

4. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Everolimus "Teva", tabletter**

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

30266

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Everolimus "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2,5 mg

Hver tablet indeholder 2,5 mg everolimus.

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg everolimus.

10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg everolimus.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

2,5 mg: Hver tablet indeholder 74 mg lactose.

5 mg: Hver tablet indeholder 149 mg lactose.

10 mg: Hver tablet indeholder 297 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

2,5 mg

Hvid, aflang tablet med facetslebet kant, ca. 10 mm lang og 4 mm bred, præget med “EV” på den ene side og “2,5” på den anden side.

5 mg

Hvid, aflang tablet med facetslebet kant, ca. 12 mm lang og 5 mm bred, præget med “EV” på den ene side og “5” på den anden side.

10 mg

Hvid, aflang tablet med facetslebet kant, ca. 15 mm lang og 6 mm bred, præget med “EV” på den ene side og “10” på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas

Everolimus ”Teva” 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 "Teva" 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).

Renal angiomyolipom i forbindelse med tuberøst sklerosekompleks (TSC)

Everolimus "Teva" er indiceret til behandling af voksne patienter med renal angiomyolipom i tilknytning til TSC med risiko for komplikationer (baseret på faktorer som f.eks. tumorstørrelse eller tilstedeværelse af aneurisme eller af multiple eller bilaterale tumorer), men hvor umiddelbart indgreb ikke er påkrævet.

Evidensen er baseret på analyse af ændringen i summen af angiomyolipom-volumen.

Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i tilknytning til TSC

Everolimus "Teva" er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med SEGA i tilknytning til TSC, som kræver terapeutisk intervention, men som ikke er egnet til operation.

Evidensen er baseret på analyse af ændringen i SEGA-volumen. Der er ikke påvist nogen yderligere klinisk fordel, såsom forbedring i sygdoms-relaterede symptomer.

**4.2 Dosering og administration**

***Neuroendokrine tumorer***

Behandling med Everolimus "Teva" bør initieres og superviseres af læger med erfaring inden for kræftbehandling.

**Dosering**

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

Den anbefalede dosis er 10 mg everolimus en gang daglig. 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 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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkninger** | **Sværhedsgrad1** | **Dosisjustering af everolimus** |
| 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.  Re-initiate treatment at 5 mg daily. |
| Grad 4 | Seponer behandlingen. |
| Anden non-hæmatologisk toksicitet  (eksklusive metaboliske bivirkninger) | Grad 2 | Hvis toksiciteten tolereres, er dosisjustering ikke nødvendig.  Hvis toksiciteten ikke tolereres, sættes behandlingen på pause 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 nødvendigt. |
| 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 med samme dosis. |
| Grad 3 og 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 nødvendigt. |
| 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 | | |

Særlige 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.
* Stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): everolimus 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 "Tevas" sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

***Renal angiomyolipom*/*SEGA***

Behandling med Everolimus "Teva" bør initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter med TSC og terapeutisk lægemiddelmonitorering.

Dosering

*Renal angiomyolipom i tilknytning til TSC*

Den anbefalede dosis af everolimus er 10 mg en gang dagligt. Behandling bør fortsætte så længe, der observeres en klinisk fordel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste sædvanlige dosis.

*SEGA i tilknytning til TSC*

Omhyggelig titrering kan være nødvendig for at opnå optimal terapeutisk virkning. Hvilke doser, der vil kunne tolereres og være virkningsfulde, varierer fra patient til patient. Samtidig antiepileptisk behandling kan påvirke metabolismen af everolimus og kan bidrage til denne forskel (se pkt. 4.5).

Dosis er individuel, baseret på overfladeareal (*Body Surface Area (BSA)*) ved brug af Dubois formel, hvor vægt (W) angives i kilogram og højde (H) angives i centimeter:

BSA = (W0,425 x H0,725) x 0,007184

Den anbefalede startdosis af everolimus til behandling af patienter med SEGA er 4,5 mg/m2. Hos patienter fra 1 år til under 3 år anbefales en højere startdosis på 7 mg/m2, baseret på farmakokinetiske simuleringer (se pkt. 5.2). Forskellige styrker af Everolimus "Teva" kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.

Everolimus-dal-koncentrationer i fuldblod skal vurderes mindst 1 uge efter behandlingsstart. Dosis bør titreres, så der opnås dal-koncentrationer på 5 til 15 nanogram/ml. Dosis kan øges, for at opnå en højere dal-koncentration inden for det målrettede interval, for at opnå optimal effekt under hensyntagen til tolerabiliteten.

Individualiseret dosering bør titreres ved at øge dosis i trin af 2,5 mg for at nå mål-dal-koncentrationen for optimalt klinisk respons. Virkning, sikkerhed, samtidig behandling og den aktuelle dal-koncentration bør tages i betragtning ved planlægning af dosistitrering. Individualiseret dosistitrering kan baseres på simpel forholdsregning:

Ny everolimusdosis = aktuel dosis x (målkoncentration/aktuel koncentration)

For eksempel: en patients aktuelle BSA-baserede dosis er 2,5 mg med en *steady state*-koncentration på 4 nanogram/ml. For at opnå en målkoncentration over den nedre Cmin-grænse på 5 nanogram/ml, fx 8 nanogram/ml, skal den nye everolimusdosis være 5 mg (en stigning på 2,5 mg i forhold til den aktuelle daglige dosis). I tilfælde, hvor den reviderede dosis ikke er et multiplum af 2,5 mg, skal den rundes op til næste tilgængelige tablet-styrke.

Dosisanbefalinger for pædiatriske patienter med SEGA stemmer overens med anbefalingerne for voksne med SEGA, bortset fra for patienter mellem 1 år til under 3 år og patienter med nedsat leverfunktion (se afsnittet om ”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2).

SEGA-volumen bør evalueres ca. hver 3. måned efter påbegyndelse af everolimus-behandling, og ved efterfølgende dosisjusteringer skal ændringer i SEGA-volumen, tilhørende dal-koncentrationer er og tolerabilitet tages i betragtning.

Når en stabil dosis er opnået, skal dal-koncentrationen monitoreres hver 3. til 6. måned hos patienter med vekslende BSA eller hver 6. til 12. måned hos patienter med stabilt BSA, så længe behandlingen står på.

Behandling bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk fordel eller indtil uacceptabel toksicitet.

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

*Dosisjustering som følge af bivirkninger*

Håndtering af svære og/eller uacceptable formodede bivirkninger kan kræve dosisreduktion og/eller midlertidig afbrydelse af everolimus-behandlingen. For bivirkninger af Grad 1 er dosisjustering normalt ikke påkrævet. Hvis dosisreduktion er nødvendig, er den anbefalede dosis ca. 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis. For dosisreduktioner under den lavest tilgængelige styrke, kan dosering hver anden dag overvejes.

Tabel 2 opsummerer anbefalinger for dosisjustering ved specifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

**Tabel 2 Anbefalinger for dosisjustering af everolimus**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkning** | **Sværhedsgrad1** | **Dosisjustering af everolimus** | |
| Non-infektiøs pneumonitis | Grad 2 | Overvej pause i behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad 1.  Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.  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 everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. Hvis der igen opstår toksisitet af Grad 3, skal seponering overvejes. | |
| Grad 4 | Seponer everolimus. | |
| Stomatitis | | Grad 2 | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 1. Genoptag behandlingen med everolimus ved samme dosis. Hvis stomatitis recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad 1. Genoptag  behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. | |
| Grad 3 | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 1. Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. | |
| Grad 4 | | Seponer everolimus. | |
| 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 med everolimus ved samme dosis.  Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 2, afbrydes everolimus indtil bedring til Grad 1. Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere  anvendte daglige dosis. | |
| Grad 3 | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 1. Overvej at genoptage behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. Hvis toksisitet recidiverer ved Grad 3, kan seponering overvejes. | |
| Grad 4 | | Seponer everolimus. | |
| Metaboliske bivirkninger (f.eks. hyperglykæmi, dyslipidæmi) | | Grad 2 | | Dosisjustering ikke nødvendig. | |
| Grad 3 | | Midlertidig behandlingspause.  Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. | |
| Grad 4 | | Seponer everolimus. | |
| Trombocytopeni | | Grad 2  (<75, ≥50x109/l) | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 1 (≥75x109/l). Genoptag behandlingen med everolimus ved samme dosis. | |
| Grad 3 & 4 (<50x109/l) | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 1 (≥75x109/l). Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. | |
| 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 med everolimus ved samme dosis. | |
| Grad 4 (<0,5x109/l) | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 2 (≥1x109/l). Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. | |
| Febril neutropeni | | Grad 3 | | Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad 2 (≥1,25x109/l) og ingen feber.  Genoptag behandlingen med everolimus i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. | |
| Grad 4 | | Seponer everolimus. | |
| 1 Grad-inddelingen er baseret på *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 | | | | | |

*Terapeutisk lægemiddelmonitorering*

Terapeutisk lægemiddelmonitorering af blod-everolimus ved brug af en valideret analyse er nødvendig hos patienter, der behandles for SEGA. Dal-koncentrationerne skal vurderes mindst 1 uge efter første dosis, efter enhver dosisændring eller ændring til anden lægemiddelform, efter initiering af eller ændringer i samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5) og efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh) (se afsnittet om ”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2). Efter initiering af eller ændring i samtidig administration af CYP3A4-induktorer skal dal-koncentrationen vurderes efter 2 til 4 uger (se pkt. 4.4 og 4.5) under hensyntagen til den naturlige nedbrydningstid for de inducerede enzymer.

Terapeutisk lægemiddelmonitorering af blod-everolimus ved brug af en valideret analyse er en mulighed hos patienter, der behandles for renal angiomyolipom i tilknytning til TSC (se pkt. 5.1), efter initiering af eller ændringer i samtidig administration af CYP3A4-induktorer eller -hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5) eller efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh) (se afsnittet om”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2).

Når det er muligt, bør den samme analysemetode og det samme laboratorie til terapeutisk lægemiddelmonitorering anvendes i løbet af behandlingen.

*Specielle patientgrupper*

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

* Patienter med renal angiomyolipom forbundet med TSC:
* Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A): den anbefalede dosis er 7,5 mg dagligt.
* Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B): den anbefalede dosis er 5 mg dagligt.
* Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): Everolimus anbefales kun, hvis den ønskede fordel opvejer risikoen. I så fald må en daglig dosis på 2,5 mg ikke overskrides (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjustering skal foretages, hvis en patients levertilstand (Child-Pugh) ændres under behandlingen.

* Patienter med SEGA i tilknytning til TSC:
* Patienter <18 år:
* Everolimus anbefales ikke til patienter <18 år med SEGA og nedsat leverfunktion.
* Patienter ≥18 år:
* Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A): 75 % af den anbefalede start dosis beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmeste styrke)
* Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B): 50 % af den anbefalede start dosis beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmeste styrke)
* Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): Everolimus anbefales kun, hvis den ønskede fordel opvejer risikoen. I så fald må 25 % af dosis, beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmest styrke), ikke overskrides.
* Koncentrationen af everolimus i fuldblod skal måles mindst 1 uge efter påbegyndelse af behandling eller efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh).

*Pædiatrisk population*

* Everolimus’ sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år med renal angiomyolipom i tilknytning til TSC under fravær af SEGA, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.
* Everolimus’ sikkerhed, virkning og farmakokinetiske profil hos børn under 1 år med SEGA i tilknytning til TSC er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Resultater fra kliniske studier viste ingen påvirkning af everolimus på vækst- og pubertetsudvikling.

**Administration**

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

***Renal angiomyolipom/SEGA***

For patienter med TSC, som har SEGA og ikke er i stand til at synke tabletter, kan everolimus tabletten/tabletterne opslemmes fuldstændigt i et glas med ca. 30 ml vand ved forsigtig omrøring indtil tabletten/tabletterne er helt opløst (ca. 8,5 minut) og drikkes umiddelbart derefter.

Efter opløsningen er sunket skal enhver rest genopløses i samme volumen vand og synkes.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre rapamycin-derivater 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. ***Neuroendokrine tumorer***

Non-infektiøs pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom) har været rapporteret hyppigt hos patienter, der tog Everolimus "Teva" (se pkt. 4.8).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Non-infektiøs pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom) er beskrevet som værende meget almindeligt hos patienter, der tager everolimus i forbindelse med renalcellecarcinom (RCC) (se pkt. 4.8).

Nogle tilfælde var været alvorlige, og i sjældne tilfælde har det været letalt. 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 uden dosisjustering.

***Neuroendokrine tumorer***

Hvis symptomerne er moderate (Grad 2) eller alvorlige (Grad 3), kan kortikosteroid være indiceret, indtil de kliniske symptomer forsvinder.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Hvis symptomerne er moderate, bør det overvejes at afbryde behandlingen, indtil symptomerne bedres. Brug af kortikosteroider kan være indiceret. Behandling med everolimus kan genoptages i en daglig dosis, der er ca. 50 % lavere end den tidligere administrerede dosis.

Behandling med everolimus skal afbrydes i tilfælde, hvor der opstår svære symptomer på non-infektiøs pneumonitis, og brug af kortikosteroider kan være indiceret, indtil de kliniske symptomer forsvinder. Behandling med everolimus kan genoptages i en daglig dosis, der er ca. 50 % lavere end den tidligere administrerede dosis, afhængig af de individuelle kliniske omstændigheder.

Hos patienter, hvor behandling med kortikosteroider af non-infektiøs lungebetændelse er nødvendig, kan profylaktisk behandling mod 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, herunder pneumoni, andre bakterielle infektioner, invasive svampeinfektioner, såsom aspergillose, candidiasis eller PJP/PCP og virale infektioner inklusive reaktivering af hepatitis B-virus, er beskrevet hos patienter, der tager everolimus.

***Neuroendokrine tumorer***

Nogle af disse infektioner har været alvorlige (har f.eks. ført til sepsis, respirations- eller leversvigt), og i nogle tilfælde letale.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Nogle af disse infektioner har været alvorlige (har fx ført til sepsis [inklusive septisk shock], respirations- eller leversvigt), og i nogle tilfælde været letale hos voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Læger og patienter skal være opmærksomme på den øgede infektionsrisiko med everolimus. Præ-eksisterende infektioner skal behandles hensigtsmæssigt og være fuldstændigt elimineret, inden behandling med everolimus påbegyndes. Mens everolimus 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-behandlingen skal overvejes.

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

Der er rapporteret tilfælde af PJP/PCP, nogle med fatalt udfald, hos patienter, der fik behandling med everolimus. PJP/PCP kan være associeret med 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, herunder 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 (hos voksne) og/eller terapeutisk brug af topikale behandlinger, som fx en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid som mundskyllevæske. Mundskyllevæsker, 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).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Hæmoragi

Der er blevet rapporteret alvorlige tilfælde af hæmoragi, nogle med dødelig udgang, hos patienter behandlet med everolimus i forbindelse med onkologiske diagnoser. Der er ikke rapporteret alvorlige tilfælde af renal hæmoragi i forbindelse med TSC.

Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter, der får everolimus, specielt ved samtidig behandling med aktive substanser, der er kendt for at påvirke blodpladefunktionen, eller som kan øge risikoen for hæmoragi, samt hos patienter med blødersygdom i anamnesen. Sundhedspersonale og patienter skal være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning i behandlingsperioden, specielt hvis der er flere risikofaktorer for hæmoragi.

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, herunder måling af blodureanitrogen (BUN), urinprotein eller serumkreatinin inden opstart af behandling med everolimus 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 og periodisk derefter. Hyppigere monitorering anbefales, når everolimus 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.

*Blodlipider*

Dyslipidæmi (inklusive hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi) er rapporteret. Monitorering af kolesterol og triglycerider i blodet før opstart af behandling med everolimus 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 og med jævne mellemrum herefter.

***Neuroendokrine tumorer***

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, f.eks. primærtumor udgået fra ileum og normale kromogranin A-værdier eller uden nogle knogle påvirkning, bør der foretages en individuel benefit/risk-vurdering før opstart af behandling med everolimus. Der blev rapporteret begrænset evidens for en PFS-fordel 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 pumpP-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.

***Neuroendokrine tumorer***

Det kan overvejes at foretage dosisjusteringer af everolimus baseret på forventet AUC (se pkt. 4.5).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Det kan være nødvendigt at overvåge everolimus-dal-koncentrationen og det kan være krævet at foretage dosisjusteringer af everolimus (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 og **potente**hæmmere.

Der skal udvises forsigtighed, når everolimus tages i kombination med oralt administrerede CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue på grund af risiko for lægemiddelinteraktioner.

***Neuroendokrine tumorer***

Hvis everolimus 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).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Hvis everolimus tages med orale CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue (fx pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, sekalealkaloider eller carbamazepin), bør patienten monitoreres for de bivirkninger, der er beskrevet i produktinformationen for det orale CYP3A4-substrat (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

***Neuroendokrine tumorer***

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

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

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

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Everolimus anbefales ikke til patienter:

* ≥**18 år** og samtidig svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) med mindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).
* <**18 år med SEGA** og samtidig nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vaccinationer

Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med everolimus (se pkt. 4.5).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

For pædiatriske patienter med SEGA, som ikke kræver umiddelbar behandling, anbefales det at færdiggøre det rekommanderede børnevaccinationsprogram med levende virus før start af behandling i henhold til lokale behandlingsvejledninger.

Sårhelingskomplikationer

Nedsat sårheling er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive everolimus. Der skal derfor udvises forsigtighed med brugen af everolimus 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.

Hjælpestof

*Lactose*   
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 3 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 3. Andre aktive stoffers effekt på everolimus**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aktive stoffer per interaktion** | **Interaktion – Ændringer 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 og potente hæmmere er ikke anbefalet. |
| **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.  ***Neuroendokrine tumorer/Renal angiomyolipom***  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-dosis, der blev anvendt før initiering.  *For patienter med renal angiomyolipim forbundet med TSC*  Se også ”Terapeutisk lægemiddelmonitorering” i pkt. 4.2  ***Renal angiomyolipom/SEGA***  *For patienter med SEGA forbundet med TSC:*  Hvis patienten har brug for samtidig administration af en moderat CYP3A4- eller PgP-hæmmer, reduceres dosis med ca. 50 %. Yderligere dosisreduktion kan være nødvendig for at håndtere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4).  Everolimus-dal-koncentrationen bør vurderes mindst 1 uge efter tilføjelse af en moderat CYP3A4- eller  PgP-hæmmer. 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-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen.  Dal-everolimus-koncentrationen bør vurderes mindst 1 uge senere (se  pkt. 4.2 og 4.4). |
| **Imatinib** | AUC ↑ 3,7-gange  Cmax ↑ 2,2-gange |
| **Verapamil** | AUC ↑3,5-gange  (interval 2,2-6,3)  Cmax ↑2,3-gange  (interval1,3-3,8) |
| **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 gange  Cmax ↑ 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 anden mad, som påvirker CYP3A4/PgP** | Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet (effekten varierer meget). | Kombinationen bør undgås. |
|  | | |
| **Potente og moderateCYP3A4 induktorer** | | |
| **Rifampicin** | AUC ↓63 %  (interval 0-80 %)  Cmax ↓58 %  (interval 10-70 %) | Samtidig administration med potente CYP3A4-induktorer eller PgP-induktorer skal undgås.  ***Neuroendokrine tumorer/Renal angiomyolipom***  Hvis en patient har brug for samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere, bør det overvejes at øge everolimus-dosis fra 10 mg/dag til 20 mg/dag med stigninger på 5 mg eller mindre på dag 4 og 8 og derefter opstarte behandlingen med induktoren. Dosis af everolimus 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-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen.  *For patienter med renal angiomyolipim forbundet med TSC*  Se også ”Terapeutisk lægemiddelmonitorering” i pkt. 4.2  ***Renal angiomyolipom/SEGA***  *For patienter med SEGA forbundet med TSC:*  Det kan være nødvendigt at øge everolimus-dosen for patienter, der samtidig får potente  CYP3A4-induktorer, for at opnå samme eksponering som hos patienter, der ikke tager potente induktorer. Doseringen bør titreres, så der opnås dal-koncentrationer på 5 til 15 nanogram/ml. Hvis koncentrationerne er under  5 nanogram/ml, kan den daglige dosis øges til 2,5 mg hver 2. uge, idet dal-værdierne kontrolleres, og tolerabiliteten vurderes, inden dosis øges.  Yderligere dosisjustering er muligvis ikke nødvendig ved tillæg af en ekstra samtidig potent CYP3A4-induktor. Vurdér everolimus-dal-niveauet 2 uger efter start af den ekstra induktor. Justér dosis trinvis med 2,5 mg efter behov for at opretholde  mål-dal-koncentrationen.  Dosisjustering er muligvis ikke nødvendig ved seponering af en af flere potente CYP3A4-induktorer. Vurdér everolimus-dal-niveauet 2 uger efter seponering af en af flere potente CYP3A4-induktorer.  Hvis alle potente induktorer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst  3-5 dage (passende tid til ophør af signifikant udtalt enzyminduktion) overvejes, før behandlingen fortsætter med den everolimus-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen.  Dal-everolimus-koncentrationen bør måles 2 til 4 uger senere, eftersom der bør tages højde for den naturlige nedbrydningstid for de inducerede enzymer (se pkt. 4.2 og 4.4) |
| **Dexamethason** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. |
| **Antiepileptika (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. |
| **Efavirenz, nevirapin** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. |
| **Perikon (hypericum perforatum)** | Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes. | Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes under behandling med everolimus. |

Aktive stoffer, 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 en daglig oral dosis på 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).

***Neuroendokrine tumorer***

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 C2t for exemestan med henholdsvis 45 % og 64 %. De tilsvarende estradiolniveauer ved steady state(4 uger) adskilte sig dog ikke i de to behandlingsgrupper. Hos patienter med fremskreden hormonreceptorpositiv brystkræft, 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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

I EXIST-3 (studie CRAD001M2304) øgede everolimus præ-doseringskoncentrationen af de antiepileptiske farmaka carbamazepin, clobazam og clobazams metabolit N-desmethylclobazam med omkring 10 %. Stigningen i præ-doseringskoncentrationen af disse antiepileptika er muligvis ikke klinisk signifikant, men dosisjustering af antiepileptika med et snævert terapeutisk indeks, fx carbamazepin, kan overvejes. Everolimus havde ingen indvirkning på præ-doseringskoncentrationen af antiepileptika, som er CYP3A4-substrater (clonazepam, diazepam, felbamat og zonisamid).

Samtidig brug af 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. Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med everolimus (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 rapporteret 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.

***Neuroendokrine tumorer***

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 hos kvinder. Baseret på prækliniske fund kan fertiliteten hos hanner og hunner kompromitteres af behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Fertilitet

Everolimus potentiale for at forårsage infertilitet hos mænd og kvinder er ukendt. Der er dog observeret sekundær amennoré og associeret ubalance i luteiniseringshormon (LH)/follikelstimulerende hormon hos kvinder (se også pkt. 5.3 for prækliniske observationer i det mandlige og kvindelige reproduktive system). Baseret på prækliniske fund kan mandlig og kvindelig fertilitet blive nedsat ved behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Everolimus 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 "Teva".

**4.8 Bivirkninger**

***Neuroendokrine tumorer***

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(ublindet) 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 (hyppighed ≥1/100 til <1/10) var stomatitis, anæmi, hyperglykæmi, infektioner, træthed, diarré, pneumonitis, asteni, trombocytopeni, neutropeni, dyspnø, proteinuri, lymfopeni, hæmoragi, hypophosphatæmi, udslæt, hypertension, pneumoni, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) og diabetes mellitus. Graderne følger CTCAE Version 3.0 og 4.03.

Skematisk liste over bivirkninger

Tabel 4 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 4 Bivirkninger rapporteret i kliniske studier**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Meget almindelig | Infektioner a, \* |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Meget almindelig | Anæmi |
| Almindelig | Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni |
| Ikke almindelig | Pancytopeni |
| Sjælden | Pure red cell aplasi |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke almindelig | Hypersensitivitet |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Meget almindelig | Nedsat appetit, hyperglykæmi, hyperkolesterolæmi |
| Almindelig | Hypertriglyceridæmi, hypophosphatæmi, diabetes mellitus, hyperlipidæmi, hypokaliæmi, dehydrering, hypokalcæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | Søvnløshed |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelige | Smagsforstyrrelser, hovedpine |
| Ikke almindelige | Ageusi |
| **Øjne** | |
| Almindelig | Øjenlågsødem |
| Ikke almindelig | Konjunktivitis |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig | Kongestivt hjertesvigt |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | Hæmoragib, hypertension, lymfødemg |
| Ikke almindelig | Rødmen, dyb venøs trombose |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Meget almindelig | Pneumonitis c, næseblod, hoste |
| Almindelig | Dyspnø |
| Ikke almindelig | Hæmoptyse, lungeemboli |
| Sjælden | Acute respiratory distress syndrome (ARDS) |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget almindelig | Stomatitisd, diarré, kvalme |
| Almindelig | Opkast, 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\*, forhøjet blodkreatinin, 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 kendt | *Radiation recall syndrome*, forstærket stråletoksicitetf |
| \* Se også undersektionen ”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, PJP/PCP og hepatitis B (se også pkt. 4.4)] og (sjælden) viral myokarditis.  b Inkluderer forskellige tilfælde af blødninger fra forskellige steder, som ikke er anført individuelt.  c Inklusive (meget almindelig) pneumonitis, (almindelig) interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration og (sjælden) pulmonal alveolær blødning, pulmonal toksicitet og alveolitis.  d Inklusive (meget almindelig) stomatitis, (almindelig) aftøs stomatitis, mund- og tungeulceration og (ikke almindelig) glossodyni, glossitis.  e Hyppighed baseret på antal kvinder fra 10 til 55 år i de puljede data.  f Bivirkning, der blev identificeret efter markedsføring.  g 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).

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

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er everolimus blevet associeret med tilfælde af PJP/PCP, hvoraf nogle var med fatal udgang (se punkt 4.4).

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er angioødem blevet rapporteret med og uden samtidig behandling med ACE inhibitorer (se punkt 4.4).

Ældre

I de samlede sikkerhedsdata var 37 % af patienterne, som blev behandlet med Everolimus "Teva" ≥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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Oversigt over bivirkningsprofilen

Tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede pivotale fase III-studier, herunder med dobbeltblinde og åbne behandlingsperioder, og et ikke-randomiseret, åbent, enkelt-armet fase II-studie har bidraget til everolimus’ bivirkningsprofil (n=612, herunder 409 patienter <18 år; den mediane eksponeringsvarighed var 36,8 måneder [interval 0,5 til 83,2]).

* EXIST-3 (CRAD001M2304): Dette var et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase III-forsøg, der sammenlignede supplerende behandling med lav og høj everolimus-eksponering (behandling med lavt dal-niveau (LT) på 3-7 nanogram/ml [n=117] og behandling med højt dal-niveau (HT) på 9-15 nanogram/ml [n=130]) *versus* placebo (n=119) hos patienter med TSC og refraktære partielle anfald, der fik 1 til 3 antiepileptika. Medianvarigheden af den dobbeltblinde behandling var 18 uger. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for everolimus (361 patienter, der tog mindst én dosis everolimus) var 30,4 måneder (interval 0,5 til 48,8).
* EXIST-2 (CRAD001M2302): Dette var et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase III-forsøg med everolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) hos patienter med enten TSC plus renal angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renal angiomyolipom (n=5). Medianvarigheden af den blindede studiebehandling var 48,1 uger (interval 2 til 115) for patienter, der fik everolimus, og 45,0 uger (interval 9 til 115) for dem, der fik placebo. Den mediane kummulative eksponeringsvarighed for everolimus (112 patienter, der tog mindst en dosis everolimus) var 46,9 måneder (interval 0,5 til 63,9).
* EXIST-1 (CRAD001M2301): Dette var et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase III-forsøg med everolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) hos patienter med TSC, som havde SEGA, uden hensyntagen til alder. Medianvarigheden for blindet studiebehandling var 52,2 uger (interval 24 til 89) for patienter, der fik everolimus, og 46,6 uger (interval 14 til 88) for dem, der fik placebo. Den mediane kummulative eksponeringsvarighed for everolimus (111 patienter, der tog mindst en dosis everolimus) var 47,1 måneder (interval 1,9 til 58,3).
* CRAD001C2485: Dette var et prospektivt, åbent, enkelt-arm fase II-studie med everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Den mediane eksponeringvarighed var 67,8 måneder (interval 4,7 til 83,2).

Nedenfor beskrives bivirkninger, som på basis af gennemgang og medicinsk vurdering af alle rapporterede bivirkninger fra ovennævnte studier anses for relateret til administration af everolimus.

De hyppigste bivirkninger (incidens ≥1/10) fra de samlede sikkerhedsdata er (i rækkefølge med faldende incidens): stomatitis, pyreksi, nasopharyngitis, diarré, infektion i øvre luftveje, opkastning, hoste, udslæt, hovedpine, amenoré, akne, pneumoni, urinvejsinfektion, sinuitis, uregelmæssige menstruationer, faryngitis, appetitløshed, træthed, hyperkolesterolæmi og hypertension.

De hyppigste grad 3-4 bivirkninger (incidens ≥1 %) var pneumoni, stomatitis, amenoré, neutropeni, pyreksi, uregelmæssige menstruationer, hypofosfatæmi, diarré og cellulitis. Graderne følger CTCAE version 3.0 og 4.03.

Tabel over bivirkninger

Tabel 5 viser incidensen af bivirkninger baseret på samlede data fra patienter, der fik everolimus, fra de tre TSC-studier (inklusive både den dobbeltblindede og den åbne forlængelsesfase, hvis aktuel). Bivirkningerne er opstillet ifølge MedDRA-systemorganklasse. 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 skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 5 Bivirkninger rapporteret i TSC-studier**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Meget almindelig | Nasopharyngitis, infektion i øvre luftveje, pneumonia, urinvejsinfektion, sinuitis, faryngitis |
| Almindelig | Otitis media, cellulitis, streptokok-faryngitis, viral gastroenteritis, gingivitis |
| Ikke  Almindelig | Herpes zoster, sepsis, viral bronkitis |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Almindelig | Anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Almindelig | Overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Meget almindelig | Appetitløshed, hyperkolesterolæmi |
| Almindelig | Hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi, hyperglykæmia |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | Søvnløshed, aggression, irritabilitet |
| **Nervesystemet** | |
| Meget  Almindelig | Hovedpine |
| Ikke  Almindelig | Dysgeusi |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Meget almindelig | Hypertension |
| Almindelig | Lymfødem |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Meget  Almindelig | Hoste |
| Almindelig | Epistaxis, pneumonitis |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget  Almindelig | Stomatitisb, diarré, opkastning |
| Almindelig | Obstipation, kvalme, abdominalsmerter, flatulens, oral smerte, gastritis |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget  Almindelig | Udslætc, akne |
| Almindelig | Tør hud, akneiform dermatitis, pruritus, alopeci |
| Ikke  Almindelig | Angioødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke almindelig | Rabdomyolyse |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig | Proteinuri |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Meget almindelig | Amenoréd, uregelmæssige menstruationerd |
| Almindelig | Menoragi, ovariecyste, vaginalblødning |
| Ikke  Almindelig | Forsinkede menstruationerd |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Meget  Almindelig | Pyreksi, træthed |
| **Undersøgelser** | |
| Almindelig | Forhøjet blod-laktatdehydrogenase, forhøjet luteiniserende hormon, nedsat vægt |
| Ikke  Almindelig | Forhøjet blodfollikel-stimulerende hormon |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | |
| Ikke kendte | Radiation recall syndrome, forstærket stråletoksicitet |
| a Inklusive PJP/PCP  b Inklusive (meget almindelig) stomatitis, mundulceration, aftøs ulcus; (almindelig) tungeulceration, læbeulceration og (ikke almindelig) gingivalsmerter, glossitis  c Inklusive (meget almindelig) udslæt, (almindeligt) erytematøst udslæt, erytem og (ikke almindelig) generaliseret udslæt, makulopapuløst udslæt, makuløst udslæt  d Hyppigheden er baseret på antallet af kvinder i de samlede data, der var mellem 10 og 55 år, mens de var i behandling  e Bivirkning, der blev identificeret efter markedsføring | |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske studier er everolimus blevet forbundet med alvorlige tilfælde af hepatitis B reaktivering, inklusive dødelige tilfælde. Reaktivering af infektion er en forventet reaktion i perioder med immunsuppression.

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

I kliniske studier er everolimus forbundet med tilfælde af hæmoragi. I sjældne tilfælde er der observeret dødelige tilfælde i forbindelse med onkologiske diagnoser (se pkt. 4.4). Der er ikke rapporteret nogen alvorlige tilfælde af renal hæmoragi i forbindelse med TSC.

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er everolimus blevet associeret med tilfælde af PJP/PCP, hvoraf nogle var med fatal udgang (se pkt 4.4).

Yderligere relevante bivirkninger, observeret i kliniske, onkologiske studier og postmarketing spontane rapporter omfattede hjertesvigt, lungeemboli, dyb venetrombose, nedsat sårheling og hyperglykæmi.

I kliniske forsøg og post-marketing spontane rapporter er angioødem blevet rapporteret både med og uden samtidig behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

I det pivotale fase II-studie, var 22 af de 28 undersøgte SEGA-patienter under 18 år og i det pivotale fase III-studie, var 101 af de 117 undersøgte SEGA-patienter under 18 år. I det pivotale fase III-studie med patienter med TSC og refraktære anfald var 299 ud af de 366 undersøgte patienter under 18 år. Overordnet har type, frekvens og sværhedsgrad af bivirkninger observeret hos børn og unge generelt været de samme som observeret hos voksne med undtagelse af infektioner, som blev rapporteret med en højere hyppighed og alvorlighed, især hos børn under 6 år. I alt havde 49 ud af 137 patienter (36 %) i alderen <6 år grad 3-4 infektioner, sammenlignet med 53 ud af 272 patienter (19 %) i alderen 6 til <18 år og 27 ud af 203 patienter (13 %) i alderen ≥18 år. Ud af 409 patienter i alderen 18 år, som blev behandlet med everolimus, blev der indberettet to dødsfald som følge af infektion.

Ældre

For de samlede onkologiske bivirkninger var 37 % af patienterne, som blev behandlet med everolimus ≥65 år. Antallet af onkologiske patienter med en bivirkning, som medførte seponering af everolimus, var højere hos patienter ≥65 år (20 % *versus* 13 %). De bivirkninger, som hyppigst medførte seponering var pneumonitis (inkl. interstitiel lungesygdom), træthed, dyspnø og stomatitis.

**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  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

***Neuroendokrine tumorer***

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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker er meget begrænset. Enkeltdoser på op til 70 mg er blevet givet med acceptabel akut tolerabilitet hos den voksne population.

Det er yderst vigtigt at vurdere blodkoncentrationer af everolimus ved mistanke om overdosering. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering. Everolimus betragtes ikke som værende dialyserbar i relevant omfang (mindre end 10 % blev fjernet inden for 6 timers hæmodialyse).

Pædiatrisk population

Et begrænset antal pædiatriske patienter er blevet eksponeret for doser på over 10 mg/m2/dag. Der blev ikke rapporteret tegn på akut toksicitet i disse tilfælde.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske lægemidler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EG02.

***Neuroendokrine tumorer***

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 kræftsygdomme. 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 glycolyse. S6K1 menes at phosphorylere 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 glycolysen i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Progressive neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas (pNET)*

RADIANT-3 (studier CRAD001C2324), et fase-III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie af everolimus plus bedste understøttende behandling (BSC) versusplacebo 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 versus4,6 måneder) (HR 0,35; 95 % CI: [0,27; 0,45]; p<0,0001) (se tabel 6 og figur 1).

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).

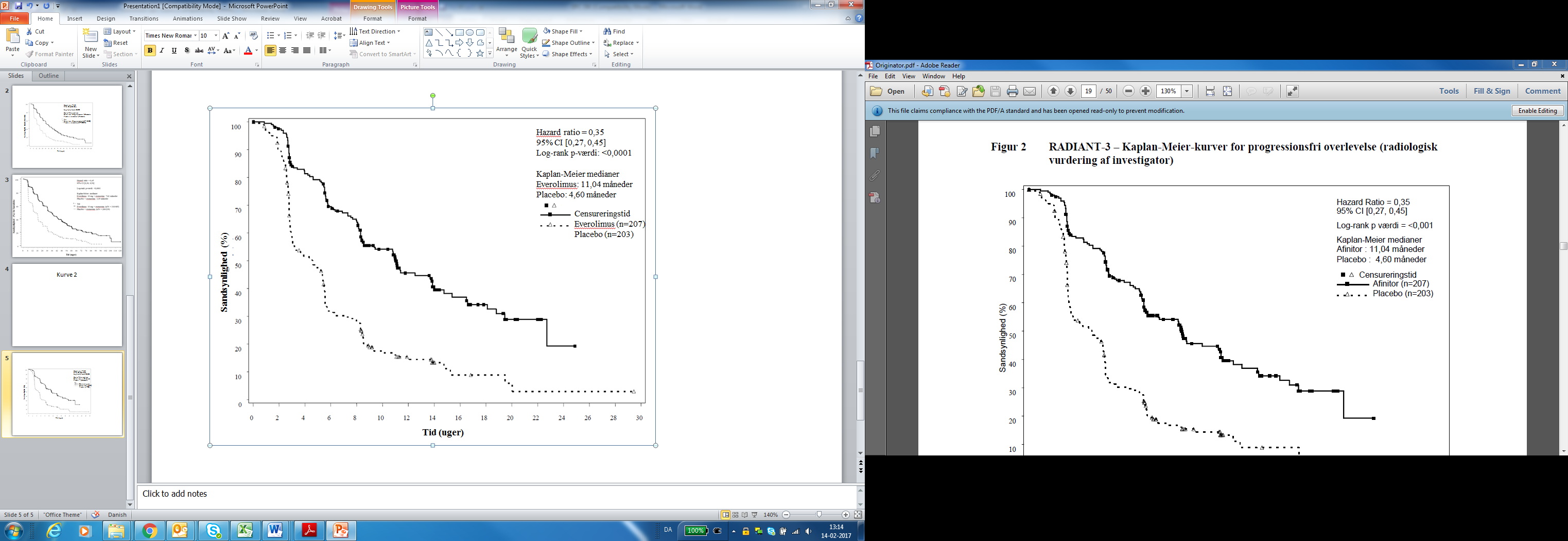
I alt blev 410 patienter randomiseret 1:1 til at få enten everolimus 10 mg/dag (n=207) eller placebo (n=203). Der blev taget højde for demografien (median alder 58 år, 55 % mænd, 78,5 % kaukasier). I begge behandlingsgrupper fik 58 % af patienterne systemisk behandling op til studiet. Den mediane varighed af blindet forsøgsbehandling 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 6. RADIANT-3 – Effektresultater**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **Everolimus n=207** | **Placebo**  **n=203** | **Risikorate**  **(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 1 RADIANT-3 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk vurdering af investigator)**



Tid (måneder)

Risikorate

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter stadig i risiko | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | 207 | 189 | 153 | 126 | 114 | 80 | 49 | 36 | 28 | 21 | 10 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo | 203 | 117 | 98 | 59 | 52 | 24 | 16 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

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

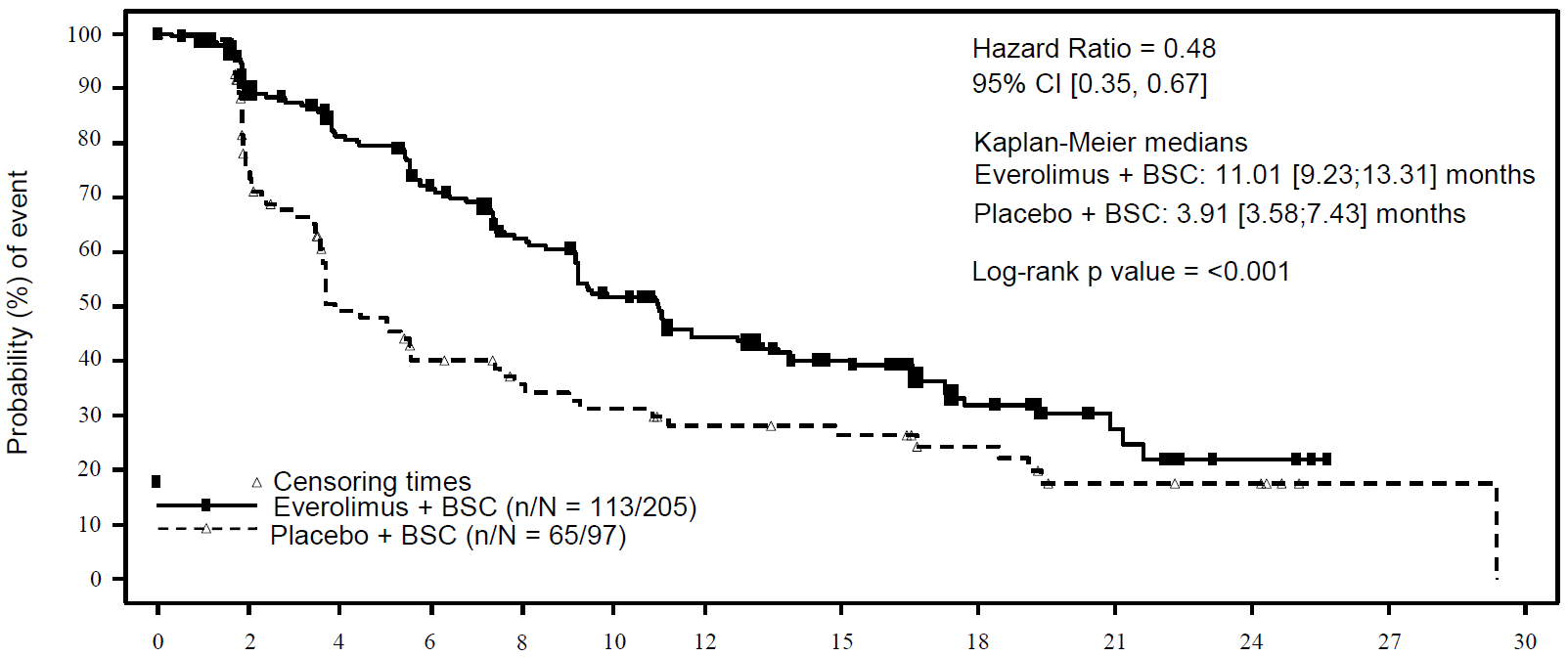
I alt blev 302 patienter randomiseret 2:1 til enten everolimus (10 mg daglig) (n=205) eller placebo (n=97). Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika var generelt velbalancerede (medianalder 63 år [interval 22 til 86], 76 % kaukasier, behandling med somatostatinanaloger (SSA) i anamnesen). 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 placebo-armen til *open-label* everolimus.

Effektresultaterne for det primære endepunkt PFS (uafhængig radiologisk vurdering) var baseret på den endelige PFS-analyse (se tabel 7 og figur 2). Effektresultaterne for PFS (investigators radiologiske vurdering) var baseret på den endelige OS-analyse (se tabel 5).

**Tabel 7. RADIANT-4 – Resultater for progressionsfri overlevelse**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **Everolimus n=205** | **Placebo n=97** | **Risikorate**  **(95% CI)** | **p-værdia** |
| **Median progressionfri 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) | <0,0001 |
| Investigators radiologiske vurdering | 14,39 (11,24; 17,97) | 5,45 (3,71; 7,39) | 0,40 (0,29; 0,55) | <0,0001 |
| a En-sidet p-værdi fra en stratificeret log-rank-test. | | | | |

**Figur 2. RADIANT-4 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (uafhængig radiologisk vurdering)**



Censoreringstidspunkter

Everolimus + BSC (n/N = 113/205)

Placebo + BSC (n/N = 65/97)

Risikorate = 0,48

95 % CI [0,35; 0,67]

Kaplan-Meier medians

Everolimus + BSC: 11,01 [9,23;13,31] måneder

Placebo + BSC: 3,91 [3,58;7,43] måneder

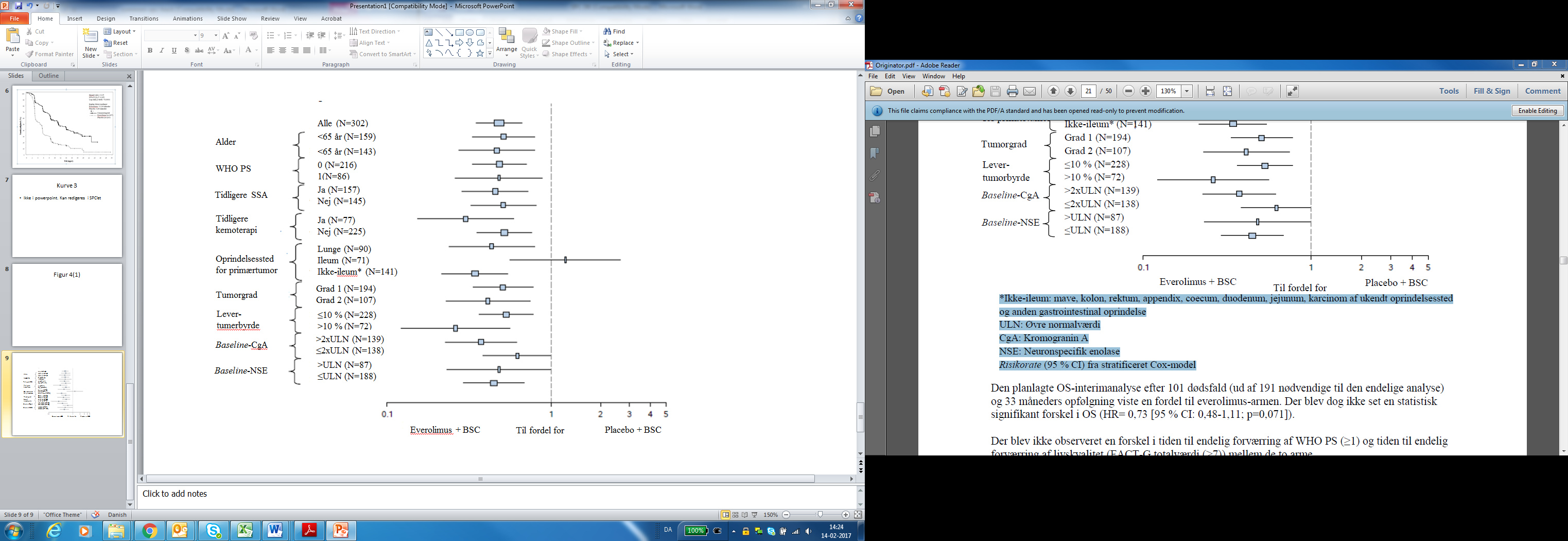
Log-rank p værdi = <0,001

**Sandsynlighed (%)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter stadig i risiko | | | | | | | | | | | | | |
| Tid (måneder) | 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 understøttende analyser er der observeret positiv behandlingseffekt i alle subgrupper med undtagelse af subgruppen 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 3).

**Figur 3. 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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hæmmer af mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR er en vigtig serin-treonin-kinase, hvis aktivitet vides 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. Everolimus kan nedsætte niveauer af VEGF (vascular endothelial growth factor). Hos patienter med TSC forøger everolimus VEGF-A og nedsætter VEGF-D-niveauer. 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*.

To primære regulatorer af mTORC1-signalering er onkogen-suppressorerne tuberin-sclerosis complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Tab af enten TSC1 eller TSC2 forhøjer koncentrationerne af rheb-GTP, en GTPase af ras-familien, som interagerer med mTORC1-komplekset, så dette aktiveres. mTORC1-aktivering fører til en downstream kinase-signaleringskaskade, inklusive aktivering af S6-kinaserne. Ved TSC-syndrom fører inaktiverende mutationer i et af generne TSC1 og TSC2 til dannelse af hamartomer alle steder i kroppen.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Renal angiomyolipom forbundet med TSC*

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, blev udført for at evaluere everolimus’ virkning og sikkerhed hos patienter med TSC plus renal angiomyolipom.

Tilstedeværelse af mindst et angiomyolipom på ≥3 cm for den længste diameter vha. CT/MRI (baseret på lokal radiologisk vurdering) var påkrævet for at deltage.

Det primære endepunkt for virkning var responsraten på angiomyolipom baseret på en uafhængig central radiologisk gennemgang. Analysen var stratificeret vha. enzyminducerende antiepileptika ved randomiseringen (ja/nej).

De væsentlige sekundære endepunkter omfattede tid til progression af angiomyolipom og responsraten for hudlæsioner.

I alt 118 patienter blev randomiseret, 79 til everolimus 10 mg dagligt og 39 til placebo. Medianalderen var 31 år (fra 18 til 61 år; 46,6 % var <30 år ved inklusion), 33,9 % var mænd, og 89,0 % var kaukasere. Af de deltagende patienter havde 83,1 % angiomyolipom ≥4 cm (28,8 % ≥8 cm), 78,0 % havde bilateral angiomyolipom, og 39,0 % havde tidligere fået foretaget renal embolisering/nefrektomi; 96,6 % havde hudlæsioner ved *baseline*, og 44,1 % havde mål-SEGA’er (mindst en SEGA ≥1 cm for den længste diameter).

Resultaterne viste, at det primære mål relateret til det bedste samlede respons på angiomyolipom blev nået med bedste samlede responsrater på 41,8 % (95 % CI: 30,8; 53,4) for everolimus-armen sammenlignet med 0 % (95 % CI: 0,0; 9,0) for placebo-armen (p<0,0001) (Tabel 8).

Det var tilladt, at patienter, der initialt blev behandlet med placebo, krydsede over til everolimus ved tidspunktet for progression af angiomyolipom og ved erkendelse af, at behandling med everolimus var overlegen i forhold til placebo. På tidspunktet for den endelige analyse (4 år efter sidste patient-randomisering) var den mediane eksponeringsvarighed for everolimus 204,1 uger (interval 2 til 278). Den bedste samlede responsrate for angiomyolipom var steget til 58,0 % (95 % CI: 48,3; 67,3) med en rate på 30,4 % (tabel 8) for stabil sygdom.

Der blev ikke rapporteret tilfælde af angiomyolipomrelateret nefrektomi blandt patienter behandlet med everolimus i løbet af studiet, og der blev kun rapporteret et tilfælde af renal embolisering.

**Tabel 8. EXIST-2 - Angiomyolipom-respons**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primær analyse3** | | |  | **Endelig analyse4** |
|  | **Everolimus** | **Placebo** | **p-værdi** | **Everolimus** |
|  | **n=79** | **n=39** |  | **n=112** |
| **Primær analyse** |  |  |  |  |
| **Angiomyolipom-responsrate1,2 – %** | 41,8 | 0 | <0,0001 | 58,0 |
| 95 % CI | 30,8; 53,4 | 0,0; 9,0 |  | 48,3; 67,3 |
| **Bedste overordnede angiomyolipom-respons – %** | | | | |
| Respons | 41,8 | 0 |  | 58,0 |
| Stabil sygdom | 40,5 | 79,5 |  | 30,4 |
| Progression | 1,3 | 5,1 |  | 0,9 |
| Ikke evaluerbar | 16,5 | 15,4 |  | 10,7 |
| 1 I henhold til uafhængig central radiologisk gennemgang  2 Angiomyolipom-respons blev bekræftet med en yderligere scanning. Respons var defineret som: ≥50 % reduktion i summen af angiomyolipom-volumen i forhold til *baseline* plus fravær af nyt angiomyolipom ≥1,0 cm for den længste diameter plus ingen stigning i renal volumen >20 % fra nadir plus fravær af grad ≥2 angiomyolipom-relateret blødning.  3 Primæranalyse for dobbeltblinde periode  4 Endelig analyse inkluderer patienter, der krydsede over fra placebo-gruppen; median eksponeringsvarighed for everolimus på 204,1 uger | | | | |

Konsistent behandlingseffekt på angiomyolipom-responsrate sås på tværs af alle evaluerede undergrupper (dvs. brug af enzyminducerende antiepileptika i forhold til ingen brug af enzyminducerende antiepileptika, køn, alder og race) ved den primære analyse.

I den endelige analyse forbedredes reduktion af angiomyolipomvolumen med længere tids behandling med everolimus. Ved uge 12, 96 og 192 blev der observeret ≥ 30 % reduktion i volumen hos hhv. 75,0 %, 80,6 % og 85,2 % af de behandlede patienter. Tilsvarende blev der på de samme tidspunkter observeret ≥50 % reduktion i volumen hos hhv. 44,2 %, 63,3 % og 68,9 % af de behandlede patienter.

Medianvarigheden til progression af angiomyolipom var 11,4 måneder i placebo-armen og blev ikke nået i everolimus-armen (HR 0,08; 95 % CI: 0,02; 0,37; p<0,0001). Progression blev observeret hos 3,8 % af patienterne i everolimus-armen sammenlignet med 20,5 % i placebo-armen. Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 98,4 % for everolimus-armen og 83,4 % for placebo-armen. Ved den endelige analyse var mediantiden til progression af angiomyolipom ikke nået. Progression af angiomyolipom blev observeret hos 14,3 % af patienterne. De estimerede progressionsfrie rater for angiomyolipom efter 24 måneder og 48 måneder var hhv. 91,6 % og 83,1 %.

Ved den primære analyse blev der observeret responsrater for hudlæsioner på 26,0 % (95 % CI: 16,6; 37,2) i everolimus-armen og 0 % (95 % CI: 0,0, 9,5) i placebo-armen (p=0,0002). Ved den endelige analyse var responseraterne for hudlæsioner steget til 68,2 % (95 % CI: 58,5;76,9) med en patient, der rapporterede bekræftet fuldstændigt klinisk hudlæsionsrespons, og ingen patienter, der oplevede progressiv sygdom som deres bedste respons.

I en eksplorativ analyse af patienter med TSC og angiomyolipom, som også havde SEGA, var SEGA-responsraten (andelen af patienter med ≥50 % reduktion af mållæsionsvolumen fra *baseline* i fravær af progression) 10,3 % i everolimus-armen i den primære analyse (*versus* intet rapporteret respons hos de 13 patienter med SEGA-læsion ved *baseline*, der blev randomiseret til placebo) og steg til 48,0 % i den endelige analyse.

En post-hoc-undergruppe-analyse af EXIST-2 (studie CRAD001M2302), udført på tidspunktet for den primære analyse, viste, at angiomyolipom-responsraten er reduceret ved en tærskelværdi på under 5 nanogram/ml (Tabel 9).

**Tabel 9. EXIST-2 – Angiomyolipom-responsrate per tidsgennemsnitlig-Cmin kategori ved den primære analyse**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tidsgennemsnitlig Cmin kategori** | **Antal patienter** | **Responsrate** | **95 % konfidensinterval** |
| ≤5 nanogram/ml | 20 | 0,300 | 0,099; 0,501 |
| >5 nanogram/ml | 42 | 0,524 | 0,373; 0,675 |
| Forskel1 |  | -0,224 | -0,475; 0,027 |
| 1 Forskel er “≤5 nanogram/ml” minus “>5 nanogram/ml” | | |  |

*SEGA i tilknytning til TSC*

*Fase III-studie med SEGA-patienter*

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-studie med everolimus *versus* placebo blev udført med patienter med SEGA, uanset alder. Patienterne blev randomiseret i en 2:1 ratio til enten everolimus eller tilsvarende placebo. Tilstedeværelse af mindst en SEGA-læsion ≥1,0 cm for den længste diameter ved MRI (baseret på lokal radiologisk vurdering) var påkrævet for at deltage. Desuden var seriel radiologisk evidens for SEGA-vækst, tilstedeværelse af ny SEGA-læsion ≥1,0 cm for den længste diameter eller ny eller forværret hydrocephalus påkrævet for at deltage.

Det primære endepunkt for virkning var SEGA-reponsraten, baseret på en uafhængig central radiologisk vurdering. Analysen var stratificeret i forhold til brug af enzyminducerende antiepileptika ved randomiseringen (ja/nej).

De væsentlige sekundære endepunkter i hierakisk, testet rækkefølge omfattede den absolutte ændring i frekvens af totale anfaldshændelser pr. 24-timer EEG fra baseline til uge 24, tid til SEGA-progression, og hudlæsion responsrate.

I alt 117 patienter blev randomiseret, 78 til everolimus og 39 til placebo. De to behandlingsarme var generelt balancerede med hensyn til demografiske og baselinesygdomskarakteristika og anti-SEGA terapier i anamnesen. I den totale population var 57,3 % af patienterne mænd og 93,2 % var kaukasere. Medianalderen for den totale population var 9,5 år (aldersinterval for everolimus-armen: 1,0 til 23,9; aldersinterval for placebo-armen: 0,8 til 26,6), 69,2 % af patienterne var 3 til <18 år og 17,1 % var <3 år ved inklusion.

79,5 % af de inkluderede patienter havde bilaterale SEGAer, 42,7 % havde ≥2 mål-SEGA-læsioner, 25,6 % havde lavere vækst, 9,4 % havde evidens for dyb parenkymal invasion, 6,8 % havde radiografisk evidens for hydrocefalus, og 6,8 % havde fået foretaget tidligere SEGA-relateret operation. 94,0 % havde hudlæsioner ved *baseline*, og 37,6 % havde renal angiomyolipom-læsioner (mindst et angiomyolipom ≥1 cm for den længste diameter).

Medianvarigheden af blindet studiebehandling var 9,6 måneder (interval: 5,5 til 18,1) for patienter, der fik everolimus og 8,3 måneder (interval: 3,2 til 18,3) for patienter, der fik placebo.

Resultaterne viste, at everolimus var bedre end placebo for det primære endepunkt for bedste overordnede SEGA-respons (p<0,0001). Responsrater var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) for everolimus-armen sammenlignet med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) for placebo-armen (Tabel 10). Desuden havde alle 8 patienter i everolimus-armen, som havde radiografisk evidens for hydrocephalus, et fald i ventrikulær volumen.

Patienter, som oprindelig fik placebo, fik lov til at skifte over til everolimus ved SEGA-progression og efter erkendelse af, at behandling med everolimus var overlegen i forhold til placebo. Alle patienter, som fik mindst én dosis everolimus, blev fulgt indtil seponering af lægemidlet eller studieafslutning. Den mediane eksponeringsvarighed for denne gruppe patienter var 204,9 uger (interval 8,1 til 253,7) ved tidspunktet for den endelige analyse. Den bedste samlede SEGA-responsrate var steget til 57,7 % (95 % CI: 47,9; 67,0) ved den endelige analyse.

Ingen patienter krævede kirugiske indgreb for SEGA under studieforløbet.

**Tabel 10. EXIST-1 – SEGA respons**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primær analyse3** | | | | **Endelig analyse4** |
|  | **Everolimus** | **Placebo** | **p-værdi** | **Everolimus** |
|  | **N=78** | **N=39** |  | **N=111** |
| SEGA responsrate1, 2 - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95 % CI | 24,2; 46,2 | 0,0; 9,0 |  | 47,9; 67,0 |
| **Bedste overordnede SEGA respons - (%)** | |  |  |  |
| Respons | 34,6 | 0 |  | 57,7 |
| Stabil sygdom | 62,8 | 92,3 |  | 39,6 |
| Progression | 0 | 7,7 |  | 0 |
| Ikke evaluerbar | 2,6 | 0 |  | 2,7 |

1 I henhold til uafhængig central radiologisk gennemgang

2 SEGA-respons blev bekræftet med en yderligere scanning. Respons var defineret som: ≥50 % reduktion i summen af SEGA-volumen i forhold til *baseline*, plus ingen utvetydig forværring af ikke-mål-SEGA-læsioner, plus fravær af ny SEGA ≥1 cm for den længste diameter, plus ingen ny eller forværret hydrocephalus

3 Primær analyse for dobbeltblindet periode

4 Endelig analyse inkluderer patienter, som skiftede over fra placebogruppen; median eksponeringsvarighed for everolimus på 204,9 uger

Konsistent behandlingseffekt sås på tværs af alle evaluerede undergrupper (dvs. brug af enzyminducerende antiepileptika i forhold til ingen brug af enzyminducerende antiepileptika, køn og alder) ved den primære analyse.

I løbet af den dobbeltblindede periode var reduktionen af SEGA-volumen tydelig inden for de første 12 ugers behandling med everolimus: 29,7 % (22/74) af patienterne havde ≥50 % reduktion af volumen, og 73,0 % (54/74) havde ≥30 % reduktion af volumen. Vedvarende reduktion var tydelig ved uge 24; 41,9 % (31/74) af patienterne havde ≥50 % reduktion, og 78,4 % (58/74) af patienterne havde ≥30 % reduktion i SEGA-volumen.

I studiepopulationen, som fik everolimus, inklusive patienter, som skiftede over fra placebogruppen (N=111), startede tumorresponset så tidligt som efter 12 uger på everolimus og var opretholdt på senere tidspunkter. Andelen af patienter, som opnåede mindst 50 % reduktion af SEGA-volumen, var 45,9 % (45/98) og 62,1 % (41/66) ved uge 96 og 192 efter start af everolimus. Tilsvarende var andelen af patienter, som opnåede mindst 30 % reduktion af SEGA-volumen, 71,4 % (70/98) og 77,3 % (51/66) ved uge 96 og 192 efter start af everolimus.

Analysen af det første væsentlige sekundære endepunkt, ændring i anfaldsfrekvens, var ikke entydig; derfor kunne de ikke erklæres formelt statistisk signifikante, selvom der blev observeret positive resultater for de to øvrige sekundære endepunkter (tid til SEGA-progression og hudlæsions-responsrate).

Mediantiden til SEGA-progression, baseret på en central radiologisk gennemgang, blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene. Progression blev kun observeret i placebo-armen (15,4 %; p=0,0002). Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 100 % for everolimus-armen og 85,7 % for placebo-armen. Langtidsopfølgning hos patienter, som blev randomiseret til everolimus, og patienter, som blev randomiseret til placebo, og som herefter skiftede over til everolimus, viste varigt respons.

Ved tidspunktet for den primære analyse viste everolimus klinisk relevante forbedringer i

hudlæsion-respons (p=0,0004) med responsrate 41,7 % (95 % CI: 30,2, 53,9) for everolimus-armen og 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) for placebo-armen. Responset for hudlæsioner steg til 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7) ved den endelige analyse.

*Fase II-studie hos patienter med SEGA*

Der er blevet udført et prospektivt, open-label, enkelt-arm fase II-studie (studie CRAD001C2485) til evaluering af everolimus’ sikkerhed og effekt hos patienter med SEGA. Radiologisk bevis for seriel SEGA-vækst var et af inklusionskriterierne.

Det primære endepunkt var ændring i SEGA-volumen i løbet af den centrale 6 måneder lange behandlingsfase, vurderet ved uafhængig central radiologisk gennemgang. Efter den centrale behandlingsfase kunne patienterne indtræde i en udvidelsesfase, hvor SEGA-volumenet blev bestemt hver 6. måned.

I alt blev 28 patienter behandlet med everolimus; medianalderen var 11 år (fra 3 til 34), 61 % mænd, 86 % kaukasier. Tretten patienter (46 %) havde en sekundær, mindre SEGA, herunder 12 i den kontralaterale ventrikel.

Primært SEGA-volumen var reduceret ved 6. måned sammenlignet med *baseline* (p<0,001 [se tabel 11]). Ingen af patienterne udviklede nye læsioner, forværring af hydrocephalus eller øget intrakranielt tryk, og ingen havde behov for kirurgisk resektion eller anden terapi mod SEGA.

**Tabel 11. Forandring i primær SEGA-volumen over tid**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SEGA-volu men (cm3)** | **Uafhængig central gennemgang** | | |  |  |  |  |
|  | ***Baseline***  **n=28** | **Måned 6 n=27** | **Måned 12 n=26** | **Måned 24 n=24** | **Måned 36 n=23** | **Måned 48 n=24** | **Måned 60 n=23** |
| **Primært tumorvolumen** | | | | | | | |
| Middelværdi (standard-  afvigelse) | 2,45  (2,813) | 1,33  (1,497) | 1,26  (1,526) | 1,19  (1,042) | 1,26  (1,298) | 1,16  (0,961) | 1,24  (0,959) |
| Median | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Interval | 0,49-14,2  3 | 0,31-7,98 | 0,29-8,18 | 0,20-4,63 | 0,22-6,52 | 0,18-4,19 | 0,21-4,39 |
| **Reduktion fra *baseline*** | | | | | | | |
| Middelværdi (standard-  afvigelse) |  | 1,19  (1,433) | 1,07  (1,276) | 1,25  (1,994) | 1,41  (1,814) | 1,43  (2,267) | 1,44  (2,230) |
| Median |  | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,50 |
| Interval |  | 0,06-6,25 | 0,02-6,05 | -0,55-9,60 | 0,15-7,71 | 0,00-10,9  6 | -0,74-9,84 |
| **Procentvis reduktion fra *baseline*, 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 ændring |  | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 |
| Stigning |  | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) |

Den primære analyses styrke og konsistens blev understøttet af:

* ændringen i primært SEGA-volumen ifølge den lokale investigators vurdering (p<0,001), hvor 75,0 % og 39,3 % af patienterne oplevede reduktioner på henholdsvis ≥30 % og ≥50 %
* ændringen i samlet SEGA-volumen ifølge uafhængig central gennemgang (p<0,001) eller den stedlige investigators vurdering (p<0,001).

En enkelt patient opfyldte de foruddefinerede kriterier for behandlingssucces (>75 % reduktion i SEGA-volumen) og blev midlertidigt taget af forsøgsbehandlingen; ved næste vurdering efter 4,5 måneder sås der imidlertid fornyet SEGA-vækst, og behandlingen blev genoptaget.

Langtidsopfølgning ved en median varighed af 67,8 måneder (interval: 4,7 til 83,2) viste vedvarende effekt.

*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 med 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 TSC med undtagelse af en let forhøjet forekomst af oral candidiasis, der blev rapporteret hos 2,2 % (2/92) af patienterne.

***Neuroendokrine tumorer***

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet i alle subgrupper af den pædiatriske population med neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas, neuroendokrine tumorer i thorax (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet i alle undergrupper af den pædiatriske population ved angiomyolipom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**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*

***Neuroendokrine tumorer***

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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Hos raske forsøgspersoner nedsatte måltider med højt fedtindhold eksponeringen for everolimus 10 mg tabletter (målt ved AUC) med 22 % og peak-koncentrationen i blodet Cmax med 54 %. Måltider med let fedtindhold nedsatte AUC med 32 % og Cmax med 42 %.

Hos raske forsøgspersoner, der tog en enkeltdosis på 9 mg (3 x 3 mg) everolimus dispergible tabletter som suspension, reducerede måltider med højt fedtindhold AUC med 11,7 % og peak-koncentrationen i blodet Cmax med 59,8 %. Måltider med let fedtindhold reducerede AUC med 29,5 % og Cmax med 50,2 %.

Føde havde imidlertid ingen synlig effekt på koncentrations-/tidsprofilen efter absorptionsfasen 24 timer post-dosis af de 2 lægemiddelformer.

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 kræftpatienter, 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 157 l for det synlige perifere kompartment.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

Non-kliniske studier i rotter indikerer:

* Et hurtigt optag af everolimus i hjernen efterfulgt af langsom effluks
* De radioaktive metabolitter af [3H]everolimus passerer ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad
* En dosisafhængig hjernepenetration af everolimus, hvilket er konsistent med hypotesen om mætning af effluks-pumpen, der er til stede i hjernens kapillære endotelceller
* Samtidig administration af af PgP-hæmmeren cyclosporin forøger eksponeringen af everolimus i hjernebarken, hvilket er konsistent med hæmningen af PgP ved blod-hjernebarrieren.

Der findes ingen kliniske data på fordelingen af everolimus i den humane hjerne. Non-kliniske studier i rotter demonstrerede distribution ind i hjernen efter både intravenøs og oral administration.

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 phosphatidylcholin-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. Derfor 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’ eliminations-halveringstid er ca. 30 timer.

Der er ikke udført nogen specifikke ekskretionsstudier for kræftpatienter, 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 til 2 timer efter dosering. Der var en signifikant korrelation mellem AUC0-τ og prædosis-dalkoncentrationen ved steady state.

Særlige patientgrupper

*Nedsat leverfunktion*

Everolimus’ sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik blev vurderet i to enkeltdosisstudier med Everolimus "Teva"-tabletter hos 8 og 34 voksne 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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

*Pædiatrisk population*

Hos patienter med SEGA, var everolimus Cmin tilnærmelsesvis dosisproportional inden for dosisintervallet 1,35 mg/m2 to 14,4 mg/m2.

Hos patienter med SEGA var de geometriske middel-Cmin-værdier, normaliseret til mg/m2 dosis, hos patienter i alderen <10 år og 10-18 år henholdsvis 54 % og 40 % lavere end dem, der var observeret hos voksne (>18 år). Dette kan tyde på, at everolimus clearance var højere hos yngre patienter. Begrænsede data hos patienter <3 år (n=13) tyder på, at BSA-normaliseret clearence er ca. dobbelt så høj hos patienter med lav BSA (BSA på 0,556 m2) som hos voksne. Det antages derfor, at *steady state* kan opnås tidligere hos patienter <3 år (se pkt. 4.2 for anbefalinger om dosering).

Everolimus’ farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 1 år. Det er dog rapporteret, at CYP3A4-aktivitet er reduceret ved fødslen og stiger i det første leveår, hvilket kan påvirke clearance hos denne patientpopulation.

En farmakokinetisk populationsanalyse, der inkluderede 111 patienter med SEGA i alderen 1,0 til 27,4 år (inklusive 18 patienter mellem 1 og under 3 år med BSA 0,42 m2 til 0,74 m2) viste, at BSA-normaliseret clearance generelt er højere hos yngre patienter. Simuleringer fra en farmakokinetisk populationsanalysemodel viste, at en startdosis på 7 mg/m2 var nødvendig for at opnå Cmin inden for intervallet 5 til 15 nanogram/ml hos patienter under 3 år. En højere startdosis på 7 mg/m2 anbefales derfor til patienter mellem 1 og under 3 år med SEGA (se pkt. 4.2).

**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, og 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 resultater blev generelt observeret ved systemiske eksponeringsniveauer inden for det terapeutiske eksponeringsområde eller derover, bortset fra resultaterne hos rotter, som forekom under den terapeutiske eksponering på grund af høj vævsdistribution.

***Neuroendokrine tumorer***

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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

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 er inden for det terapeutiske eksponeringsområde og 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 AUC0-24t 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.

***Renal angiomyolipom/SEGA***

I toksicitetsstudier med unge rotter omfattede den systemiske toksicitet nedsat legemsvægtstigning og fødeindtag samt forsinket opnåelse af visse udviklingsmæssige milepæle, med fuld eller delvis bedring efter afbrydelse af doseringen. Muligvis med undtagelse af det rotte-specifikke linsefund (hvor unge dyr syntes at være mere modtagelige) synes der ikke at være signifikant forskel mellem unge og voksne dyrs følsomhed over for bivirkningerne ved everolimus. Toksicitetsstudier med unge aber viste ingen relevant toksicitet.

Genotoksicitetsstudier dækkende relevante genotoksicitets-endepunkter 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

Lactosemonohydrat

Lactose

Crospovidon

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC-aluminiumsblister

Pakningsstørrelser: 10, 30, 30×1, 50×1, 60 og 90 stk.

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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 57668

5 mg: 57669

10 mg: 57671

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. februar 2025