

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Everolimus Krka 2,5 mg tabletti

Everolimus Krka 5 mg tabletti

Everolimus Krka 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Everolimus Krka 2,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 74,3 mg laktoosia.

Everolimus Krka 5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 148,5 mg laktoosia.

Everolimus Krka 10 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 297,0 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

2,5 mg tabletti: valkoinen - luonnonvalkoinen soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 10 x 5 mm), toisella puolella merkintä "E9VS" ja toisella puolella "2.5".

5 mg tabletti: valkoinen - luonnonvalkoinen soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 13 x 6 mm), toisella puolella merkintä "E9VS 5".

10 mg tabletti: valkoinen - luonnonvalkoinen soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 16 x 8 mm), toisella puolella merkintä "E9VS 10".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Everolimus Krka -hoidon aloittavalla ja hoitoa seuraavalla lääkäriellä tulee olla kokemusta syövän hoidon toteuttamisesta.

Annostus

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

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

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

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

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

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

Taulukko 1 Everolimus Krka -hoidon annosmuutoksia koskevat suositukset

Haittatapahtuma	Vaikeusaste¹	Everolimus Krka -annoksen muutos
Ei-infektoosi pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Lopeta hoito, jos paranemista ei tapahdu neljän viikon kuluessa
	Vaikeusaste 3	Keskeytä hoito väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuuksia ilmenee uudelleen, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Suutulehdus	Vaikeusaste 2	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos suutulehdus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Muut ei-hematologiset toksisuudet (pois lukien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävää. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuuksia ilmenee uudestaan, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Metaboliset	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat (≥65 vuotta)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, muille rapamysiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamyisiinijohdosten kuten everolimuusin luokkavaikutus. Ei-infektioperäistä pneumoniittia (myös interstitiaalista keuhkosairautta) on ilmoitettu usein Everolimus Krka -hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jotkin tapaukset olivat vaikeita, ja harvinaisissa tapauksissa tilanne on johtanut kuolemaan. Ei-infektioperäisen pneumoniitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä hengitystieoireita ja -löydöksiä kuten hypoksiaa, pleuraeffuusiota, yskää tai hengenahdistusta ja jos infektion, kasvaimen ja muiden lääkehoitoon liittymättömien syiden mahdollisuus on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla. Opportunistiset infektiot kuten pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuume (PJP, PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnostiikassa (ks. ”Infektiot” alla). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista uusista hengitystieoireista ja hengitystieoireiden pahenemisesta.

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

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

Infektiot

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

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

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

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

Yliherkkyysoireet

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

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioedeemalle (esim. hengitysteiden tai kielen turvotukselle sekä siihen mahdollisesti liittyville hengitysvaikeuksille) voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.5).

Suutulehdus

Everolimuusia saavilla potilailla suutulehdus, mukaan lukien suun haavaumat ja suun limakalvotulehdus, on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Suutulehdus ilmenee useimmiten ensimmäisten 8 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Yksihaaraisessa tutkimuksessa everolimuusia ja toista lääkettä saaneilla muilla syöpäpotilailla havaittiin, että alkoholin kortikosteroidia sisältävä oraaliliiuos saattaa vähentää suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutulehduksen hoitoon voi siten kuulua paikallishoitona, kuten alkoholitonta kortikosteroidia sisältävän oraaliliuoksen, profylaktinen ja/tai terapeuttinen käyttö. Alkoholia, vetyperoksidia, jodia ja tinjamijohdannaisia sisältävien suuhuhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seuranta sieni-infektioiden varalta sekä niiden hoitoa suositellaan erityisesti potilailla, joita hoidetaan kortikosteroidipohjaisilla lääkkeillä. Sienilääkkeitä ei tule käyttää, ellei potilaalla ole todettu sieni-infektiota (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvät tapahtumat

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

Laboratoriotutkimukset ja seuranta

Munuaistoiminta

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

Veren glukoosiarvot

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

Veren lipidiarvot

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

Hematologiset määrykset

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

Toiminnalliset neuroendokriiniset kasvaimet

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

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpun toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoiden aineiden samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Jos **kohtalaisen voimakkaan** CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita Everolimus Krka -annoksen muuttamista ennalta arvioitun AUC-arvon perusteella (ks. kohta 4.5).

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Everolimus Krka -valmisteen käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) suositellaan vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Maksan vajaatoimintapotilaiden osalta ei toistaiseksi ole saatavilla haittavaikutusten hallintaan liittyviä annosmuutossuosituksia tukevia teho- ja turvallisuustietoja.

Rokotukset

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

Komplikaatiot haavojen paranemisessa

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

Apuaineita koskevat varoitukset

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

CYP3A4- ja P-gp-estäjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuuksia

CYP3A4- tai P-gp-estäjät voivat suurentaa veren everolimuusipitoisuutta hidastamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

CYP3A4- ja P-gp-induktorit, jotka pienentävät everolimuusipitoisuuksia

Aineet, jotka ovat CYP3A4- tai P-gp-induktoreita, voivat pienentää veren everolimuusipitoisuutta voimistamalla metaboliaa tai ulosvirtausta suoliston soluista.

Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutus everolimuusiin

Lääkeaine	Yhteisvaikutus -	Suosituks ¹ yhteiskäytölle
-----------	------------------	---------------------------------------

yhteisvaikutuskohtaisesti	everolimuusin AUC-/C _{max} -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)		
Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät			
Ketokonatsoli	AUC ↑15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6-7,0)	Everolimus Krka -valmisteen ja voimakkaiden CYP3A4- tai P-gp-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.	
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.		
Telitromysiini, klaritromysiini			
Nefatsodoni			
Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri			
Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät			
Erytromysiini	AUC ↑4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9-3,5)	Jos kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Everolimus Krka -valmisteen kanssa on välttämätöntä, siinä tulee noudattaa varovaisuutta. Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän tai P-gp-estäjän, on harkittava annoksen pienentämistä 5 mg:aan vuorokaudessa tai 2,5 mg:aan vuorokaudessa. Tästä annosmuutoksesta ei kuitenkaan ole kliinisiä tietoja. Yksilöllisen vaihtelun vuoksi suositellut annosmuutokset eivät välttämättä ole kaikille potilaille optimaalisia, joten potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta. Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2-3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Everolimus Krka -annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.	
Imatinibi	AUC ↑3,7-kertaiseksi C _{max} ↑2,2-kertaiseksi		
Verapamiili	AUC ↑3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-3,8)		
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-2,6)		
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Diltiatseemi			
Dronedaroni	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Greippimehu tai muut elintarvikkeet jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).		Yhteiskäyttöä tulee välttää.
Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4/P-gp-induktorit			

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

Aineet joiden plasmapitoisuutta everolimuusi saattaa muuttaa

In vitro -tulosten perusteella 10 mg oraalisen annoksen jälkeiset systeemiset pitoisuudet ovat sitä luokkaa että P-gp:n, CYP3A4:n ja CYP2D6:n esto on epätodennäköinen. CYP3A4:n ja P-gp:n estoa suolessa ei voida kuitenkaan poissulkea. Yhteisvaikutustutkimus terveillä tutkimushenkilöillä osoitti, että samanaikaisesti everolimuusin kanssa suun kautta otettu annos midatsolaamia, joka on herkkä CYP3A-substraatin tunnistin, nosti midatsolaamin C_{max}-pitoisuutta 25 % ja midatsolaamin AUC(0-inf)- pitoisuutta 30 %. Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti everolimuusin aiheuttamasta, suolistossa olevan CYP3A4:n estosta, joten everolimuusi saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta annettavien CYP3A4-substraattien hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettaville CYP3A4-substraateille ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

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

Rokotukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, onko everolimuusilla nais- ja miespuolisille potilaille hedelmättömyyttä aiheuttavia ominaisuuksia, mutta naispuolisilla potilailla on havaittu amenorreaa (sekundaarista amenorreaa ja muita kuukautisiin liittyviä epäsäännöllisyyksiä) ja siihen liittyvää epätasapainoa luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) määrien suhteessa. Ei-kliinisten löydösten perusteella everolimuusi saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

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

Taulukko 3 Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot ^{a, *}
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Anemia
Yleiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia
Melko harvinaiset	Pansytopenia
Harvinaiset	Puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu, hyperglykemia, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hypofosfatemia, diabetes, hyperlipidemia, hypokalemia, nestehukka, hypokalsemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleiset	Makuhäiriö, päänsärky
Melko harvinaiset	Makuaistin puute
Silmät	
Yleiset	Silmäluomien turvotus
Melko harvinaiset	Konjunktiviitti
Sydän	
Melko harvinaiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	
Yleiset	Verenvuoto ^b , hypertensio
Melko harvinaiset	Kuumat aallot, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Pneumoniitti ^c , nenäverenvuodot, yskä
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Veriyskökset, keuhkoembolia
Harvinaiset	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Suutulehdus ^d , ripuli, pahoinvointi
Yleiset	Oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu, limakalvotulehdus, suukipu, dyspepsia, dysfagia
Maksa ja sappi	
Yleiset	ASAT-arvojen suureneminen, ALAT-arvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina
Yleiset	Ihon kuivuus, kynsimuutokset, lievä hiustenlähtö, akne, punoitus, kynsien murtuminen, palmoplantaarinen erytrodysestesia, ihon kesiminen, ihomuutokset
Harvinaiset	Angioödeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleiset	Proteinuria*, veren kreatiniiniarvojen suureneminen, munuaisten vajaatoiminta*
Melko harvinaiset	Lisääntynyt päiväsaikainen virtsaaminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta*
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Epäsäännölliset kuukautiset ^e
Melko harvinaiset	Amenorrea ^e
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsymys, astenia, ääresosien turvotus
Yleiset	Kuume
Melko harvinaiset	Ei-sydänperäinen rintakipu, haavojen huono paraneminen
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	Painon lasku
<p>* Ks. myös alakohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”</p> <p>^a Kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäluokan reaktiot kuten (yleinen) keuhkokuume, virtsatieinfektio; (melko harvinainen) keuhkoputkitulehdus, vyöruusu, sepsis, paise ja yksittäiset opportunisti-infektiotapaukset [esim. aspergilloosi, kandidiaasi, pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuume (PJP, PCP) ja B-hepatiitti (ks. myös kohta 4.4)] ja (harvinainen) virusmyokardiitti</p> <p>^b Kattaa erilaiset eri alueiden verenvuototapahtumat, joita ei ole luetteloitu erikseen</p> <p>^c Kattaa (hyvin yleinen) pneumoniitin, (yleinen) interstitiaalisen keuhkosairauden, keuhkoinfiltraatit ja (harvinainen) alveolien verenvuodon, keuhkotoksisuuden ja alveoliitin</p> <p>^d Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, (yleinen) haavaisen suutulehduksen, suun ja kielen haavaumat sekä (melko harvinainen) kielikipu ja kielitulehdus</p> <p>^e Yleisyysluokittelu perustuu 10-55 -vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin.</p>	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumetapauksia (PJP, PCP), jotkin kuolemaanjohtavia (ks. kohta 4.4).

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

Iäkkäät potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATCKoodi:L01XE10

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Edenneet haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III RADIANT-3- monikeskustutkimuksessa (CRAD001C2324-tutkimus) verrattiin everolimuusin ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään potilaille, joilla oli edenneitä haiman neuroendokriinisiä kasvaimia. everolimuusihoidolla todettiin olevan tilastollisesti merkitseviä kliinisiä etuja lumelääkkeeseen verrattuna, sillä se pidensi etenemisvapaa elossaolon mediaanin 2,4-kertaiseksi (11,04 kk vs 4,6 kk), (riskisuhde 0,35; 95 % lv 0,27-0,45; p < 0,0001) (ks. taulukko 4 ja kuva 1).

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

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, joka arvioitiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) perusteella. Jos taudin todettiin edenneen dokumentoitujen radiologisten löydösten perusteella, tutkija saattoi purkaa potilaan sokkoutuksen.

Tällöin myös lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat mahdollisuuden saada everolimuusihoitoa avoimesti.

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

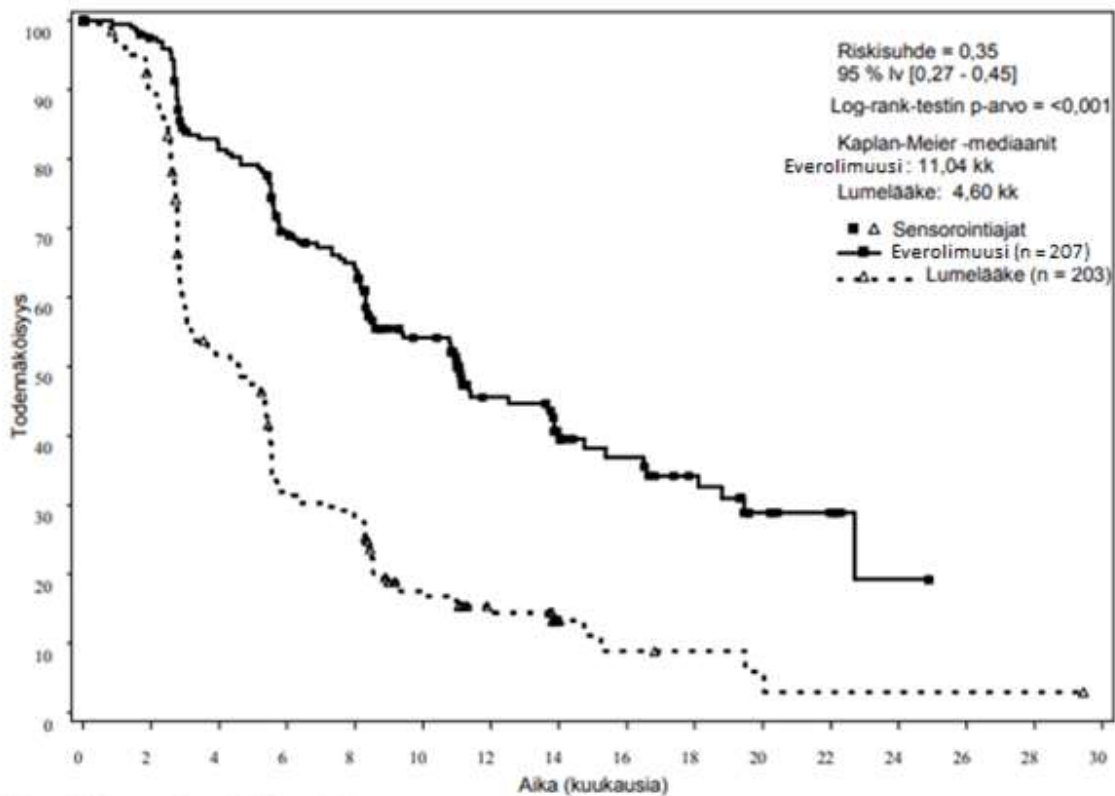
Yhteensä 410 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko everolimuusia 10 mg/vrk (n = 207) tai lumehoitoa (n = 203). Demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaanikä 58 v, 55 % miehiä, 78,5 % valkoihaisia). Molemmissa ryhmissä 58 % potilaista oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa. Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 37,8 viikkoa (vaihteluväli 1,1-129,9 viikkoa) everolimuusia saaneilla potilailla ja 16,1 viikkoa (vaihteluväli 0,4-147,0 viikkoa) lumelääkettä saaneilla potilailla.

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

Taulukko 4 RADIANT-3 - tehoa koskevat tulokset

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

Kuva 1 RADIANT-3 – Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijoiden radiologisten arviointien perusteella)



Edelleen riskin omaavien potilaiden määrä																
Evero- limuusi	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Lumelääke	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Muut tutkimukset

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

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset everolimuusia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa haiman neuroendokriiniset kasvaimet (ks. kohta 4.2 tietoa käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ruoan vaikutus

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Vakaan tilan farmakokinetiikka

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

Erytisyryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Syöpäpotilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei havaittu, että ikä (27-85 v) olisi vaikuttanut merkittävässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan.

Etninen tausta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Geenitoksisuustutkimuksessa, joissa tarkasteltiin relevantteja geenitoksisuuden päätetapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja

rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogeenisia vaikutuksia edes suurimmilla annoksilla, jotka vastasivat 3,9 kertaa (hiiri) ja 0,2 kertaa (rotta) arvioitua kliinistä altistusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaus

Everolimus Krka 2,5 mg tabletit on saatavana 30 tai 90 tabletin pakkauksissa.
Everolimus Krka 5 mg ja Everolimus Krka 10 mg ovat saatavana 10, 30 tai 90 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

MTnr: 35082 (2,5 mg)
MTnr: 35083 (5 mg)
MTnr: 35084 (10 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.9.2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 30.10.2019