

 19. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Everolimus "Krka", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30707

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Everolimus "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Everolimus "Krka" 2,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg everolimus.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 73,94 mg lactose.

Everolimus "Krka" 5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg everolimus.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 147,88 mg lactose.

Everolimus "Krka" 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg everolimus.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 295,75 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

 2,5 mg tablet: hvide til svagt gullige, ovale og bikonvekse tabletter (cirka 10 × 5 mm), præget med E9VS på den ene side og 2.5 på den anden side.

 5 mg tablet: hvide til svagt gullige, ovale og bikonvekse tabletter (cirka 13 × 6 mm), præget med E9VS 5 på den ene side.

 10 mg tablet: hvide til svagt gullige, ovale og bikonvekse tabletter (cirka 16 × 8 mm), præget med E9VS 10 på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fremskreden hormonreceptorpositiv brystcancer

Everolimus "Krka" er indiceret til behandling af fremskreden hormonreceptorpositiv, HER2/neu-negativ brystcancer i kombination med exemestan hos postmenopausale kvinder uden symptomatisk, visceral sygdom efter recidiv eller progression efter en non-steroid aromatasehæmmer.

Neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas

Everolimus "Krka" er indiceret til behandling af inoperable eller metastaserende højt eller moderat differentierede neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas hos voksne med progressiv sygdom.

Neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne

Everolimus "Krka" er indiceret til behandling af inoperable eller metastaserende, veldifferentierede (grad 1 eller 2), ikke-funktionelle neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne hos voksne med progressiv sygdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Renalcellekarcinom

Everolimus "Krka" er indiceret til behandling af patienter med progressiv renalcellekarcinom, hvis sygdom er progredieret under eller efter behandling med vaskulær endotel vækstfaktor (VEGF) målrettet terapi.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Everolimus "Krka" bør initieres og superviseres af læger med erfaring inden for cancerterapi.

Dosering

Everolimus "Krka" er tilgængelig i 2,5 mg, 5 mg og 10 mg tabletter til forskellige doseringsmuligheder.

Den anbefalede dosis er 10 mg everolimus en gang dagligt. Behandlingen skal fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste ordinerede dosis som sædvanligt.

*Dosisjustering som følge af bivirkninger*

Ved svære og/eller uacceptable bivirkninger kan dosisreduktion og/eller midlertidig afbrydelse af behandlingen med Everolimus "Krka" være påkrævet. Dosisjustering er normalt ikke påkrævet ved bivirkninger af Grad 1. Hvis dosisreduktion er nødvendig, er den anbefalede dosis 5 mg daglig, og den må ikke være lavere end 5 mg daglig.

Tabel 1 opsummerer anbefalingerne for dosisjustering ved specifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

**Tabel 1. Anbefalinger for dosisjustering af Everolimus "Krka"**

| **Bivirkning** | **Sværhedsgrad1** | **Dosisjustering af Everolimus "Krka"** |
| --- | --- | --- |
| Non-infektiøs pneumonitis  | Grad 2 | Overvej pause i behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig. Seponer behandlingen, hvis der ikke registreres en bedring inden for 4 uger.  |
| Grad 3 | Afbryd behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med 5 mg daglig. Hvis der igen opstår toksicitet af Grad 3, skal seponering overvejes.  |
| Grad 4 | Seponer behandlingen.  |
| Stomatitis  | Grad 2  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen ved samme dosis. Hvis stomatitis recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.  |
| Grad 3  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig. |
| Grad 4  | Seponer behandlingen. |
| Anden non-hæmatologisk toksicitet (eksklusive metaboliske bivirkninger)  | Grad 2  | Hvis toksiciteten tolereres, er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis toksiciteten ikke tolereres, pauseres behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen ved samme dosis. Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.  |
| Grad 3  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med 5 mg daglig. Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 3, kan seponering overvejes.  |
| Grad 4  | Seponer behandlingen. |
| Metaboliske bivirkninger (f.eks. hyperglykæmi, dyslipidæmi)  | Grad 2  | Dosisjustering ikke nødvendig.  |
| Grad 3  | Midlertidig behandlingspause. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.  |
| Grad 4  | Seponer behandlingen.  |
| Trombocytopeni  | Grad 2(<75, ≥50x109/l)  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1 (≥75x109/l). Genoptag behandlingen ved samme dosis.  |
| Grad 3 & 4(<50x109/l)  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1 (≥75x109/l). Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.  |
| Neutropeni  | Grad 2 (≥1x109/l)  | Dosisjustering ikke nødvendig.  |
| Grad 3(<1, ≥0,5x109/l)  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤2 (≥1x109/l). Genoptag behandlingen ved samme dosis.  |
| Grad 4 (<0,5x109/l)  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤2 (≥1x109/l). Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.  |
| Febril neutropeni  | Grad 3  | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤2 (≥1,25x109/l) og ingen feber. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.  |
| Grad 4  | Seponer behandlingen.  |
| 1 Grad-inddelingen er baseret på *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0  |

*Specielle patientgrupper*

*Ældre patienter (≥65 år)*

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

* Let nedsat leverfunktion (Child‑Pugh A) – den anbefalede startdosis er 7,5 mg daglig.
* Moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh B) – den anbefalede startdosis er 5 mg daglig.
* Svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh C) – Everolimus "Krka" er kun anbefalet, hvis de ønskede fordele opvejer risiciene. I denne situation må den daglige dosis på 2,5 mg ikke overskrides.

Dosisjustering bør foretages, hvis patientens leverfunktion (Child‑Pugh) ændres under behandlingen (se også pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Everolimus "Krka"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Everolimus "Krka" skal administreres oralt en gang daglig på samme tidspunkt hver dag, konsekvent enten med eller uden mad (se pkt. 5.2). Everolimus "Krka" tabletter skal synkes hele med et glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof, andre rapamycinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Non‑infektiøs pneumonitis

Non‑infektiøs pneumonitis er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive everolimus. Non‑infektiøs pneumonitis (inklusive interstitiel lungesygdom) har været rapporteret hyppigt hos patienter, der tog Everolimus "Krka" (se pkt. 4.8). Nogle tilfælde var alvorlige, og der har i sjældne tilfælde været letal udgang. Diagnosen non‑infektiøs pneumonitis skal overvejes hos patienter med uspecifikke respiratoriske tegn og symptomer, såsom hypoksi, pleuraekssudat, hoste eller dyspnø, og hos hvem infektiøse, neoplastiske eller andre ikke‑medicinske årsager er blevet udelukket ved hjælp af passende undersøgelser. Opportunistiske infektioner som pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoni (PJP, PCP) bør udelukkes i differentialdiagnosticeringen af non‑infektiøs pneumonitis (se "Infektioner" nedenfor). Patienter skal rådes til straks at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer.

Patienter, der udvikler radiologiske forandringer, der tyder på non‑infektiøs pneumonitis, og som har få eller ingen symptomer, kan fortsætte behandlingen med Everolimus "Krka" uden dosisjustering. Hvis symptomerne er moderate (Grad 2) eller alvorlige (Grad 3), kan kortikosteroid være indiceret, indtil de kliniske symptomer forsvinder.

Hos patienter, hvor behandling med kortikosteroider af non‑infektiøs pneumonitis er nødvendig, kan profylaktisk behandling mod pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoni (PJP, PCP) overvejes.

Infektioner

Everolimus har immunsuppressive egenskaber og kan prædisponere patienter for infektioner forårsaget af bakterier, svampe, vira eller protozoer, inklusive infektioner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokaliserede og systemiske infektioner, inklusive pneumoni, andre bakterielle infektioner, invasive svampeinfektioner, såsom aspergillose, candidiasis eller pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoni (PJP, PCP) og virale infektioner inklusive reaktivering af hepatitis B‑virus, er beskrevet hos patienter, der tager everolimus. Nogle af disse infektioner har været alvorlige (har f.eks. ført til sepsis, respirations- eller leversvigt), og i nogle tilfælde letale.

Læger og patienter skal være opmærksomme på den øgede infektionsrisiko med Everolimus "Krka". Præ‑eksisterende infektioner skal behandles hensigtsmæssigt og være fuldstændigt elimineret, inden behandling med Everolimus "Krka" påbegyndes. Mens Everolimus "Krka" tages, skal man være på vagt over for symptomer og tegn på infektion; hvis der stilles en infektionsdiagnose, skal der omgående iværksættes hensigtsmæssig behandling, og afbrydelse eller ophør med Everolimus "Krka"‑behandlingen skal overvejes.

Hvis diagnosen invasiv systemisk svampeinfektion stilles, skal Everolimus "Krka"­behandlingen omgående og permanent seponeres, og patienten skal behandles med et passende antimykotisk lægemiddel.

Der er rapporteret tilfælde af pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoni (PJP, PCP) med fatal udgang hos patienter, der fik behandling med everolimus. PJP/PCP kan være associeret til samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunosupressive lægemidler. Profylaktisk behandling af PJP/PCP bør overvejes, når det er nødvendigt med samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunosupressive lægemidler.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved everolimus, der bl.a. viser sig ved anafylaktisk dyspnø, rødmen, brystsmerter eller angioødem (f.eks. hævede luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af angiotensin‑konverteringsenzym (ACE)‑hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE‑hæmmer (f.eks. ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftvejene eller tungen med eller uden respiratorisk svækkelse) (se pkt. 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, inklusive mundsår og oral mucositis, er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med everolimus (se pkt. 4.8). Stomatitis forekommer oftest inden for de første 8 ugers behandling. Et enkeltarms‑studie med postmenopausale brystkræftpatienter, der blev behandlet med everolimus plus exemestan, tyder på, at en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid, administreret som mundskyllevæske i de første 8 ugers behandling, kan nedsætte forekomsten og alvorligheden af stomatitis (se pkt. 5.1). Håndtering af stomatitis kan derfor inkludere profylaktisk og/eller terapeutisk brug af topikale behandlinger, såsom en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid som mundskyllevæske. Produkter, der indeholder alkohol, hydrogenperoxid, iod eller timianekstrakt skal dog undgås, da de kan forværre tilstanden. Det anbefales at behandle og monitorere for svampeinfektion, særligt hos patienter, der behandles med steroidbaserede lægemidler. Antimykotiske lægemidler må ikke anvendes, medmindre der er konstateret en svampeinfektion (se pkt. 4.5).

Nyresvigt

Der er observeret tilfælde af nyresvigt (inklusive akut nyresvigt), nogle med letalt udfald, hos patienter behandlet med everolimus (se pkt. 4.8). Nyrefunktion skal monitoreres, specielt hos patienter med risikofaktorer, der kan svække nyrefunktionen yderligere.

Laboratorietest og monitorering

*Nyrefunktion*

Forhøjet serumkreatinin, som regel let forhøjet, og proteinuri er rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere nyrefunktionen, inklusive måling af blodureanitrogen (BUN), urinprotein eller serumkreatinin, inden opstart af behandling med Everolimus "Krka" og med jævne mellemrum herefter.

*Blodglucose*

Hyperglykæmi er rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere faste‑serum‑glucose før opstart af behandling med Everolimus "Krka" og periodisk derefter. Hyppigere monitorering anbefales, når Everolimus "Krka" anvendes sammen med andre lægemidler, som kan inducere hyperglykæmi. Når det er muligt, skal optimal glykæmisk kontrol være opnået, før en patient sættes i behandling med Everolimus "Krka".

*Blodlipider*

Dyslipidæmi (inklusive hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi) er rapporteret. Monitorering af kolesterol og triglycerider i blodet før opstart af behandling med Everolimus "Krka" og periodisk herefter samt passende medicinsk behandling anbefales.

*Hæmatologiske parametre*

Fald i hæmoglobin, lymfocytter, neutrofiler og trombocytter er rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at foretage en komplet blodtælling før opstart af behandling med Everolimus "Krka" og med jævne mellemrum herefter.

Funktionelle karcinoide tumorer

I et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie med patienter med funktionelle karcinoide tumorer blev everolimus plus depotformulering af octreotid sammenlignet med placebo plus depotformulering af octreotid. Studiet nåede ikke sit primære effektendepunkt (progressionsfri overlevelse [PFS]), og interimanalysen af den totale overlevelse (*overall survival* - OS) favoriserede numerisk armen med placebo plus depot-octreotid. Som følge heraf er sikkerheden og virkningen af everolimus hos patienter med funktionelle karcinoide tumorer ikke klarlagt.

Prognostiske faktorer ved neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne

Hos patienter med ikke-funktionelle neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne og med gode prognostiske *baseline*-faktorer, fx primærtumor udgået fra ileum og normale kromogranin A-værdier eller uden knoglepåvirkning, bør der foretages en individuel *benefit/risk*-vurdering før opstart af behandling med everolimus. Der blev rapporteret begrænset evidens for en PFSfordel hos en undergruppe af patienter med primærtumor udgået fra ileum (se pkt. 5.1).

Interaktioner

Samtidig administration med hæmmere og induktorer af CYP3A4 og/eller *multidrug efflux pump* P-glykoprotein (PgP) skal undgås. Hvis samtidig administration af en ***moderat*** CYP3A4- og/eller PgP‑hæmmer eller -induktor ikke kan undgås, bør patientens kliniske tilstand overvåges tæt. Det kan overvejes at foretage dosisjusteringer af Everolimus "Krka" baseret på forventet AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med ***potente*** CYP3A4/PgP‑hæmmere resulterer i dramatisk øgede plasmakoncentrationer af everolimus (se pkt. 4.5). Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at tillade dosisanbefalinger i denne situation. Derfor frarådes samtidig behandling med Everolimus "Krka" og ***potente*** hæmmere.

Der skal udvises forsigtighed, når Everolimus "Krka" tages i kombination med oralt administrerede CYP3A4‑substrater med et snævert terapeutisk vindue på grund af risiko for lægemiddelinteraktioner. Hvis Everolimus "Krka" tages med orale CYP3A4‑substrater med et snævert terapeutisk vindue (f.eks. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, quinidin eller sekalealkaloider), skal patienten monitoreres for de bivirkninger, der er beskrevet i produktinformationen for det orale CYP3A4‑substrat (se pkt. 4.5).

 Nedsat leverfunktion

Eksponering af everolimus var øget i patienter med let (Child‑Pugh A), moderat (Child‑Pugh B) og svært (Child‑Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Everolimus "Krka" er kun anbefalet til behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh C), hvis de potentielle fordele opvejer risiciene (se pkt. 4.2 og 5.2).

På det nuværende tidspunkt er der ingen tilgængelige data vedrørende klinisk sikkerhed og virkning, som understøtter anbefaling af dosisjustering ved bivirkninger hos patienter med nedsat leverfunktion.

Vaccinationer

Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Everolimus "Krka" (se pkt. 4.5).

Sårhelingskomplikationer

Nedsat sårheling er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive everolimus. Der skal derfor udvises forsigtighed med brugen af Everolimus "Krka" i den perioperative periode.

Komplikationer ved strålebehandling

Der er blevet rapporteret alvorlige og svære reaktioner på strålebehandling (inklusive oesophagitis, pneumonitis og skader på huden pga. strålebehandling) herunder letale tilfælde, når everolimus blev anvendt under eller kort efter strålebehandling. Der bør derfor udvises forsigtighed med hensyn til forstærket stråletoksicitet hos patienter, der tager everolimus tidsmæssigt tæt på strålebehandling.

Der er desuden rapporteret *radiation recall syndrome (RRS)* hos patienter i behandling med everolimus, som tidligere havde modtaget strålebehandling. I tilfælde af RRS, bør det overvejes om behandling med everolimus skal afbrydes eller seponeres.

Advarsler vedrørende hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Everolimus er et substrat for CYP3A4 og er desuden substrat for og moderat hæmmer af PgP. Derfor kan absorption og efterfølgende udskillelse af everolimus påvirkes af lægemidler, der påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hæmmer af CYP3A4 og både en kompetitiv og non‑kompetitiv hæmmer af CYP2D6.

 Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte hæmmere og induktorer af CYP3A4 og PgP er anført i tabel 2 nedenfor.

CYP3A4- og PgP‑hæmmeres øgning af everolimus‑koncentrationer

Stoffer, der hæmmer CYP3A4 eller PgP, kan øge blodkoncentrationer af everolimus ved at nedsætte metabolismen eller effluksen af everolimus fra tarmcellerne.

CYP3A4- og PgP‑induktorers nedsættelse af everolimus‑koncentrationer

Stoffer, der inducerer CYP3A4 eller PgP, kan nedsætte blodkoncentrationer af everolimus ved at øge metabolismen eller effluks af everolimus ud af tarmcellerne.

**Tabel 2. Andre aktive stoffers effekt på everolimus**

| **Aktivt stof pr. interaktion** | **Interaktion – Ændring i everolimus AUC/Cmax** **Geometrisk gennemsnitsratio (observeret interval)**  | **Anbefalinger vedrørende administration samtidig med andre lægemidler**  |
| --- | --- | --- |
|  |
| ***Potente* CYP3A4/PgP‑hæmmere**  |
| **Ketoconazol**  | AUC ↑15,3 gange (interval 11,2-22,5) Cmax ↑4,1 gange (interval 2,6-7,0)  | Samtidig behandling med Everolimus "Krka" og potente hæmmere frarådes. |
| **Itraconazol,****posaconazol,****voriconazol** | Ikke undersøgt. Der forventes en stor stigning i koncentrationen af everolimus.  |
| **Telithromycin,****clarithromycin** |
| **Nefazodon** |
| **Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir** |
|  |
| ***Moderate* CYP3A4/PgP‑hæmmere**  |
| **Erythromycin** | AUC ↑4,4 gange (interval 2,0-12,6) Cmax ↑2,0 gange (interval 0,9-3,5)  | Der bør udvises forsigtighed, når samtidig administration af moderate CYP3A4‑hæmmere eller PgP hæmmere ikke kan undgås. Hvis patienter har brug for samtidig administration af en moderat hæmmer af CYP3A4 eller PgP, kan det overvejes at reducere dosis til 5 mg eller 2,5 mg daglig. Der foreligger dog ingen kliniske data, der understøtter denne dosisjustering. Pga. variabiliteten mellem personer er den anbefalede dosis ikke optimal for alle individer, og det anbefales derfor, at bivirkninger monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis den moderate hæmmer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 2‑3 dage (gennemsnitlig eliminationstid for de hyppigst anvendte moderate hæmmere) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Everolimus "Krka"‑dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen. |
| **Imatinib** | AUC ↑ 3,7 gange Cmax ↑ 2,2 gange  |
| **Verapamil** | AUC ↑3,5 gange (interval 2,2-6,3) Cmax ↑2,3 gange (interval 1,3-3,8)  |
| **Ciclosporin oral** | AUC ↑2,7 gange (interval 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 gange (interval 1,3-2,6)  |
| **Cannabidiol (Pgp-hæmmer)** | AUC ↑ 2,5 gangeCmax ↑ 2,5 gange |
| **Fluconazol** | Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.  |
| **Diltiazem** |
| **Dronedaron** | Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.  |
| **Amprenavir,****fosamprenavir** | Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.  |
| **Grapefrugtjuice eller andre fødevarer, der påvirker CYP3A4/PgP**  | Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet (effekten varierer meget). | Kombination bør undgås. |
|  |
| ***Potente og moderate* CYP3A4‑induktorer**  |
| **Rifampicin** | AUC ↓63 % (interval 0‑80 %) Cmax ↓58 % (interval 10‑70 %)  | Samtidig administration med potente CYP3A4‑induktorer skal undgås. Hvis en patient har brug for samtidig administration af potente CYP3A4‑hæmmere, bør det overvejes at øge Everolimus "Krka"‑dosis fra 10 mg/dag til 20 mg/dag med stigninger på 5 mg eller mindre på dag 4 og 8 og derefter opstart af behandling med induktor. Dosis af Everolimus "Krka" er tilpasset AUC til det interval, der er observeret uden induktorer. Der foreligger dog ikke kliniske data med denne dosisjustering. Hvis behandlingen med induktor seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 3‑5 dage (passende tid til ophør af signifikant udtalt enzyminduktion) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Everolimus "Krka"‑dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen. |
| **Dexamethason** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. |
| **Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. |
| **Efavirenz, nevirapin** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. |
| **Perikon (*Hypericum Perforatum*)** | Ikke undersøgt. Stort fald i eksponering forventes. | Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes under behandling med everolimus. |

 Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive påvirket af everolimus

 Baseret på *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at PgP, CYP3A4 og CYP2D6 hæmmes ved de systemiske koncentrationer, der opnås efter daglig oral dosis af 10 mg. Hæmning af CYP3A4 og PgP i tarmen kan dog ikke udelukkes. Et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner viste, at samtidig administration af en oral dosis midazolam, et sensitivt CYP3A‑testsubstrat, og everolimus resulterede i en stigning på 25 % i Cmax og på 30 % i AUC(0-inf) for midazolam. Effekten skyldes formentlig, at everolimus hæmmer intestinal CYP3A4. Everolimus kan derfor påvirke biotilgængeligheden af samtidigt administrerede orale CYP3A4‑substrater. Der forventes dog ikke en klinisk relevant effekt på eksponeringen af systemisk administrerede CYP3A4‑substrater (se pkt. 4.4).

 Samtidig administration af everolimus og depot‑octreotid øgede Cmin for octreotid med en geometrisk middelratio (everolimus/placebo) på 1,47. Det kunne ikke påvises, om dette havde en klinisk signifikant effekt på virkningsresponset for everolimus hos patienter med progressive neuroendokrine tumorer.

Samtidig administration af everolimus og exemestan øgede Cmin og C2h for exemestan med henholdsvis 45% og 64%. De tilsvarende estradiolniveauer ved steady-state (4 uger) adskilte sig dog ikke i de to behandlingsarme. Hos patienter med fremskreden hormonreceptorpositiv brystcancer, der fik denne kombination, sås der ingen stigning i bivirkninger relateret til exemestan. Det er usandsynligt, at stigningen i exemestan-niveau påvirker virkning eller sikkerhed.

Samtidig brug af angiotensin‑konverteringsenzym (ACE)‑hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE‑hæmmer (f.eks. ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Immunresponset på vaccination kan påvirkes, og derfor kan vaccination være mindre effektiv under behandling med Everolimus "Krka". Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Everolimus "Krka" (se pkt. 4.4). Eksempler på levende vaccine er: intranasal influenza, mæslinger, fåresyge, røde hunde, oral polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gul feber, varicella og TY21a‑tyfusvacciner.

Strålebehandling

Der er rappoteret forstærket stråletoksicitet hos patienter, der får everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende yderst sikker kontraception (f.eks. orale, injicerede eller implanterede ikke‑østrogenholdige hormonale præventionsmetoder, progesteron‑baserede kontraceptiva, hysterektomi, aflukning af æggeledere, fuldstændig afholdenhed, barriereprævention, intrauterin prævention [IUD] og/eller kvindelig/mandlig sterilisation) under behandlingen med everolimus og i op til 8 uger efter endt behandling. Mandlige patienter bør ikke forhindres i at prøve at få børn.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af everolimus til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder embryotoksicitet og føtotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Everolimus bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception.

Amning

Det vides ikke, om everolimus udskilles i human mælk. Hos rotter passerer everolimus og/eller dets metabolitter imidlertid let over i mælken (se pkt. 5.3). Derfor må kvinder, der tager everolimus, ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter sidste dosis.

Fertilitet

Everolimus’ potentiale for at forårsage infertilitet hos mænd og kvinder er ukendt. Der er dog observeret amenoré (sekundær amenoré og andre uregelmæssigheder i menstruationen) og associeret ubalance i luteiniserende hormon (LH)/follikelstimulerende hormon (FSH) hos kvinder. Baseret på prækliniske fund kan fertiliteten hos hanner og hunner kompromitteres af behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Everolimus "Krka" påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Patienter bør rådes til at være forsigtige ved kørsel eller betjening af maskiner, hvis de oplever træthed under behandlingen med Everolimus "Krka".

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over bivirkningsprofilen

 Sikkerhedsprofilen er baseret på de samlede data fra 2.879 patienter, der blev behandlet med everolimus i elleve kliniske studier bestående af fem randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III‑studier og seks *open-label* fase I og fase II‑studier, som var relaterede til de godkendte indikationer.

 De hyppigste bivirkninger (incidens ≥1/10) fra de samlede sikkerhedsdata var (efter faldende incidens): stomatitis, udslæt, træthed, diarré, infektioner, kvalme, nedsat appetit, anæmi, smagsforstyrrelser, pneumonitis, perifert ødem, hyperglykæmi, asteni, pruritus, vægttab, hyperkolesterolæmi, næseblod, hoste og hovedpine.

 De hyppigste bivirkninger af Grad 3‑4 (incidens ≥1/100 til <1/10) var stomatitis, anæmi, hyperglykæmi, infektioner, træthed, diarré, pneumonitis, asteni, trombocytopeni, neutropeni, dyspnø, proteinuri, lymfopeni, hæmoragi, hypofosfatæmi, udslæt, hypertension, pneumoni, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) og diabetes mellitus. Graderne følger CTCAE Version 3.0 og 4.03.

 Tabel over bivirkninger

 Tabel 3 viser frekvens‑kategorien for bivirkninger, der blev rapporteret i den poolede analyse af de samlede sikkerhedsdata. Bivirkningerne står anført efter systemorganklasse og hyppighedskategori i henhold til MedDRA. Hyppighedskategorierne defineres ved brug af følgende konvention: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 3. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier**

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig | Infektionera, \* |
| **Blod og lymfesystem** |
| Meget almindelig | Anæmi |
| Almindelig | Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni |
| Ikke almindelig | Pancytopeni |
| Sjælden | *Pure red cell aplasia*  |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig | Nedsat appetit, hyperglykæmi, hyperkolesterolæmi |
| Almindelig | Hypertriglyceridæmi, hypofosfatæmi, diabetes mellitus, hyperlipidæmi, hypokaliæmi, dehydrering, hypokalcæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig | Søvnløshed |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Smagsforstyrrelser, hovedpine  |
| Ikke almindelig | Ageusi |
| **Øjne** |
| Almindelig | Øjenlågsødem |
| Ikke almindelig | Konjunktivitis |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Kongestivt hjertesvigt |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig | Hæmoragib, hypertension, lymfødemg |
| Ikke almindelig | *Flushing*, dyb venøs trombose |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig | Pneumonitisc, næseblod, hoste |
| Almindelig | Dyspnø |
| Ikke almindelig | Hæmoptyse, lungeemboli |
| Sjælden | *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Stomatitisd, diarré, kvalme |
| Almindelig | Opkastning, mundtørhed, abdominalsmerter, slimhindeinflammation, smerter i munden, dyspepsi, dysfagi |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Meget almindelig | Udslæt, kløe |
| Almindelig | Tør hud, neglelidelse, let hårtab, akne, erytem, onychoclasis, palmoplantar erytrodysæstesi‑syndrom, eksfoliation, hudlæsioner |
| Sjælden | Angioødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | Artralgi |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig | Proteinuri\*, blod-kreatinin forhøjet, nyresvigt\* |
| Ikke almindelig  | Øget vandladning i dagtimerne, akut nyresvigt\* |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Almindelig | Uregelmæssig menstruatione |
| Ikke almindelig | Amenorée |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig | Træthed, asteni, perifert ødem |
| Almindelig | Pyreksi |
| Ikke almindelig | Non‑kardielle brystsmerter, dårlig sårheling |
| **Undersøgelser** |
| Meget almindelig | Vægttab |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Ikke kendtf | *Radiation recall syndrome*, forstærket stråletoksicitet |
| \* Se også undersektion "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"a Inklusive alle tilfælde inden for systemorganklassen "infektioner og parasitære sygdomme" inklusive (almindelig) pneumoni, urinvejsinfektion; (ikke almindelig) bronkitis, herpes zoster, sepsis, abscesser og isolerede tilfælde af opportunistiske infektioner [f.eks. aspergillose, candidiasis, pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoni (PJP, PCP) og hepatitis B (se også pkt. 4.4)] og (sjælden) viral myokarditisb Inkluderer forskellige tilfælde af blødninger fra forskellige steder, som ikke er anført individueltc Inklusive (meget almindelig) pneumonitis, (almindelig) interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration og (sjælden) pulmonal alveolær blødning, pulmonal toksicitet og alveolitisd Inklusive (meget almindelig) stomatitis, (almindelig) aftøs stomatitis, mund- og tungeulceration og (ikke almindelig) glossodyni, glossitise Hyppighed baseret på antal kvinder fra 10 til 55 år i de poolede dataf Bivirkning, der blev identificeret efter markedsføringg Bivirkning blev fastslået på baggrund af rapporter, der blev publiceret efter markedsføring. Hyppighed blev fastslået på baggrund af de samlede sikkerhedsdata fra onkologistudier. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske studier og post‑marketing spontane rapporter er everolimus blevet forbundet med alvorlige tilfælde af hepatitis B‑reaktivering, inklusive letale tilfælde. Reaktivering af infektion er en forventet hændelse i perioder med immunsuppression.

I kliniske studier og post‑marketing spontane rapporter er everolimus blevet forbundet med tilfælde af nyresvigt (inklusive letale tilfælde) og proteinuria. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier og spontane rapporter post‑marketing er everolimus blevet forbundet med tilfælde af amenoré (sekundær amenoré og andre uregelmæssigheder i menstruationen).

I kliniske studier og spontane rapporter post‑marketing er everolimus blevet forbundet med tilfælde af pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoni (PJP, PCP), hvoraf nogle var med letal udgang (se punkt 4.4).

I kliniske studier og spontane rapporter post‑marketing er angioødem blevet rapporteret med og uden samtidig behandling med ACE‑hæmmere (se punkt 4.4).

Ældre

I de samlede sikkerhedsdata var 37 % af patienterne, som blev behandlet med everolimus, ≥65 år. Antallet af patienter med en bivirkning, som førte til seponering af lægemidlet, var højere for patienter ≥65 år (20 % *vs.* 13 %). De bivirkninger, som hyppigst medførte seponering, var pneumonitis (inklusive interstitiel lungesygdom), stomatitis, træthed og dyspnø.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker er meget begrænset. Enkeltdoser på op til 70 mg er blevet givet med acceptabel akut tolerabilitet. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering.

**4.10 Udlevering**

 BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere.

 ATC‑kode: L 01 EG 02.

 Virkningsmekanisme

 Everolimus er en selektiv hæmmer af mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR er en vigtig serin‑threonin‑kinase, hvis aktivitet er kendt for at være opreguleret i et antal humane cancersygdomme. Everolimus binder til det intracellulære protein FKBP‑12 og danner et kompleks, der hæmmer aktiviteten af mTOR kompleks‑1 (mTORC1). Hæmning af mTORC1‑signaleringen griber ind i translation og syntese af proteiner ved at reducere aktiviteten af S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og *eukaryotic elongation factor 4E‑binding protein* (4EBP‑1), der regulerer proteiner involveret i cellecyklus, angiogenese og glykolyse. S6K1 menes at fosforylere aktiveringsfunktion domæne 1 på østrogenreceptoren, som er ansvarlig for den liganduafhængige receptoraktivering. Everolimus nedsætter niveauer af VEGF (*vascular endothelial growth factor*), som potentierer tumorangiogene processer. Everolimus er en potent hæmmer af vækst og proliferation af tumorceller, endotelceller, fibroblaster og vaskulære glatte muskelceller og har vist at reducere glykolysen i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Fremskreden hormonreceptorpositiv brystcancer*

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-studie af everolimus + exemestan *versus* placebo + exemestan, blev udført hos postmenopausale kvinder med fremskreden østrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ brystcancer efter recidiv eller progression efter tidligere behandling med letrozol eller anastrozol. Randomiseringen var stratificeret efter dokumenteret sensitivitet for tidligere hormonbehandling og efter tilstedeværelse af viscerale metastaser. Sensitivitet for tidligere hormonbehandling var defineret som enten (1) dokumenteret klinisk fordel (fuldstændig respons [CR], delvis respons [PR], stabil sygdom ≥24 uger) fra mindst en tidligere hormonbehandling i fremskredet stadie eller (2) mindst 24 måneders adjuverende hormonbehandling inden recidiv.

Det primære endepunkt for studiet var progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ved RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) baseret på investigators vurdering (lokal radiologi). Understøttende PFS-analyser var baseret på en uafhængig, central radiologisk vurdering.

De sekundære endepunkter omfattede total overlevelse (OS), objektiv responsrate, rate for klinisk fordel, sikkerhed, ændring i livskvalitet (QoL) og tid til forværring af ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*).

I alt 724 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til kombinationen everolimus (10 mg dagligt) + exemestan (25 mg dagligt) (n=485) eller til placebo + exemestan (25 mg dagligt) (n=239). På tidspunktet for den endelige OS-analyse var den mediane behandlingsvarighed med everolimus 24,0 uger (interval 1,0-199,1 uger). Den mediane behandlingsvarighed med exemestan var længere i everolimus + exemestan-gruppen: 29,5 uger (1,0-199,1) sammenlignet med 14,1 uger (1,0-156,0) i placebo + exemestan-gruppen.

Effektresultaterne for det primære endepunkt blev indhentet fra den endelige PFS-analyse (se tabel 4 og figur 1). Patienter i placebo + exemestan-armen overgik ikke til everolimus på progressiontidspunktet.

**Tabel 4 BOLERO-2 – Resultater af virkning**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analyse** | **Everolimusa****n=485** | **Placeboa****n=239** | **Risiko-ratio** | **p-værdi** |
| **Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% CI)** |
| Investigators radiologiske vurdering | 7,8 (6,9-8,5) | 3,2(2,8-4,1) | 0,45(0,38-0,54) | <0,0001 |
| Uafhængig radiologiskvurdering | 11,0(9,7-15,0) | 4,1(2,9-5,6) | 0,38(0,31-0,48) | <0,0001 |
| **Median total overlevelse (måneder) (95% CI)** |
| Median total overlevelse | 31,0(28,0-34,6) | 26,6(22,6-33,1) | 0,89(0,73-1,10) | 0,1426 |
| **Bedste totale respons (%) (95% CI)** |
| Objektiv responsrateb | 12,6%(9,8-15,9) | 1,7%(0,5-4,2) | n/ad | <0,0001e |
| Rate for klinisk fordelc | 51,3%(46,8-55,9) | 26,4%(20,9-32,4) | n/ad | <0,0001e |
| 1. Plus exemestan
2. Objektiv responsrate = andel af patienter med fuldstændig eller delvis respons
3. Rate for klinisk fordel = andel af patienter med fuldstændig eller delvis respons eller stabil sygdom ≥24 uger
4. Ikke relevant
5. P-værdien er indhentet fra den præcise Cochran-Mantel-Haenszel-test ved hjælp af en stratificeret version af Cochran-Armitage-permutationstesten.
 |

**Figur 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk vurdering af investigator)**



Den estimerede behandlingsvirkning på PFS blev understøttet af en planlagt undergruppeanalyse af

PFS efter investigators vurdering. For alle analyserede undergrupper (alder, sensitivitet for tidligere hormonbehandling, antallet af involverede organer, status for læsioner i knogler alene ved baseline og tilstedeværelse af visceral metastase samt på tværs af store demografiske og prognostiske undergrupper) sås en positiv behandlingsvirkning med everolimus + exemestan med en estimeret risiko-ratio (HR) *versus* placebo + exemestan på mellem 0,25 og 0,60.

Der blev ikke observeret en forskel i tiden til ≥5% forværring i de globale og funktionelle domæneresultater af QLQ-C30 i de to behandlingsarme.

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), et tre-armet, randomiseret, *open-label*, fase II-studie med everolimus i kombination med exemestan *versu*s everolimus alene versus capecitabin til behandling af postmenopausale kvinder med østrogenreceptor-positiv, HER2/neu-negativ, lokalt fremskreden, recidiverende eller metastatisk brystcancer efter recidiv eller progression på tidligere behandling med letrozol eller anastrozol.

Det primære formål med studiet var at estimere HR for PFS for everolimus + exemestan *versus* everolimus alene.

Det vigtigste sekundære formål var at estimere HR for PFS for everolimus + exemestan *versus* capecitabin.

Øvrige sekundære formål inkluderede evalueringen af OS, objektiv responsrate, rate for klinisk fordel, sikkerhed, tid til forværring af ECOG *performance*, tid til forværring af QoL og tilfredshed med behandlingen (TSQM). Der var ingen formel statistisk sammenligning planlagt.

I alt blev 309 patienter randomiseret i en 1:1:1 ratio til kombinationen af everolimus (10 mg dagligt) + exemestan (25 mg dagligt) (n=104), everolimus alene (10 mg dagligt) (n=103) eller capecitabin (1250 mg/m2-dosis to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, 3 ugers cyklus) (n=102). Ved tidspunktet for data *cut-off*, var median-varigheden af behandling 27,5 uger (interval 2,0-165,7) i everolimus + exemestan-armen, 20 uger (1,3-145,0) i everolimus-armen og 26,7 uger (1,4-177,1) i capecitabin-armen.

Resultatet af den endelige PFS-analyse med 154 hændelser, observeret baseret på lokal

investigator-vurdering, viste en estimeret HR på 0,74 (90 % CI: 0,57; 0,97) til fordel for everolimus + exemestan-armen i forhold til everolimus-armen. Median PFS var henholdsvis 8,4 måneder (90 % CI: 6,6; 9,7) og 6,8 måneder (90 % CI: 5,5; 7,2).

**Figur 2 BOLERO-6 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk**

**investigator-vurdering)**



Den estimerede HR var 1,26 (90 % CI: 0,96; 1,66) for det vigtigste sekundære endepunkt PFS og var til fordel for capecitabin frem for everolimus + exemestan-kombinationsarmen, baseret på i alt 148 observerede PFS-hændelser.

Resultaterne for det sekundære endepunkt OS var ikke konsistente med det primære endepunkt PFS, da der blev observeret en trend, der favoriserer everolimus alene-armen. Den estimerede HR var 1,27 (90 % CI: 0,95; 1,70) for sammenligningen af OS i everolimus alene-armen i forhold til everolimus + exemestan-armen. Den estimerede HR for sammenligningen af OS i everolimus + exemestan kombinations-armen i forhold til capecitabin-armen var 1,33 (90 % CI: 0,99; 1,79).

*Progressive neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas (pNET)*

RADIANT‑3 (studie CRAD001C2324), et fase III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie af everolimus plus bedste understøttende behandling (BSC) *versus* placebo samt BSC hos patienter med fremskreden pNET, viste en statistisk signifikant klinisk fordel ved behandling med everolimus i forhold til placebo, med en 2,4 gange forlængelse af den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) (11,04 måneder *versus* 4,6 måneder) (HR 0,35; 95 % CI: 0,27; 0,45; p<0,0001) (se tabel 5 og figur 3).

RADIANT‑3 involverede patienter med højt og moderat differentieret progressiv pNET, hvis sygdom havde progredieret inden for de seneste 12 måneder. Behandling med somatostatin‑analoger var tilladt som en del af BSC.

Det primære endepunkt for studiet var PFS evalueret ved RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Efter dokumenteret radiologisk progression kunne patienterne blive ublindede af investigator. De patienter, som var randomiseret til at få placebo, kunne derefter få open‑label everolimus.

Sekundære endepunkter inkluderede sikkerhed, objektiv responsrate, responsvarighed og total overlevelse (OS).

I alt blev 410 patienter randomiseret 1:1 til at få enten everolimus 10 mg/dag (n=207) eller placebo (n=203). Der blev taget højde for demografien (median alder 58 år, 55 % mænd, 78,5 % kaukasier). I begge arme fik 58 % af patienterne systemisk behandling op til studiet. Den mediane varighed af blindet studiebehandling var 37,8 uger (interval 1,1‑129,9 uger) for patienter, der fik everolimus, og 16,1 uger (interval 0,4‑147,0 uger) for dem, der fik placebo.

Efter sygdomsprogression eller efter afblinding af studiet krydsede 172 af de 203 patienter (84,7 %), der initialt var randomiseret til placebo, over til open‑label everolimus. Den mediane varighed af åben behandling var 47,7 uger blandt alle patienter; 67,1 uger for de 53 patienter, der blev randomiseret til everolimus, og som skiftede til open‑label everolimus, og 44,1 uger hos de 172 patienter, der blev randomiseret til placebo, og som skiftede til open‑label everolimus.

**Tabel 5. RADIANT‑3 – effektresultater**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population**  | **Everolimus****n=207** | **Placebo****n=203** | **Risiko‑ratio (95 % CI)** | **p‑værdi** |
| **Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI)**  |
| Investigators radiologiske vurdering | 11,04(8,41; 13,86) | 4,60(3,06; 5,39) | 0,35(0,27; 0,45) | <0,0001 |
| Uafhængig radiologisk vurdering | 13,67(11,17; 18,79) | 5,68(5,39; 8,31) | 0,38(0,28; 0,51) | <0,0001 |
| **Median total overlevelse (måneder) (95 % CI)** |
| Median total overlevelse | 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‑kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk vurdering af investigator)**

*Progressive neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne*

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), et randomiseret, dobbeltblindt, fase III-multicenterstudie af everolimus plus bedste understøttende behandling (BSC) *versus* placebo plus BSC blev udført hos patienter med fremskredne, veldifferentierede (grad 1 eller 2) ikke-funktionelle neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne uden tidligere eller nuværende aktive symptomer relateret til karcinoidt syndrom.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), evauleret ved *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), baseret på en uafhængig radiologisk vurdering. Understøttende PFS-analyser var baseret på den lokale investigators vurdering. De sekundære endepunkter omfattede total overlevelse (OS), total responsrate, sygdomskontrolrate, sikkerhed, ændring i livskvalitet (FACTG) og tid til forværring af *World Health Organisation performance-status* (WHO PS).

I alt blev 302 patienter randomiseret 2:1 til enten everolimus (10 mg dagligt) (n=205) eller placebo (n=97). Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika var generelt velbalancerede (medianalder 63 år [interval 22 til 86], 76 % kaukasier, behandling med somatostatinanaloger (SSA) i anamnesen). Den mediane varighed af blindet forsøgsbehandling var 40,4 uger for patienter, der fik everolimus, og 19,6 uger for dem, der fik placebo. Efter primær PFS-analyse overgik 6 patienter fra placeboarmen til *open-label* everolimus.

Effektresultaterne for det primære endepunkt PFS (uafhængig radiologisk vurdering) var baseret på den endelige PFS-analyse (se tabel 6 og figur 4). Effektresultaterne for PFS (investigators radiologiske vurdering) var baseret på den endelige OS-analyse (se tabel 6).

**Tabel 6 RADIANT-4 – Resultater for progressionsfri overlevelse**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **Everolimus****n=205** | **Placebo****n=97** | **Risikorate****(95% CI)** | **p-værdia** |
| **Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI)** |
| Uafhængig radiologisk vurdering | 11,01(9,2; 13,3) | 3,91(3,6; 7,4) | 0,48(0,35; 0,67) | <0,001 |
| Investigators radiologiske vurdering | 14,39(11,24; 17,97) | 5,45(3,71; 7,39) | 0,40(0,29; 0,55) | <0,001 |
| a En-sidet p-værdi fra en stratificeret log-rank-test. |

**Figur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (uafhængig radiologisk vurdering)**



I understøttende analyser er der observeret positiv behandlingseffekt i alle undergrupper med undtagelse af undergruppen af patienter med primærtumor udgået fra ileum (ileum: HR=1,22 [95 % CI: 0,56-2,65]; ikke-ileum: HR=0,34 [95 % CI: 0,22-0,54]; lunge: HR=0,43 [95 % CI: 0,24-0,79]) (se figur 5).

**Figur 5 RADIANT-4 – Resultater for progressionsfri overlevelse i præ-specificerede undergrupper (uafhængig radiologisk vurdering)**



\*Ikke-ileum: mave, kolon, rektum, appendix, coecum, duodenum, jejunum, karcinom af ukendt oprindelsessted og anden gastrointestinal oprindelse

ULN: Øvre normalværdi

CgA: Kromogranin A

NSE: Neuronspecifik enolase

Risikorate (95 % CI) fra stratificeret Cox-model

Den endelige analyse af total overlevelse (OS) viste ingen statistisk signifikant forskel mellem de patienter, der fik everolimus eller placebo i løbet af den blindede behandlingsperiode i studiet (HR=0,90 [95% CI: 0,66-1,22]).

Der blev ikke observeret en forskel i tiden til endelig forværring af WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61]) og tiden til endelig forværring af livskvalitet (FACT-G totalværdi HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]) mellem de to arme.

Progressiv renalcellekarcinom

RECORD-1 (studie CRAD001C2240), et fase III-, internationalt, randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie med sammenligning af everolimus 10 mg/dag og placebo, begge sammen med bedste understøttende behandling, blev udført med patienter med metastatisk renalcellekarcinom, hvis sygdom var progredieret under eller efter behandling (sunitinib, sorafenib eller både sunitinib og sorafenib) med VEGFR-TKI (*vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*). Tidligere behandling med bevacizumab og interferon-α var også tilladt. Patienterne blev stratificeret ifølge *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)-prognosescorings-systemet (grupperne favorabel vs. middel vs. dårlig risiko) og tidligere cancerterapi (1 vs. 2 tidligere VEGFR-TKI’er).

Progressionsfri overlevelse (PFS), dokumenteret ved brug af RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) og vurderet via en blindet, uafhængig central gennemgang, var det primære endepunkt. De sekundære endepunkter omfattede sikkerhed, objektiv tumorresponsrate, overlevelse, sygdomsrelaterede symptomer og livskvalitet. Efter dokumenteret radiologisk progression kunne patienterne afblindes af investigator: de, der var randomiseret til placebo, kunne derefter modtage open-label everolimus 10 mg/dag. Den uafhængige datamonitoreringskomite (*The Independent Data Monitoring Committee*) anbefalede afbrydelse af dette studie på tidspunktet for den anden

interimanalyse, da det primære endepunkt var opfyldt.

I alt blev 416 patienter randomiseret 2:1 til at modtage everolimus (n=277) eller placebo (n=139). Demografien var velafbalanceret (poolet median-alder [61 år; fra 27 til 85], 78% mænd, 88% kaukasiere, antal tidligere VEGFR-TKI-behandlinger [1-74%, 2-26%]). Den mediane varighed af blindet forsøgsbehandling var 141 dage (interval 19-451 dage) for patienter, der fik everolimus, og 60 dage (interval 21-295 dage) for dem, der fik placebo.

Everolimus var bedre end placebo, for så vidt angik det primære endepunkt for progressionsfri overlevelse, med en statistisk signifikant reduktion på 67% af risikoen for progression eller dødsfald (se tabel 7 og figur 6).

**Tabel 7 RECORD-1 – Resultater for progressionsfri overlevelse**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **n** | **Everolimus****n=277** | **Placebo****n=139** | **Hazard ratio****(95% CI)** | **p-værdi** |
|  |  | **Median progressionsfri****overlevelse (måneder) (95% CI)** |  |  |
| **Primær analyse** |
| Alle (blindet uafhængig central gennemgang) | 416 | 4,9(4,0-5,5) | 1,9(1,8-1,9) | 0,33(0,25-0,43) | <0,0001a |
| **Understøttende/sensitivitetsanalyser** |
| Alle (lokal gennemgang ved investigator) | 416 | 5,5(4,6-5,8) | 1,9(1,8-2,2) | 0,32(0,25-0,41) | <0,0001a |
| *MSKCC-prognosescoring (blindet uafhængig central undersøgelse)* |
| Favorabel risiko | 120 | 5,8(4,0-7,4) | 1,9(1,9-2,8) | 0,31(0,19-0,50) | <0,0001 |
| Middel risiko | 235 | 4,5(3,8-5,5) | 1,8(1,8-1,9) | 0,32(0,22-0,44) | <0,0001 |
| Dårlig risiko | 61 | 3,6(1,9-4,6) | 1,8(1,8-3,6) | 0,44(0,22-0,85) | 0,007 |
| a Stratificeret log-rank-test |

**Figur 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (uafhængig central vurdering)**



PFS-raten ved seks måneder var 36% for everolimus-behandling sammenlignet med 9% for placebo.

Bekræftet objektiv tumorrespons blev observeret hos 5 af de patienter (2%), der fik everolimus, mens der ikke sås nogen respons hos de patienter, der fik placebo. Derfor afspejler fordelen med hensyn til progressionsfri overlevelse primært populationen med sygdomsstabilisering (svarende til 67% af everolimus-behandlingsgruppen).

Der sås ingen statistisk signifikant behandlingsrelateret forskel i overlevelse (hazard ratio 0,87; konfidensinterval: 0,65-1,17; p=0,177). Overgang til *open-label* everolimus-behandling efter sygdomsprogression for patienter, der var allokeret til placebo, slørede muligheden for at detektere behandlingsrelateret forskel i total overlevelse.

Andre studier

Stomatitis er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8). I et post‑marketing, enkeltarms‑studie hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft (N=92) blev der administreret topikal behandling med en alkoholfri oral opløsning med dexamethason 0,5 mg/5 ml som mundskyllevæske (4 gange daglig i de første 8 ugers behandling) til patienter ved opstart af behandling med everolimus (10 mg/daglig) plus exemestan (25 mg/daglig) for at reducere forekomsten og alvorligheden af stomatitis. Forekomsten af stomatitis af grad ≥2 efter 8 uger var 2,4 % (n=2/85 evaluérbare patienter), hvilket var lavere end tidligere rapporteret. Forekomsten af stomatitis af grad 1 var 18,8 % (n=16/85) og der blev ikke rapporteret tilfælde af stomatitis af grad 3 eller 4. Den samlede sikkerhedsprofil i dette studie var i overensstemmelse med den etablerede sikkerhedsprofil for everolimus til behandling af onkologiske sygdomme og tuberøst sklerosekompleks (TSC) med undtagelse af en let forhøjet forekomst af oral candidiasis, der blev rapporteret hos 2,2 % (2/92) af patienterne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende everolimus i alle undergrupper af den pædiatriske population med neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas, neuroendokrine tumorer i thorax og ved renalcellekarcinom (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

 Hos patienter med progressive massive tumorer blev maksimum‑koncentrationer (Cmax) af everolimus nået ved en mediantid på 1 time efter daglig administration af 5 og 10 mg everolimus fastende eller sammen med et let fedtfrit mellemmåltid. Cmax er dosisproportional mellem 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hæmmer af PgP.

 *Effekt af fødeindtag*

 Hos raske forsøgspersoner nedsatte måltider med højt fedtindhold eksponeringen for everolimus 10 mg (målt ved AUC) med 22 % og peak‑plasmakoncentrationen Cmax med 54 %. Måltider med let fedtindhold nedsatte AUC med 32 % og Cmax med 42 %. Mad havde imidlertid ingen synlig effekt på koncentrations-/tidsprofilen efter absorptionsfasen.

Fordeling

 Blod‑plasma‑ratio af everolimus, som er koncentrationsafhængig i området 5 til 5.000 ng/ml, er 17 % til 73 %. Ca. 20 % af everolimus‑koncentrationen i fuldblod er begrænset til plasma hos cancerpatienter, der får everolimus 10 mg/dag. Plasmaproteinbindingen er ca. 74 % hos både raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med progressive massive tumorer var Vd 191 l for det synlige centrale kompartment og 517 l for det synlige perifere kompartment.

 Biotransformation

 Everolimus er et substrat for CYP3A4 og PgP. Efter oral administration er everolimus den væsentligste cirkulerende bestanddel i humant blod. Der er fundet seks hovedmetabolitter af everolimus i humant blod, herunder tre monohydroxylerede metabolitter, to hydrolytiske produkter med åbnet ring og et fosfatidylcholin‑konjugat af everolimus. Disse metabolitter blev også identificeret hos dyrearter, der blev anvendt i toksicitetsstudie, og udviste en ca. 100 gange lavere aktivitet end everolimus selv. Følgelig menes everolimus at udgøre hovedparten af den overordnede farmakologiske aktivitet.

Elimination

Middelværdien af oral clearance (CL/F) for everolimus efter en daglig dosis på 10 mg var 24,5 l/t hos patienter med progressive solide tumorer. Middelværdien af everolimus’ eliminationshalveringstid er ca. 30 timer.

Der er ikke udført nogen specifikke ekskretionsstudier for cancerpatienter, men der findes tilgængelige data fra studierne af transplantationspatienter. Efter administration af en enkelt dosis radioaktivt mærket everolimus sammen med ciclosporin genfandtes 80 % af radioaktiviteten i fæces, mens 5 % blev udskilt i urinen. Moderstoffet sporedes ikke i urin eller fæces.

*Steady‑state*‑farmakokinetik

Efter administration af everolimus til patienter med progressive massive tumorer var *steady‑state*‑AUC0-τ dosisproportional i området 5 til 10 mg daglig dosis. *Steady‑state* blev opnået inden for to uger. Cmax er dosisproportional mellem 5 og 10 mg. tmax indtræffer 1‑2 timer efter dosering. Der var en signifikant korrelation mellem AUC0-τ og prædosis‑dalkoncentrationen ved *steady‑state*.

Specielle patientgrupper

*Nedsat leverfunktion*

Everolimus’ sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik blev vurderet i to enkeltdosisstudier med everolimus‑tabletter hos 8 og 34 personer med nedsat leverfunktion i forhold til personer med normal leverfunktion.

I det ene studie var gennemsnitlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh B) to gange større end AUC hos 8 personer med normal leverfunktion.

I det andet studie med 34 personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion, der blev sammenlignet med personer med normal leverfunktion, var der 1,6 gange, 3,3 gange og 3,6 gange øget eksponering (dvs. AUC0-inf) hos personer med henholdsvis let (Child‑Pugh A), moderat (Child‑Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh C).

Simuleringer af multiple‑dosisfarmakokinetik støtter anbefalingerne af dosering til personer med nedsat leverfunktion baseret på deres Child‑Pugh status.

Baseret på resultaterne fra de to studier anbefales det at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

I en farmakokinetisk populationsanalyse af 170 patienter med progressive massive tumorer sås der ingen signifikant effekt af kreatininclearance (25‑178 ml/min) på everolimus’ CL/F. Nedsat nyrefunktion efter transplantation (kreatininclearance 11‑107 ml/min) påvirkede ikke everolimus’ farmakokinetik hos transplantationspatienter.

*Ældre*

I en farmakokinetisk populationsevaluering af cancerpatienter sås ingen signifikant alderspåvirkning (27‑85 år) på oral clearance af everolimus.

*Etnisk tilhørsforhold*

Oral clearance (CL/F) er omtrent den samme hos japanske og kaukasiske patienter med omtrent samme leverfunktion. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er CL/F i gennemsnit 20 % højere hos transplantationspatienter af negroid afstamning.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Everolimus’ prækliniske sikkerhedsprofil er vurderet hos mus, rotter, minigrise, aber og kaniner. De store målorganer var reproduktionsorganer hos begge køn (tubulær testikeldegeneration, reduceret mængde sædvæske i bitestikel og uterin atrofi) hos flere arter; lunger (stigning i alveolære makrofager) hos rotter og mus; pancreas (degranulering og vakuolation af eksokrine celler i henholdsvis aber og minigrise samt degenerering af øceller i aber), og øjne (uklarheder ved lentikulare anteriore suturlinier) hos rotter alene. Der sås mindre nyreforandringer hos rotter (forværring af aldersrelateret lipofuscin i det tubulære epitel) og mus (forværring af baggrundslæsioner). Der var ingen tegn på nyretoksicitet hos aber eller minigrise.

 Everolimus syntes spontant at forværre baggrundssygdomme (kronisk myokarditis hos rotter, coxsackie virusinfektion i plasma og hjerte hos aber, coccidial infestation i mave‑tarm‑kanalen hos minigrise, hudlæsioner hos mus og aber). Disse fund blev generelt observeret ved systemiske eksponeringsniveauer inden for det terapeutiske eksponeringsområde eller derover, bortset fra fundene hos rotter, som forekom under den terapeutiske eksponering på grund af høj vævsdistribution.

 I et fertilitetsstudie med hanrotter påvirkedes testikelmorfologien ved 0,5 mg/kg og derover, og sædcellemotilitet, antal sædceller og plasmatestosteronniveau faldt ved 5 mg/kg, hvilket medførte et fald i fertilitet hos hanrotterne. Der var tegn på reversibilitet.

 I et reproduktionsdyrestudie påvirkedes fertiliteten hos hunnerne ikke. Orale doser af everolimus på ≥0,1 mg/kg (ca. 4 % af AUC0‑24h hos patienter, der fik en dosis på 10 mg daglig) til hunrotter, resulterede dog i en stigning i præ-implantationstab.

 Everolimus passerede placenta og var toksisk for fostret. Hos rotter forårsagede everolimus embryo/føtotoksicitet ved systemisk eksponering under det terapeutiske område. Dette manifesterede sig som mortalitet og reduceret føtalvægt. Forekomsten af skeletale variationer og deformationer (f.eks. ribbensspaltning) var forøget ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner viste embryotoksiciteten sig ved øgning i sene resorptioner.

 Genotoksicitetsstudier dækkende relevante genotoksicitetsendepunkter viste ingen tegn på klastogen eller mutagen aktivitet. Administration af everolimus i op til 2 år viste intet onkogent potentiale hos mus og rotter op til højeste dosis, svarende til henholdsvis 3,9 og 0,2 gange den estimerede kliniske eksponering.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Butylhydroxytoluen (E321)

Hypromellose (E464)

Lactose

Lactosemonohydrat

Crospovidon (E1202)

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den original yderpakning for at beskytte mod lys.

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 OPA/Al/PVC/Al-blister.

 Everolimus Krka 2,5 mg:

 Pakningsstørrelser: 30 eller 90 tabletter.

 Everolimus Krka 5 mg og 10 mg:

 Pakningsstørrelser: 10, 30 eller 90 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 2,5 mg: 59282

 5 mg: 59283

 10 mg: 59284

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. januar 2024