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Lymfödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta
Vanliga	Näsblod, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Stomatit ^b , diarré, kräkning
Vanliga	Förstopning, illamående, buksmärta, flatulens, oral smärta, gastrit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag ^c , akne
Vanliga	Torr hud, acneiform dermatit, klåda, alopeci
Mindre vanliga	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket vanliga	Amenorré ^d , oregelbunden menstruation ^d
Vanliga	Menorragi, ovariala cystor, vaginal blödning
Mindre vanliga	Försenad menstruation ^d
Allmänna symtom och/eller tillstånd vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber, trötthet
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt LH-nivå i blodet, viktninskning
Mindre vanliga	Förhöjt follikelstimulerande hormon i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens ^e	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion
^a Inkluderar PJP/PCP. ^b Inkluderar stomatit, munsår, aftöst sår (mycket vanliga), sår på tungan, sår på läpparna (vanliga), gingival smärta och glossit (mindre vanliga). ^c Inkluderar hudutslag (mycket vanliga), erytem och erytematösa utslag (vanliga), generaliserade utslag, erytem makulopapulösa utslag och makulösa utslag (mindre vanliga).	

^d Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10-55 år under behandling från poolade data.

^e Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av särskilda biverkningar

I kliniska studier 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), proteinuri och förhöjt serumkreatinin. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier har everolimus associerats med blödning. I sällsynta fall har dödlig utgång observerades vid användning inom onkologi (se avsnitt 4.4). Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterades vid användning inom TSC.

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

Andra biverkningar av betydelse som har observerats i onkologistudier och som spontanrapporter efter försäljningsgodkännandet är hjärtsvikt, lungemboli, djup ventrombos, försämrad sårhäkning och hyperglykemi.

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

Pediatrik population

I den pivotala fas II-studien var 22 av de 28 SEGA-patienterna under 18 år och i den pivotala fas III-studien var 101 av de 117 SEGA-patienterna under 18 år. I den pivotala fas III-studien hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall var 299 av 366 patienter yngre än 18 år. Överlag var typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar hos barn och ungdomar jämförbara med de som har rapporterats hos vuxna, med undantag för infektioner som rapporterades med en högre frekvens och svårighetsgrad hos barn under 6 år. Totalt sett hade 49 av 137 patienter (36 %) <6 år infektioner av grad 3/4, jämfört med 53 av 272 patienter (19 %) i åldern 6 till <18 år respektive 27 av 203 patienter (13 %) i åldern ≥18 år. Två fatala fall orsakade av infektioner rapporterades bland de 409 patienter <18 år som behandlats med everolimus.

Äldre

Poolade säkerhetsdata inom onkologi visar att 37 % av patienterna som behandlades med everolimus var ≥65 år. Antalet onkologipatienter med en biverkning som ledde till utsättning av everolimus var högre hos patienter ≥65 år (20 % mot 13 %). De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), trötthet, dyspné och stomatit.

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Engångsdoser upp till 70 mg har getts med acceptabel akut tolerabilitet.

Vid misstänkt överdosering är det viktigt att fastställa everolimushalten i blodet. Allmänt understödjande åtgärder bör initieras vid alla fall av överdosering. Everolimus anses inte dialyserbart i någon relevant grad (mindre än 10 % avlägsnades under hemodialys i 6 timmar).

Pediatrisk population

Ett begränsat antal barn har exponerats för doser högre än 10 mg/m²/dag. Inga tecken på akut toxicitet har rapporterats i dessa fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EG02

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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 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).

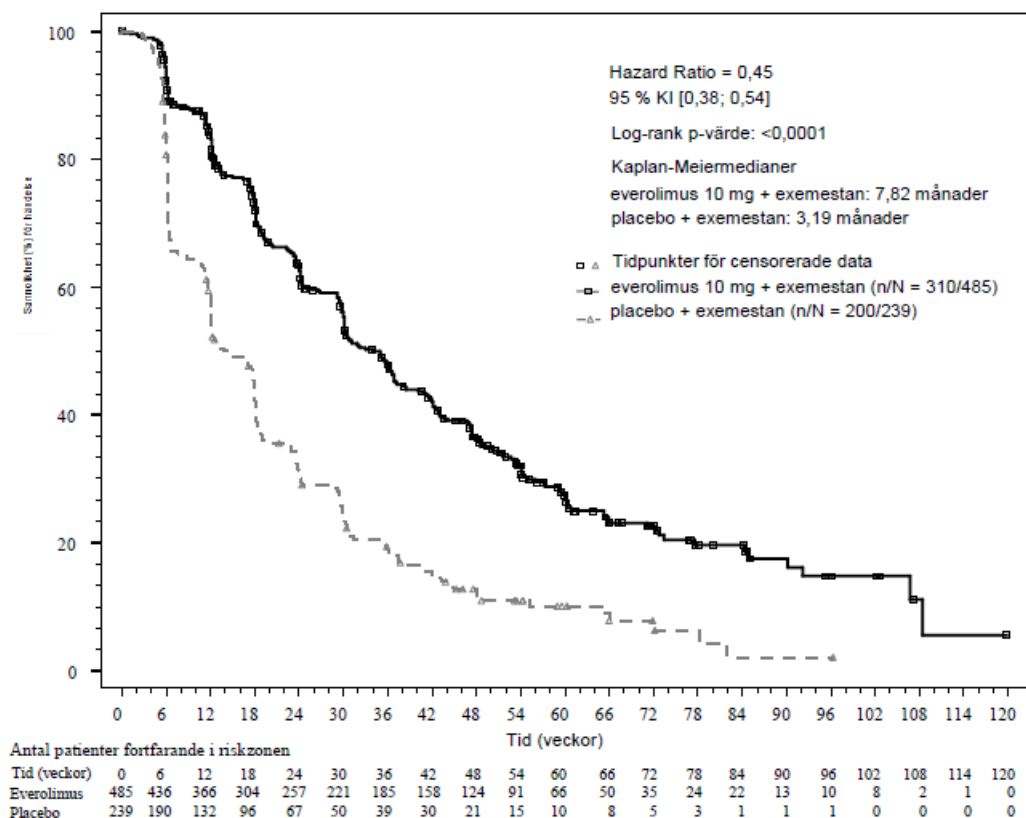
Totalt randomiserades 724 patienter 2:1 till antingen kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n=485) eller till placebo plus exemestan (25 mg dagligen) (n=239). Vid tidpunkten för analys av total överlevnad (OS) var behandlingstiden med everolimus i median 24 veckor (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 6 och figur 1). Patienterna i placebo plus exemestan-gruppen övergick inte till everolimus vid tidpunkten för progression.

Tabell 6 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 erhöles 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 ≥ 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.

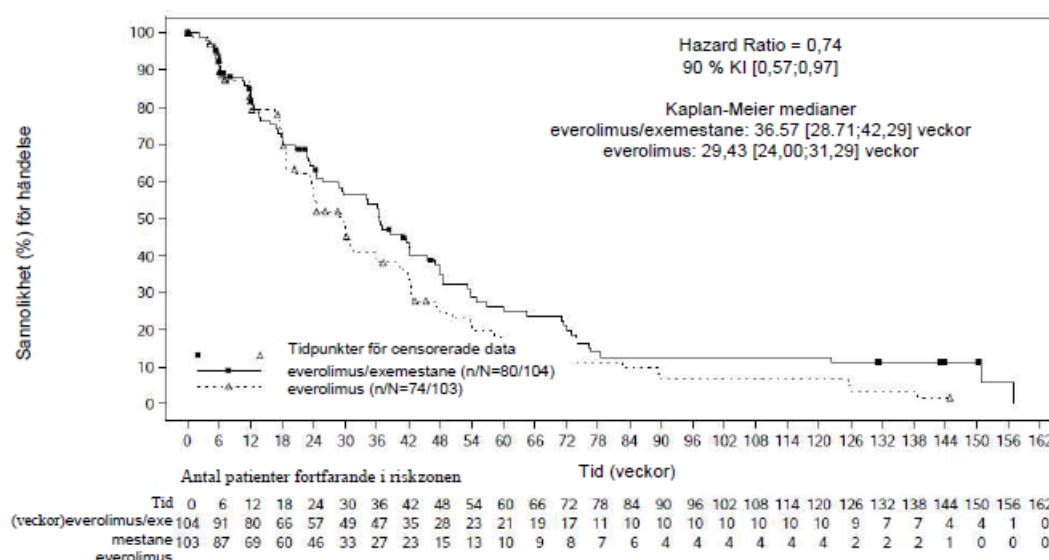
Andra sekundära effektmått innefattade utvärdering av total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, tid till försämrat ECOG-funktionsstatus, tid till livskvalitet-försämring och behandlingsnöjdhet (TSQM). Inga formella statistiska jämförelser planerades.

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-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 7 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).

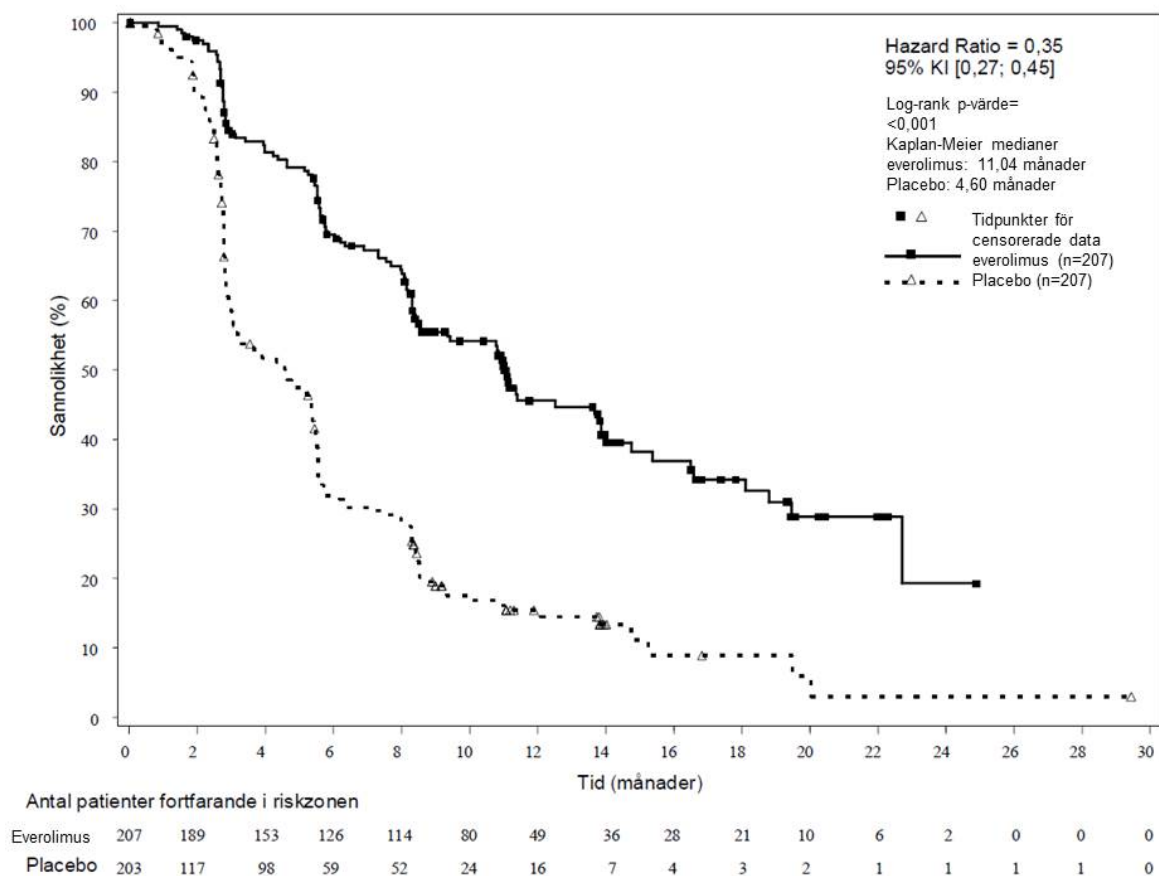
Sammanlagt randomiserades 410 patienter 1:1 till antingen everolimus 10 mg dagligen (n=207) eller placebo (n=203). Demografin var välbalanserad (medianålder 58 år, 55 % män, 78,5% kaukasier). Femtioåtta procent av patienterna i båda grupperna hade tidigare erhållit systemisk behandling. Mediantiden för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

Tabell 7 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, OS (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 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 somatostatinalaloger). 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.

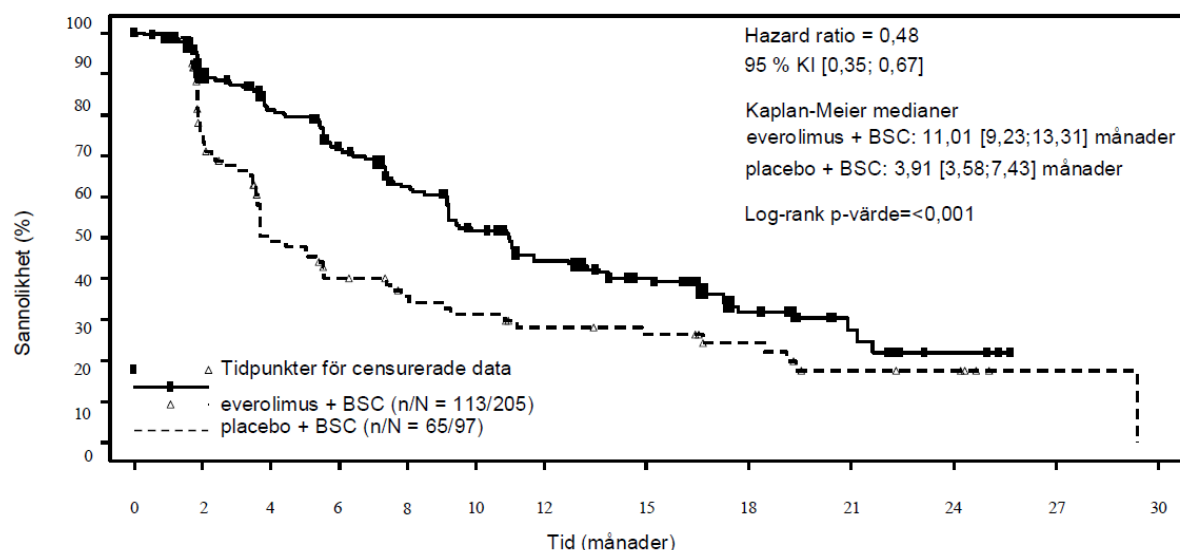
Effektresultaten för det primära effektmåttet PFS (oberoende radiologisk granskning) erhöles från de slutliga PFS-analyserna (se tabell 8 och figur 4). Effektresultaten för PFS (radiologisk granskning av prövaren) erhöles från den finala analysen för total överlevnad (se tabell 8).

Tabell 8 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)

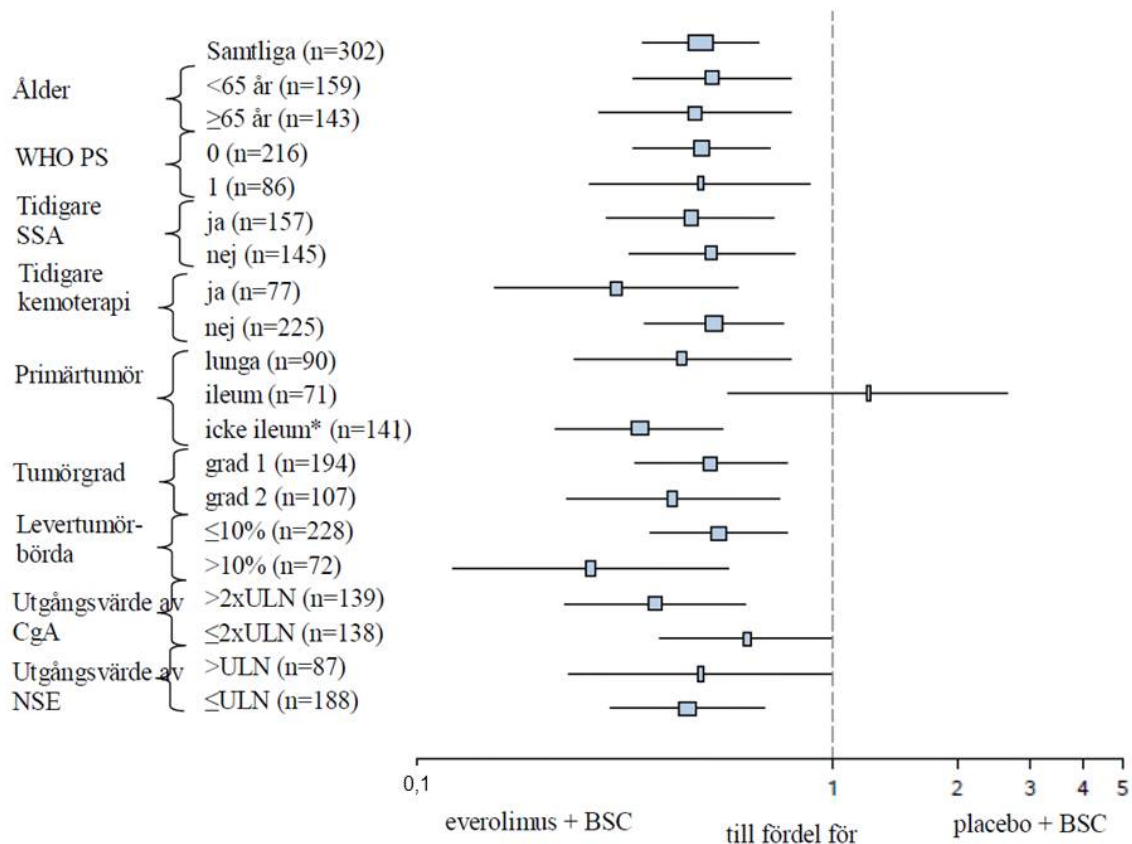


Antal patienter fortfarande i riskzonen

Tid(mån)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

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 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 tumörresponnsfrekvens, 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.

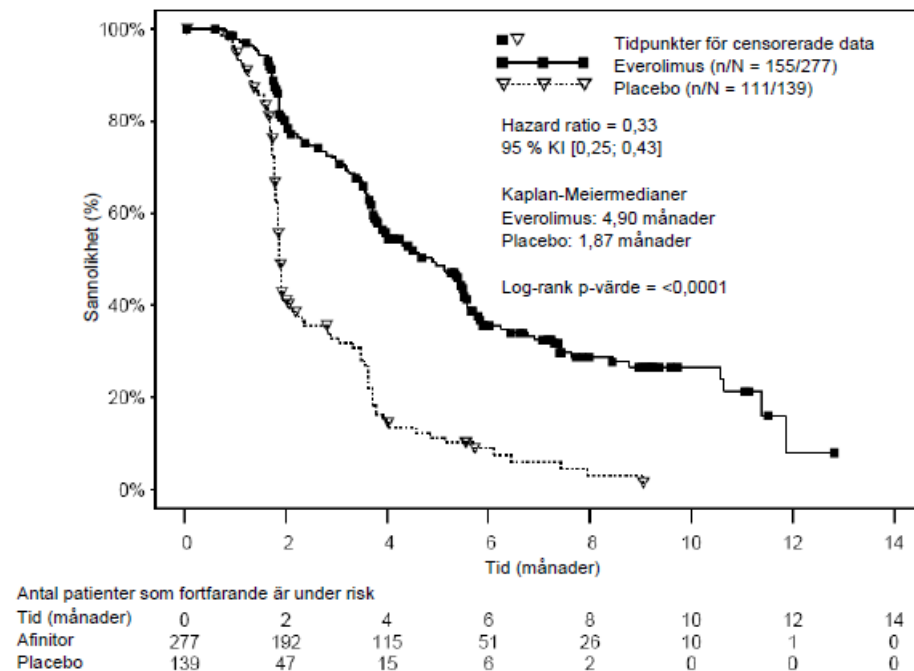
Everolimus var överlägset placebo vad avser primärt effektmått av progressionsfri överlevnad, med en statistiskt signifikant, 67 %, minskning av risken för progression eller dödsfall (se Tabell 9 och Figur 6).

Tabell 9 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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

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. Everolimus kan minska nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Hos patienter med TSC leder behandling med everolimus till ökade nivåer av VEGF-A och minskade nivåer av VEGF-D. 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*.

Tumörsuppressorgenerna TSC1 och TSC2 (tuberin-skleroskomplex 1 och 2) är två primära regulatorer av signalvägen för mTORC1. Förlust av antingen TSC1 eller TSC2 leder till förhöjda nivåer av rheb-GTP, ett GTPas tillhörande RAS-familjen, som interagerar med mTORC1-komplexet för att aktivera det. Aktivering av mTORC1 leder till en nedströms signalkaskad som inkluderar aktivering av S6-kinaserna. Vid TSC leder inaktiverande mutationer i TSC1 eller TSC2-genen till hamartombildning i hela kroppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Renalt angiomyolipom associerat med TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), en randomiserad, kontrollerad fas III-studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av everolimus hos patienter med TSC och renalt angiomyolipom. Förekomst av minst ett angiomyolipom ≥ 3 cm i diameter granskat med CT/MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion.

Studiens primära effektmått var responsfrekvens på angiomyolipom baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades utifrån användning av enzyminducerande antiepileptika vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått omfattade tid till angiomyolipomprogression och effekt på hudlesioner.

Totalt randomiserades 118 patienter varav 79 till everolimus 10 mg dagligen och 39 till placebo. Medianålder var 31 år (intervall: 18 till 61 år, 46,6 % var <30 år vid inklusion) 33,9 % var män och 89,0 % var kaukasier. Av de inkluderade patienterna hade 83,1 % angiomyolipom som var ≥ 4 cm (28,8 % var ≥ 8 cm), 78,0 % hade bilaterala angiomyolipom, 39,0 % hade genomgått tidigare embolisering/nefrektomi, 96,6 % hade hudlesioner vid studiestart och 44,1 % hade SEGA (minst en SEGA ≥ 1 cm i diametern).

Resultaten visade att det primära effektmåttet var relaterat till total responsfrekvens på angiomyolipom (best overall response) och var 41,8 % (95 % CI: 30,8; 53,4) för everolimus jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0; 9,0) för placebo ($p < 0,0001$) (tabell 4).

Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för angiomyolipomprogression och när det fastställdes att behandling med everolimus var bättre än behandling med placebo. Vid tidpunkten för den slutliga analysen (4 år efter att den sista patienten randomiserades) var mediantiden för exponering för everolimus 204,1 veckor (intervall: 2-278). Total responsfrekvens på angiomyolipom hade då ökat till 58,0 % (95 % KI: 48,3; 67,3) och andelen med en stabil sjukdom var 30,4 % (tabell 10).

Av de patienter som behandlades med everolimus under studien rapporterades inget fall av angiomyolipom-relaterad nefrektomi och endast ett fall av njurembolisering.

Tabell 10 EXIST-2 - Respons på angiomyolipom

	Primär analys ³			Final analys ⁴
	Everolimus n=79	Placebo n=39	p-value	Everolimus n=112
Primär analys				
Responsfrekvens på angiomyolipom^{1,2} - %	41,8	0	$<0,0001$	58,0
95 % CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Total responsfrekvens (best overall response) på angiomyolipom – %				

Respons	41,8	0	58,0
Stabil sjukdom	40,5	79,5	30,4
Progression	1,3	5,1	0,9
Kan inte utvärderas	16,5	15,4	10,7

¹ Enligt oberoende central radiologisk granskning

² Respons som bekräftats med upprepade scann. Respons definieras som: ≥ 50 % minskning av angiomyolipomens totala volym i förhållande till utgångsvärdet, plus avsaknad av nya angiomyolipom $\geq 1,0$ cm i diameter, plus ingen ökning av renal volym > 20 % från nadir, plus avsaknad av angiomyolipom-relaterad blödning av grad ≥ 2 .

³ Primär analys för den dubbelblinda perioden.

⁴ Final analys omfattar patienter som gick över från placebogruppen; mediantiden för exponering för everolimus var 204,1 veckor.

Behandlingseffekt på angiomyolipom observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika mot icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön, ålder och etnicitet) vid primär effektanalys.

I den finala analysen sågs en minskad angiomyolipomvolym ju längre behandlingstiden med everolimus var. Vid vecka 12, 96 och 192, observerades en ≥ 30 % minskning av volymen hos 75,0 %, 80,6 % respektive 85,2 % av de behandlade patienterna. Vid samma tidpunkter observerades på motsvarande sätt en ≥ 50 % volymminskning hos 44,2 %, 63,3 %, respektive 68,9 % av de behandlade patienterna.

Mediantiden till angiomyolipomprogression var 11,4 månader i placebogruppen och kunde inte fastställas i everolimusgruppen (HR 0,08, 95 % CI: 0,02; 0,37, $p < 0,0001$). Progression observerades hos 3,8 % av patienterna i everolimusgruppen jämfört med 20,5 % i placebogruppen. Beräknad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 98,4 % för everolimus och 83,4 % för placebo. Vid final analys var mediantiden till angiomyolipomprogression inte nådd. Angiomyolipomprogression observerades hos 14,3 % av patienterna. Beräknad progressionsfri frekvens vid 24 och 48 månader var 91,6 % respektive 83,1 %.

I den primära analysen var svarsfrekvensen på hudförändringar 26,0 % (95 % CI: 16,6; 37,2) för everolimusgruppen och 0 % (95 % CI: 0,0; 9,5) för placebogruppen ($p = 0,0002$). I den finala analysen hade svarsfrekvensen på hudförändringar ökat till 68,2 % (95 % KI: 58,5; 76,9), varav en patient rapporterade en fullständig klinisk respons och ingen av patienterna rapporterade progressiv sjukdom som bästa svar.

I en explorativ analys av patienter med TSC med angiomyolipom som även hade SEGA, var svarsfrekvensen för SEGA (andelen patienter med ≥ 50 % minskning av SEGA-volym jämfört med studiestart och frånvaro av progression) 10,3 % i everolimusgruppen i den primära analysen (jämfört med inget svar hos de 13 patienter med SEGA vid studiestart som hade randomiserats till placebo) och ökade till 48,0 % i den finala analysen.

En subgruppsanalys i efterhand av EXIST-2 (studie CRAD001M2302), utförd vid tidpunkten för den primära analysen, visade att svarsfrekvensen på angiomyolipom minskade under tröskelvärdet om 5 ng/ml (tabell 11).

Table 11 EXIST-2 - Svarsfrekvens på angiomyolipom utifrån grupp avseende C_{min} vid primär analys

Grupp avseende C_{min}	Antal patienter	Svarsfrekvens	95 % konfidensintervall
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Skillnad ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Skillnaden är " ≤ 5 ng/ml" minus " > 5 ng/ml"

SEGA associerat med TSC

Fas III-studie hos patienter med SEGA

EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie av everolimus jämfört med placebo genomfördes hos patienter med SEGA oavsett ålder. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen everolimus eller placebo. Förekomst av åtminstone en SEGA $\geq 1,0$ cm i diameter granskat med MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion. Övriga inklusionskriterier var seriella radiologiska bevis på SEGA-tillväxt, förekomst av en ny SEGA-lesion ≥ 1 cm i diameter eller debut av, eller försämrade, hydrocefalus.

Primärt effektmått var responsfrekvens på SEGA baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades genom användning av enzyminducerande antiepileptiska läkemedel vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått i hierarkisk testföljd inkluderade absolut förändring av totalt antal anfall vid 24-timmars-EEG från baseline till vecka 24, tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner.

Totalt 117 patienter randomiserades, 78 till everolimus och 39 till placebo. De två behandlingsgrupperna var generellt väl avvägda avseende demografi, sjukdomskaraktistika vid baseline och tidigare SEGA-behandling. Av den totala populationen var 57,3 % av patienterna män och 93,2 % kaukasier. Medianåldern var 9,5 år (åldersintervall i everolimusgruppen: 1,0-23,9; åldersintervall i placebogruppen: 0,8-26,6) och vid studiens början var 69,2% av patienterna 3 till <18 år medan 17,1 % var <3 år.

Av de inkluderade patienterna hade 79,5 % bilaterala SEGA, 42,7 % hade ≥ 2 SEGA, 25,6 % hade sämre tillväxt, 9,4 % hade bevis på djup parenkymal invasion, 6,8 % hade vid CT tecken på hydrocefalus och 6,8 % hade genomgått tidigare SEGA-relaterad kirurgi. Dessutom hade 94,0 % hudlesioner vid baseline och 37,6 % hade renala angiomyolipomlesioner (minst en angiomyolipom ≥ 1 cm i diameter).

Mediantiden för blindad behandling i studien var 9,6 månader (intervall: 5,5 till 18,1) för de patienter som fick everolimus och 8,3 månader (intervall: 3,2 till 18,3) för de som fick placebo.

Resultaten visade att everolimus var bättre än placebo avseende primärt effektmått, totalt responsfrekvens på SEGA ($p < 0,0001$). Responsfrekvensen var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) för everolimusgruppen jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) för placebogruppen (tabell 6). Dessutom hade samtliga 8 patienter i everolimusgruppen med radiologiska tecken på hydrocefalus vid baseline en minskad ventrikulär volym.

Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för SEGA-progression och när det redovisats att behandling med everolimus var överlägsen behandling med placebo. Alla patienter som fått minst en dos av everolimus följdes tills läkemedlet sattes ut eller studien avslutades. Vid tidpunkten för final analys var mediantiden för exponering för samtliga patienter 204,9 veckor (intervall: 8,1 till 253,7). Vid final analys hade total responsfrekvensen på SEGA ökat till 57,7 % (95 % CI: 47,9, 67,0).

Ingen av patienterna krävde kirurgiskt ingrepp för SEGA under studieperioden.

Table 12 **EXIST-1 – Respons på SEGA**

	Primär analys ³			Final analys ⁴
	Everolimus N=78	Placebo N=39	p-värde	Everolimus N=111

Responsfrekvens på SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0.0001	57,7
95 % CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Total responsfrekvens (best overall respons) på SEGA - (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sjukdom	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Kan inte utvärderas	2,6	0		2,7

¹ enligt oberoende central radiologisk granskning

² respons som bekräftats med upprepade scan. Respons definieras som: $\geq 50\%$ minskning av total SEGA-volym jämfört med baseline, avsaknad av entydig försämring av övriga SEGA-tumörer, avsaknad av nya SEGA ≥ 1 cm i diameter samt avsaknad av debut av, eller försämrad, hydrocefalus

³ primär analys för den dubbelblinda perioden

⁴ final analys innefattar patienter som gick över från placebogruppen; mediantiden för exponering för everolimus var 204,9 veckor

Behandlingseffekt observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika jämfört med icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön och ålder) vid primär analys.

Under den dubbelblinda perioden var minskningen av SEGA-volymen tydlig inom de första 12 behandlingsveckorna med everolimus: 29,7 % (22/74) av patienterna hade en $\geq 50\%$ -ig minskning och 73,0 % hade en $\geq 30\%$ -ig minskning av volymen. Minskningen kvarstod vid vecka 24 och 41,9 % (31/74) av patienterna hade en $\geq 50\%$ -ig minskning och 78,4 % (58/74) hade en $\geq 30\%$ -ig minskning av SEGA-volymen.

I den everolimusbehandlade studiepopulationen (N=111) inklusive patienter som gick över från placebogruppen kvarstod den tumörrespons, som sågs så tidigt som efter 12 veckor med everolimus, vid senare tidpunkter. Andelen patienter som uppnådde en minst 50 %-ig minskning av SEGA-volymen var efter påbörjad everolimusbehandling 45,9 % (45/98) vid vecka 96 och 62,1 % (41/66) vid vecka 192. På samma sätt var andelen patienter som uppnådde en minst 30 %-ig minskning av SEGA-volymen efter påbörjad everolimusbehandling 71,4 % (70/98) vid vecka 96 och 77,3 % (51/66) vid vecka 192.

Analys av det första sekundära effektmåttet, förändring i anfallsfrekvens, var inte signifikant och trots att positiva resultat observerades för de två efterföljande sekundära effektmåten (tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner) är dessa därmed formellt inte statistiskt signifikanta.

Mediantiden till SEGA-progression baserad på central radiologisk granskning kunde inte fastställas för någon behandlingsgrupp. Progression observerades enbart i placebogruppen (15,4 %, $p=0,0002$). Uppskattad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 100 % för everolimus och 85,7 % för placebo. Långtidsuppföljningen av patienter som randomiserades till everolimus och patienter som randomiserades till placebo och därefter fick gå över till everolimus visade ihållande svar.

Vid tidpunkten för primär analys, visade everolimus kliniskt betydelsefulla förbättringar på hudförändringar ($p=0,0004$) med responsfrekvens på 41,7 % (95 % CI: 30,2; 53,9) för everolimus och 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) för placebo. Vid final analys hade responsfrekvensen för hudförändringar ökat till 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7).

Fas II-studie hos patienter med SEGA

En prospektiv, öppen fas II-studie med en studiearm (studie CRAD001C2485) har utförts för att utvärdera everolimus säkerhet och effekt hos patienter med SEGA. Radiologiska belägg för seriell SEGA-tillväxt krävdes för inklusion.

Det primära effektmåttet var förändring av SEGA-volymen under huvudfasen med 6 månaders behandling, fastställd vid en fristående central radiologisk granskning. Efter huvudfasen kunde patienterna inkluderas till en förlängningsfas där SEGA-volymen fastställdes var 6:e månad.

Totalt fick 28 patienter behandling med everolimus. Medianåldern var 11 år (intervall 3-34), 61 % män, 86 % kaukasier. Tretton patienter (46 %) hade en sekundär mindre SEGA, varav 12 i den kontralaterala ventrikeln.

Primär SEGA-volym var minskad vid månad 6, jämfört med utgångsvärdet ($p < 0,001$ [se tabell 13]). Ingen patient utvecklade nya lesioner, försämrade hydrocefalus eller ökat intrakraniellt tryck och ingen behövde kirurgisk resektion eller annan behandling för SEGA.

Tabell 13 Förändring av primär SEGA-volym över tid

SEGA-volym (cm ³)	Oberoende central granskning						
	Utgångs-värde n=28	månad 6 n=27	månad 12 n=26	månad 24 n=24	månad 36 n=23	månad 48 n=24	månad 60 n=23
Primär tumörvolym							
Medelvärde	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standar-avvikelse)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
intervall	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
Minskning från utgångsvärdet							
Medelvärde		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standar-avvikelse)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
intervall		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Procentuell minskning från utgångsvärdet, n (%)							
≥50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Ingen förändring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Ökning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Den primära analysens robusthet och följdriktighet stöddes av:

- förändringen av primär SEGA-volym enligt den lokala prövarens skattning ($p < 0,001$), enligt vilken 75,0 % och 39,3 % av patienterna hade en minskning med ≥ 30 % respektive ≥ 50 %.
- förändringen av total SEGA-volym enligt en fristående central granskning ($p > 0,001$) eller den lokala prövarens skattning ($p < 0,001$).

En patient uppfyllde det förspecifierade kriteriet för framgångsrik behandling (> 75 % minskning av SEGA-volymen) och togs tillfälligt ur prövningen. Återväxt av SEGA påvisades emellertid vid efterföljande utvärdering efter 4,5 månader och behandlingen sattes in på nytt. Långtidsuppföljning med en median på 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2) visar på en ihållande

effekt.

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 TSC, med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % (n=2/92) av patienterna.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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).

Renalt angiomyolipom/SEGA

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för everolimus för alla grupper av den pediatrika populationen för renalt angiomyolipom (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 från föda

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid den systemiska exponeringen för everolimus 10 mg tabletter med 22 % (uppmätt som AUC) och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och $C_{\max}$ med 42 %.

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid AUC med 11,7 % och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 59,8 % efter en engångsdos om 9 mg (3 x 3 mg) everolimus dispergerbara tabletter i suspension.

En fettfattig måltid minskade AUC med 29,5 % och $C_{\max}$ med 50,2 %.

Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen 24 timmar efter dosintag av endera beredningsformen.

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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Prekliniska studier på råtta tyder på:

- ett snabbt upptag av everolimus i hjärnan följt av ett långsamt utflöde
 - att radioaktiva metaboliter av [3H] everolimus inte nämnvärt passerar blod-hjärnbarriären
 - en dosberoende hjärnpenetration av everolimus, vilket överensstämmer med hypotesen om en mättnad av effluxpumpen som finns i hjärnans kapillära endotelceller
- att samtidig administrering av PgP-hämmaren ciklosporin ökar exponeringen av everolimus i hjärnbarken, vilket är förenligt med hämning av PgP på blod-hjärnbarriären.

Det finns inga kliniska data om distribution av everolimus till hjärnan hos människa. I prekliniska studier på råtta sågs distribution till hjärnan efter såväl intravenös som oral administrering.

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 monohydroxyleterade 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 vuxna 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 (d.v.s. 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 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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

Pediatrisk population

Hos patienter med SEGA var C_{min} av everolimus ungefär dosproportionell inom dosintervallet 1,35 mg/m² till 14,4 mg/m².

Hos patienter med SEGA normaliserades det geometriska medelvärde av C_{min} till mg/m² dos i åldrarna <10 år och 10-18 år och var 54 % respektive 40 % lägre jämfört med vuxna (>18 år), vilket tyder på ett högre clearance av everolimus hos yngre patienter. Begränsade data hos patienter <3 års ålder (n=13) tyder på att kroppsytarelaterat clearance är cirka två gånger högre hos patienter med liten kroppsyt (BSA på 0,556 m²) jämfört med vuxna. Hos patienter <3 års ålder antas därför steady state uppnås tidigare (se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer). Everolimus farmakokinetik har inte studerats hos patienter yngre än 1 år. Det har emellertid

rapporterats att CYP3A4-aktiviteten är lägre vid födseln och att den ökar under det första levnadsåret, vilket skulle kunna påverka clearance i denna patientgrupp.

En populationsfarmakokinetisk analys av 111 patienter med SEGA mellan 1,0 och 27,4 år (inklusive 18 patienter mellan 1 och 3 år med en kroppsyt, BSA, på 0,42 m² till 0,74 m²) visade att BSA-normaliserat clearance i allmänhet är högre hos yngre patienter.

Populationsfarmakokinetiska modeller visar att en startdos på 7 mg/m² är nödvändig för att uppnå C_{min} inom intervallet 5 till 15 ng/ml hos patienter yngre än 3 år. Därför rekommenderas en högre startdos om 7 mg/m² för patienter mellan 1 och 3 år med SEGA (se avsnitt 4.2).

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 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.

Bröstcancer/neuroendokrina tumörer/njurcellscancer

I en fertilitetsstudie på hanrått påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermiemotiliteten, 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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

I en fertilitetsstudie på hanrått påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermiemotiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket är inom det terapeutiska exponeringsintervallet och 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 ≥ 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.

Renalt angiomyolipom/SEGA

I toxicitetsstudier på juvenila råttor observerades systemisk toxicitet i form av minskad kroppsviktsökning, minskat födointag och förlängning av tiden till vissa utvecklingsmarkörer, med fullständig eller partiell återhämtning efter upphörd dosering. Med den råttspecifika linsgrumlingen (där unga djur föreföll vara känsligare) som eventuellt undantag, förefaller det inte finnas någon signifikant skillnad i känsligheten för biverkningar av everolimus mellan juvenila och vuxna djur. Toxicitetsstudier på juvenila apor visade inte någon relevant toxicitet.

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
Laktosmonohydrat
Laktos
Krospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

7,5 mg

Inga särskilda temperaturanvisningar.

2,5 mg/5 mg/10 mg

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC-Aluminiumblister innehållande 10, 30, 30x1, 50x1, 60 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

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 54681

5 mg: 54682

7,5 mg: 54683

10 mg: 54684

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-08-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-05-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-25