

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Everolimus Viatris 2,5 mg tabletit  
Everolimus Viatris 5 mg tabletit  
Everolimus Viatris 10 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*[2,5 mg tabletti]*

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 74,0 mg laktoosia.

*[5 mg tabletti]*

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 147,9 mg laktoosia.

*[10 mg tabletti]*

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 295,8 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluetelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*[2,5 mg tabletti]*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 10 x 5 mm), jonka toisella puolella kaiverrus E9VS ja vastakkaisella puolella kaiverrus 2.5.

*[5 mg tabletti]*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 13 x 6 mm), jonka toisella puolella kaiverrus E9VS 5.

*[10 mg tabletti]*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (noin 16 x 8 mm), jonka toisella puolella kaiverrus E9VS 10.

## 4. KLIININSET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hormonireseptoripositiivinen edennyt rintasyöpä

Everolimus Viatris on tarkoitettu hormonireseptoripositiivisen, HER-2/neu-negatiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon yhdessä eksemestaanin kanssa postmenopausaalilla naisilla, joilla ei ole oireista viskeraalista sairautta ja joiden tauti uusiutuu tai etenee, kun heitä on hoidettu ei-steroidaalaisella aromataasin estäjällä.

### Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

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

### Ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet

Everolimus Viatris on tarkoitettu leikkaukseen soveltuuttomien tai etäpesäkkeisten, hyvin erilaistuneiden (gradus 1 tai 2), ei-toiminnallisten ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten hoitoon aikuisilla, joilla on etenevä tauti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Munuaiskarsinooma

Everolimus Viatris on tarkoitettu levinneen ja etäpesäkkeisen munuaiskarsinooman hoitoon potilailla, joiden tauti on edennyt VEGF-täsmähoidon aikana tai sen jälkeen.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Everolimus Viatris -hoidon aloittavalla ja hoitoa seuraavalla lääkärillä tulee olla kokemusta syövän hoidon toteuttamisesta.

### Annostus

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

Suositusannos on 10 mg everolimuusia kerran vuorokaudessa. Hoitoa tulee jatkaa niihin pitkään kuin siiä havaitaan olevan klinistä hyötyä tai ei hyväksyttävän toksisuuden ilmenemiseen saakka.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääristä 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 Viatris -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 yhteenvetoinen suositellusta annosmuutoksista tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä (ks. myös kohta 4.4).

### **Taulukko 1 Everolimus Viatris -hoidon annosmuutoksia koskevat suositukset**

Haittatahuma	Vaikeusaste <sup>1</sup>	Everolimus Viatris -annoksen muutos
Ei-infektiiosi pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteesseen $\leq 1$ . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Lopeta hoito, jos paranemista ei tapahdu neljän viikon kulussa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä hoito väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteesseen $\leq 1$ . Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuksia ilmenee uudelleen, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.

Suutulehdus	Vaikeusaste 2	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos suutulehdus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ . 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 lükien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävä. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuksia ilmenee uudestaan, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.

Metaboliset tapahtumat (esim. hyperglykemia, dyslipidemia)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3	Väliaikainen annostelun keskeytys. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Trombosytopenia	Vaikeusaste 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteesseen $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 3 ja 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteesseen $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Neutropenia	Vaikeusaste 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteesseen $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteesseen $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Kuumainen neutropenia	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteesseen $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) ja potilaalla ei ole kuumetta. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.

<sup>1</sup> Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Instituten (NCI:n) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE) v3.0.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkääät ( $\geq 65$ 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 Viatris -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).

#### *Pediatriiset potilaat*

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

#### Antotapa

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

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mille rapamysiin johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamysiin johdosten, kuten everolimuusin, luokka vaikutus. Ei-infektioperäistä pneumoniittiä (myös interstitiaalista keuhkosairautta) on ilmoitettu usein Everolimus Viatris -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 lääkehoidon liittymättömiä syiden mahdollisuus on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla.

Opportunistiset infektiot, kuten *pneumocystis jirovecii (carinii)*-keuhkokuuume (PJP, PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnostiikassa (ks. "Infektiot" alla). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan viipymättä kalkista 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 Viatris -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-infektioperäisen pneumoniitin hoitoon, saattavat tarvita *pneumocystis jirovecii (carinii)*-keuhkokuuumeen (PJP, PCP) estohoitoa.

##### Infektiot

Everolimuusilla on immunosuppressiivinen vaiketus, ja se saattaa altistaa potilaan bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektiolle, myös opportunisti-infektiolle (ks. kohta 4.8). Everolimuusia käytävillä potilailla on kuvattu paikallisia ja systeemisiä infekcioita, kuten keuhkokuumetta, muita bakteeri-infekcioita, invasiivisia sieni-infekcioita, kuten aspergilloosia, kandidiasia tai PJP/PCP-keuhkokuumetta ja virusinfekcioita, kuten hepatiitti B viruksen uudelleen aktivoitumista. Jotkin näistä infekcioista olivat vaikeita (esim. johtivat verenmyrkytykseen, hengitysvajaukseen tai maksan vajaatoimintaan) ja johtivat joissakin tapauksissa kuolemaan.

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

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

*Pneumocystis jirovecii (carinii)*-keuhkokuumetapauksia (PJP, PCP), jotkin kuolemaan johtavia, on raportoitu everolimuusia saavilla potilailla. PJP/PCP-tapauksiin voi liittyä yhdistelmäkäyttöä kortikosteroideihin tai muuhun immunosuppressiiviseen hoitoon. PJP/PCP-estohoitoa on harkittava, kun yhdistelmähoitoja kortikosteroideiden tai muiden immunosuppressantien kanssa on tarpeen käyttää.

##### Yliherkkyysreaktiot

Everolimuusin käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyysreaktioita, jotka ilmenevät seuraavina oireina (mutta eivät rajoitu niihin): anafylaksia, hengenahdistus, punoitus, rintakipu tai angioedeema (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

Everolimuusihoidota saavilla potilailla suutulehdus, mukaan lukien suun haavaumat ja suun ihmakalvotulehdus, on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Suutulehdus ilmenee useimmiten ensimmäisten 8 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Yksihaaraisessa tutkimuksessa everolimuusia ja eksemestaania saaneilla postmenopausaalilla rintasyöpäpotilailla havaittiin, että alkoholiton kortikosteroidia sisältävä oraaliuos saattaa vähentää suutuleduksen esiintyvyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvetenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutuleduksen hoitoon voi sitten kuulua paikallishoitojen, kuten alkoholittoman kortikosteroidia sisältävän oraaliuoksen, profylaktinen ja/tai terapeutinen käyttö. Alkoholia, vetyperoksidia, jodia ja timjamijohdannaisia sisältävien suuhuuhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seurantaa sieni-infektioiden varalta sekä niiden hoitoa suositellaan erityisesti potilailla, joita hoidetaan kortikosteroidipohjaisilla lääkevalmisteilla. Sienilääkkeitä ei tule käyttää, ellei potilaalla ole todettu sieni-infektiota (ks. kohta 4.5).

#### Munuaisten vajaatoimintaan liittyvät tapahtumat

Everolimuusihoidota saaneilla potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintatapaustia (munuaisten äkillinen vajaatoiminta mukaan lukien), joista jotkut olivat kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Munuaistoimintaa on seurattava erityisesti, jos potilaalla 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 Viatris -hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

##### Veren glukoosiarvot

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

##### Veren lipidiarvot

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

##### Hematologiset määritykset

Hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofili- ja trombosyyttiarvojen pienemistä on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tutkia potilaan täydellinen verenkuva ennen Everolimus Viatris -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 ensisijaisia tehopäättapauhumaata (etenemisvapaa elossaolo) ja välianalyysi oli kokonaislossaolon (OS) suhteen numeerisesti parempi ryhmässä, joka sai lumelääkkeen ja depotmuotoisen oktreotidin yhdistelmää. Täten everolimuusin turvallisutta ja tehoa ei ole todennettu potilailla, joilla on toiminnallisia neuroendokriinisiä kasvaimia.

##### Ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten ennustetekijät

Potilaille, joilla on ei-toiminnallinen ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriininen kasvain ja hyvä ennustetta ennakoivia tekijöitä lähtötilanteessa, esim. ileumissa sijaitseva primaarikasvain

ja normaalit kromograniini A -arvot tai ei luustoaffisiota, on tehtävä tapauskohtainen hyötyriskiarvio ennen Everolimus Viatris -hoidon aloittamista. Tieto etenemisvapaan elossaolojan pidentymisestä on rajallista alaryhmässä, jonka potilailla oli ileumissa sijaitseva primaarikasvain (ks. kohta 5.1).

#### Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymiointia ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos **kohtalaisen** voimakkaan CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on vältämätöntä, potilaan klinistä tilaa on seurattava tarkasti. Voidaan harkita Everolimus Viatris -annoksen muuttamista ennalta arvioidun AUC-arvon perusteella (ks. kohta 4.5).

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

Mahdollisten yhteisvaikutuksien takia varovaisuutta on noudatettava kun Everolimus Viatris -valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttiin indeksi. Jos Everolimus Viatris -valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttiin 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 Viatris -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 liittyvä annosmuutossuositus tukevia teho- ja turvallisuustietoja.

#### Rokotukset

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

#### Komplikaatiot haavojen paranemisessa

Haavojen huono paraneminen on rapamysiinijohdosten, kuten everolimuusin, luokkavaikutus. Everolimus Viatris -valmisteen perioperatiivisessa käytössä tulee siihen noudattaa varovaisuutta.

#### Sädehoitoon liittyvät komplikaatiot

Vakavia ja vaikeita sädereaktioita (kuten säde-esofagiitti, sädepneumoniitti ja ihmisen sädevauriot), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on ilmoitettu käytettäessä everolimuusia sähdehoidon aikana tai pian sen jälkeen. Sähdehoidon toksisuutta voimistavan vaikutuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät everolimuusia lyhyen ajan sisällä sähdehoidosta.

Sädereaktion uusiutumisoireyhtymää on myös ilmoitettu sähdehoitoa aiemmin saaneilla everolimuusin käyttäjillä. Uusiutumisoireyhtymätapauksissa on harkittava everolimuusihoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

#### Apuaineet

##### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tästä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi on CYP3A4:n substraatti ja myös P-gp:n substraatti ja kohtalainen estääjä. CYP3A4-ja/tai P-gp-toimintaan vaikuttavat valmisteet saattavat siihen vaikuttaa everolimuusin imetyymiseen ja eliminaatioon. Everolimuusi on kipaleva CYP3A4-estääjä ja osittainen CYP2D6-estääjä *in vitro*.

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

##### CYP3A4- ja P-gp-estääjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuutta

CYP3A4- tai P-gp-estääjät voivat suurentaa everolimuusipitoisuutta veressä hidastamalla metabolismaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

##### CYP3A4- ja P-gp-induktorit, jotka pienentävät everolimuusipitoisuutta

Selaiset aineet, jotka ovat CYP3A4- tai P-gp-induktoreita, voivat pienentää everolimuusipitoisuutta veressä voimistamalla metabolismaa tai ulosvirtausta suoliston soluista.

#### Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaiketus everolimuusiin

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC/C <sub>max</sub> -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suositukset yhteyskäytölle
<b>Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estääjät</b>		
Ketokonatsoli	AUC ↑ 15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2–22,5) C <sub>max</sub> ↑ 4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6–7,0)	Everolimus Viatris -valmisteen ja voimakkaiden estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli, posaconatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
Telitromysiini, klaritromysiini		
Nefatsodoni		
Ritonaviri, atatsanaviri, sakinaviri, darunaviri, indinaviri, neviraviri		
<b>Kohtalaisten voimakkaat CYP3A4/P-gp-estääjät</b>		
Erytromysiini	AUC ↑ 4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0–12,6) C <sub>max</sub> ↑ 2,0-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9–3,5)	Jos kohtalaisten voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Everolimus Viatris -valmisteen kanssa on vältämätöntä, siihen tulee noudattaa varovaisuutta. Jos potilaas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisten 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 klinisiä tietoja. Yksilöllisen vaihtelon
Imatinibi	AUC ↑ 3,7-kertaiseksi C <sub>max</sub> ↑ 2,2-kertaiseksi	
Verapamiili	AUC ↑ 3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 2,2–6,3) C <sub>max</sub> ↑ 2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3–3,8)	
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC↑ 2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5–4,7) C <sub>max</sub> ↑ 1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3–2,6)	

<b>Kannabidioli (P-gp-estäjä)</b>	AUC ↑2.5-kertaiseksi $C_{max}$ ↑2.5-kertaiseksi	vuoksi suositellut annosmuutokset eivät vältämättä ole kaikille potilaille optimaalisia, joten potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2–3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Everolimus Viatris -annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.
<b>Flukonatsoli</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Diltiatsemi</b>		
<b>Drone daroni</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Ampre nav iiri, fö amprenav iiri</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Gre ippime hu tai muut elintarvikkeet, jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).	Yhteiskäyttöä tulee välttää.

<b>Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4-induktorit</b>		
<b>Rifampisiini</b>	AUC ↓ 63 % (vaihteluväli 0–80 %) $C_{max}$ ↓ 58 % (vaihteluväli 10–70 %)	Voimakkaiden CYP3A4-induktorien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos potilaas tarvitsee voimakasta CYP3A4-induktorin samanaikaista käyttöä, on harkittava 10 mg Everolimus Viatris -päiväännotksen nostamista 20 mg päiväännotkseen asti, nostaen 5 mg tai vähemmän kerrallaan 4. ja 8. päivänä induktoriin käytön aloittamisen jälkeen. Tämän Everolimus Viatris -annoksen pitäisi säätää AUC-arvot induktorien käyttöä edeltävälle tasolle. Tästä annoksen säätämisenestä ei kuitenkaan ole mitään klinistä näyttöä. Mikäli induktorihoito lopetetaan, on harkittava vähintään 3–5 päivän mittaista jaksoa (kohtuullinen aika entsyymitoiminnan normalisoitumiseen) ennen kuin Everolimus Viatris -annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.
<b>Deksametasoni</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Karbamats e piini, fe no barbitaali, fe nytoini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Efavire nts i, ne virapiini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Mäkkuismaa (Hypericum perforatum)</b>	Ei tutkittu. Huomattavasti matalampi altistus odotettavissa.	Mäkkuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää everolimusihoidon 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-gpn estoja 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  $AUC_{(0-\infty)}$ -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 vaikutusta systeemisesti annettaville CYP3A4-substraateille ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.4).

Everolimuusin ja pitkävaikutteisen oktreetoidin samanaikainen käyttö suurensi oktreetoidin  $C_{\min}$ -arvoa; geometristen keskiarvojen suhde (everolimuusi/lumelääke) oli 1,47. Ei pystytty todentamaan, että ilmio vaikuttaisi kliinisesti merkitsevästi everolimuusin tehoon potilailla, joilla on edenneitä neuroendokriiniä kasvaimia.

Everolimuusin ja eksemestaanin samanaikainen käyttö suurensi eksemestaanin  $C_{\min}$ -arvoa 45 % ja  $C_{2h}$ -arvoa 64 %. Vastaavissa vakaan tilan (4 viikkoa) estradiolipitoisuusissa ei kuitenkaan todettu eroa kahden hoitoryhmän välillä. Eksemestaaniin liittyvien haittavaikutusten määrä ei suurentunut hormonireseptoripositiivista edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat täitä yhdistelmää. Suurentuneet eksemestaanin pitoisuudet eivät todennäköisesti vaikuta lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen.

#### Samanaikainen angiotensiinikonverteasin 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 aikaansaataava immunivaste saattaa heikentyä, joten rokotusten teho voi olla tavanomaista huonompi Everolimus Viatris -hoidon aikana. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Everolimus Viatris -hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Eävä rokotteita ovat esimerkiksi nenään annettava influenssarokote, tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteet, peroraalinen poliorokote, BCG-rokote (Bacillus Calmette-Guérin) sekä keltakuume-, vesirokko- ja TY21a-lavantautirokotteet.

#### Sädehoito

Everolimuusia käytävillä potilailla on raportoitu sädehoidon toksisuuden voimistumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetyys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä [esim. oraalinen, injsoitava tai implantoitu hormonaalinen ehkäisy ilman estrogeenia, progesteronipohjainen ehkäisy, hysterektomia, munatorviklipsit, täydellinen pidättyväisyys, estomenetelmät, kohdunsisäiset ehkäisyvälineet (IUD) ja/tai naisen/miehen sterilisaatio] everolimuusihoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta. Miespuolisia potilaita ei pidä kielää yritymästä 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 ihmisseille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

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

#### Imetyys

Ei tiedetä, erityykö everolimuusi ihmisen rintamaitoon. Rotalla everolimuusi ja/tai sen metabolitit erityvätkin 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 potilaalle hedelmättömyyttä aiheuttavia ominaisuuksia, mutta naispuolisilla potilailla on havaittu amenorreaa (sekundaarista amenorreaa ja

muita kuukausiin liittyvä epäsäännöllisyysjä) ja siihen liittyvää epätasapainoa luteinoivan hormonin (LH) ja folikelia stimuloivan hormonin (FSH) määrien suhteessa. Ei-kiinisten löydösten perusteella everolimuusi saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyn ja koneiden käyttökykyn**

Everolimus Viatris -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyn ja koneiden käyttökykyn. Potilaalle tulee kertoa, että varovaisuutta on noudata tettava ajaessa tai koneita käytettäessä, jos Everolimus Viatris -hoidon aikana esiintyy uupumusta.

#### **4.8 Hattavaikutukset**

##### Turvallisusprofilin yhteenveto

Turvallisusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin yhdestätoista klinisestä tutkimuksesta, joihin on osallistunut 2 879 everolimuusilla hoidettua potilasta. Tutkimuksista viisi oli satunnaistettua, kaksiossokkoutettua, lumekontrolloitua vaiheen III ja kuusi avointa vaiheen I ja II hyväksytyihin käyttöä heisiin liittyvää tutkimusta.

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

Yleisimpää asteen 3–4 hattavaikutuksia (ilmantaantuvius  $\geq 1/100, < 1/10$ ) olivat suutulehdus, anemia, hyperglykemia, infektiot, väsymys, ripuli, pneumoniitti, heikkouden tunne, trombosytopenia, neutropenia, hengenahdistus, proteinuria, lymfopenia, verenvuoto, hypofosfatemia, ihottuma, kohonnut verenpaine, keuhkokkuume, alaniiniaminotransferraasiarvojen (ALAT) suureneminen, aspartaattiaminotransferraasiarvojen (ASAT) suureneminen ja diabetes. Vaikeusasteet ovat CTCAE versioiden 3.0 ja 4.03 mukaisia.

##### Taulukkomuotoinen luettelo hattavaikutuksista

Taulukossa 3 on kuvattu yhdistettyjen turvallisuuksien analyysiin mukaan otettujen ilmoitettujen hattavaikutusten esiintymistihedystä. Hattavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elimjärjestelmäluokituksen 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 ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Hattavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hattavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestysessä.

#### **Taulukko 3 Klinisissä tutkimuksissa ilmoitetut hattavaikutukset**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleiset	Infektiot <sup>a, *</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleiset	Anemia
Yleiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia, lymfedeema
Melko harvinaiset	Pansytopenia
Harvinaiset	Erythroblastopenia (PRCA)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinaiset	Yliherkkyyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemuus</b>	
Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu, hyperglykemia, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hypofosfatemia, diabetes, hyperlipidemia, hypokalemia, nestehukka, hypokalsemia

<b>Psykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	Unettomuus
<b>Keskushermosto</b>	
Hyvin yleiset	Makuhäiriö, päänsärky
Melko harvinaiset	Makuaistin puute
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Silmäluomien turvotus
Melko harvinaiset	Konjunktiviitti
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset	Verenvuoto <sup>b</sup> , hypertensio
Melko harvinaiset	Kuumat aallot, syvä laskimotromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleiset	Pneumoniitti <sup>c</sup> , nenäverenvuodot, yskä
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Veriyskökset, keuhkoembolia
Harvinaiset	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	Suutulehdus <sup>d</sup> , ripuli, pahoinvoindi
Yleiset	Oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu, ihmakalvotulehdus, suukipu, dyspepsia, dysfagia
<b>Maksi ja sappi</b>	
Yleiset	ASAT-arvojen suureneminen, ALAT-arvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalaine n kudos</b>	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina
Yleiset	Ihon kuivuuus, kynsimuutokset, lievä hiustenlähtö, akne, punoitus, kynsien murtuminen, palmoplantaarinen erytrodystesia, ihan kesiminen, ihmamuutokset
Harvinaiset	Angioedeema*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleiset	Nivelkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleiset	Proteinuria*, veren kreatiiniarvojen suureneminen, munuaisten vajaatoiminta*
Melko harvinaiset	Lisääntynyt päiväsakainen virtsaaminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta*
<b>Sukupuolieimet ja rinnat</b>	
Yleiset	Epäsäännölliset kuukautiset <sup>e</sup>
Melko harvinaiset	Amenorrea <sup>e*</sup>
<b>Yleisoireet ja antipaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset	Väsymys, astenia, ääreisosien turvotus
Yleiset	Kuume
Melko harvinaiset	Ei-sydänperäinen rintakipu, haavojen huono paraneminen
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleiset	Painon lasku
<b>Vammat, myrkkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Tuntematon <sup>f</sup>	Sädereaktion uusiutumisoireyhtymä, sädereaktion voimistuminen

*	Ks. myös alakohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”.
a	Kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäloukan reaktiot kuten (yleinen) keuhkokkuume, virtsatieinfektiö; (melko harvinainen) keuhkoputkitulehdus, vyöruusu, sepsis, paise ja yksittäiset opportunisti-infektiotapaukset [esim. aspergilloosi, kandidiaasi, <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> -keuhkokkuume (PJP, PCP) ja B-hepatiitti (ks. myös kohta 4.4)] ja (harvinainen) virusmyokardiitti.
b	Kattaa erilaiset eri alueiden verenvuototapahtumat, joita ei ole luetteloitu erikseen.
c	Kattaa (hyvin yleiset) pneumoniitit, (yleiset) interstitiaalisen keuhkosairauden, keuhkoinfiltratit ja (harvinaiset) alveoliien verenvuodon, keuhkotoksiisuuden ja alveoliitin.
d	Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, (yleiset) haavaisen suutulehduksen, suun ja kielen haavaumat sekä (melko harvinaiset) kielkipu ja kielitulehdus.
e	Yleisyytsluokittelun perustuu 10–55-vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin.
f	Haittavaikutus havaittu markkinoille tulon jälkeen.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Klinisissä 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 odottettu tapahtuma.

Sekä klinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa haittatahumaraporteissa everolimuusi on yhdistetty munuaisten vajaatoimintatapauksiin (kuolemaan johtavia tapauksia mukaan lükien) ja proteinuriaan. Munuaistoiminnan seuraaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Klinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt amenorreatapauksia (sekundaarista amenorreaa ja muita kuukausiin liittyviä epäsäännöllisyysä).

Klinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt PJP/PCP-tapauksia, jotkin kuolemaanjohtavia (ks. kohta 4.4).

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

#### Läkkääät potilaat

Onkologian yhdistettyjen turvallisuustietojen mukaan 37 % everolimuusilla 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 lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Ihmisiillä 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

Farmakoterapeutinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EG02

#### Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on selektiivinen mTOR-estäjä (nisäkkään rapamysiinin kohde). mTOR on solun toiminnan kannalta keskeinen serumiini-treoniini-kinaasi, jonka toiminnan tiedetään olevan yläkäivistä monissa ihmisen syövissä. Everolimuusi sitoutuu solun sisäiseen FKBP-12-proteiiniin ja muodostaa mTOR 1:n toimintaa estävän kompleksin (mTORC1:n). mTORC1-signalointireitin estyminen häiritsee translaatiota ja proteiinisynteesiä vähentämällä ribosomaalisen S6-proteiinikinaasin (S6K1) ja eukaryoottien elongaatiotekijää 4E:tä sitovan proteiinin (4EBP-1) toimintaa. Molemmat proteiinit säätelevät solusykliin, angiogeneesiin ja glykolyysiin osallistuvien proteiinien toimintaa. S6K1:n arvellaan fosforyloivan estrogenireseptorin toiminnallista vaikutuskohtaa 1, joka aiheuttaa ligandista riippumattoman reseptorin aktivaation. Everolimuusi pienentää kasvaimen angiogeneesiä (uudisverisuonitusta) tehovaraisesti verisuonidoteelin kasvutekijän (VEGF) pitoisuutta. Everolimuusi estää tehokkaasti kasvainsoluja, endoteelisoluja, fibroblastien ja verisuonten sileiden lihassoluja kasvua ja jakautumista, ja sen on osoitettu vähentävän kiinteissä kasvaimissa tapahtuvaa glykolyysiä *in vitro* ja *in vivo*.

#### Klininen teho ja turvallisuus

##### *Hormonireseptoripositiivinen edennyt rintasyöpä*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III BOLERO-2 (CRAD001Y2301) monikeskustutkimuksessa verrattiin everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmään postmenopausaalaisilla naisilla, joilla oli estrogenireseptoripositiivinen, HER2/neu-negatiivinen, edennyt rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolioidon jälkeen. Satunnaistamisen ositus tehtiin aiemmalle hormoniterapialle todetun dokumentoidun herkyyden ja todettujen viskeraalisten etäpesäkkeiden perusteella. Herkkyys aiemmalle hormonihoidolle määriteltiin tarkoittamaan joko (1) vähintään yhdestä aiemmasta hormonihoidosta saatua dokumentoitua klinistä hyötyä (täydellinen vaste [CR], osittainen vaste [PR], vakaa tauti  $\geq 24$  viikkoa) edennytä tautia sairastavalla tai (2) vähintään 24 kuukauden ajan saatua liitännäishormonihoidoa ennen taudin uusiutumista.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, jonka tutkijalääkäri (paikallinen radiologi) arvioi RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) perusteella. Etenemisvapaata elossaoloa koskevia tuloksia tukevat analyysit perustuivat riippumattoman radiologin keskitetysti tekemään arvioon.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaalo (OS), objektiivinen vasteprosentti, kliininen hyöty, turvallisuus, elämänlaadun muutos ja aika toimintakykyluokituksen (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) heikkenemiseen.

Yhteensä 724 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan everolimuusin (10 mg/vrk) ja eksemestaanin (25 mg/vrk) yhdistelmää ( $n = 485$ ) tai lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmää (25 mg/vrk) ( $n = 239$ ). Lopullisen OS-analyysin ajankohtana everolimuusihoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa (vaihteluväli 1,0–199,1 viikkoa). Eksemestaanihoidon keston mediaani oli pidempi everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, jossa hoidon kesto oli 29,5 viikkoa (1,0–199,1) kuin lumelääkettä ja eksemestaania saaneiden ryhmässä, jossa hoidon kesto oli 14,1 viikkoa (1,0–156,0).

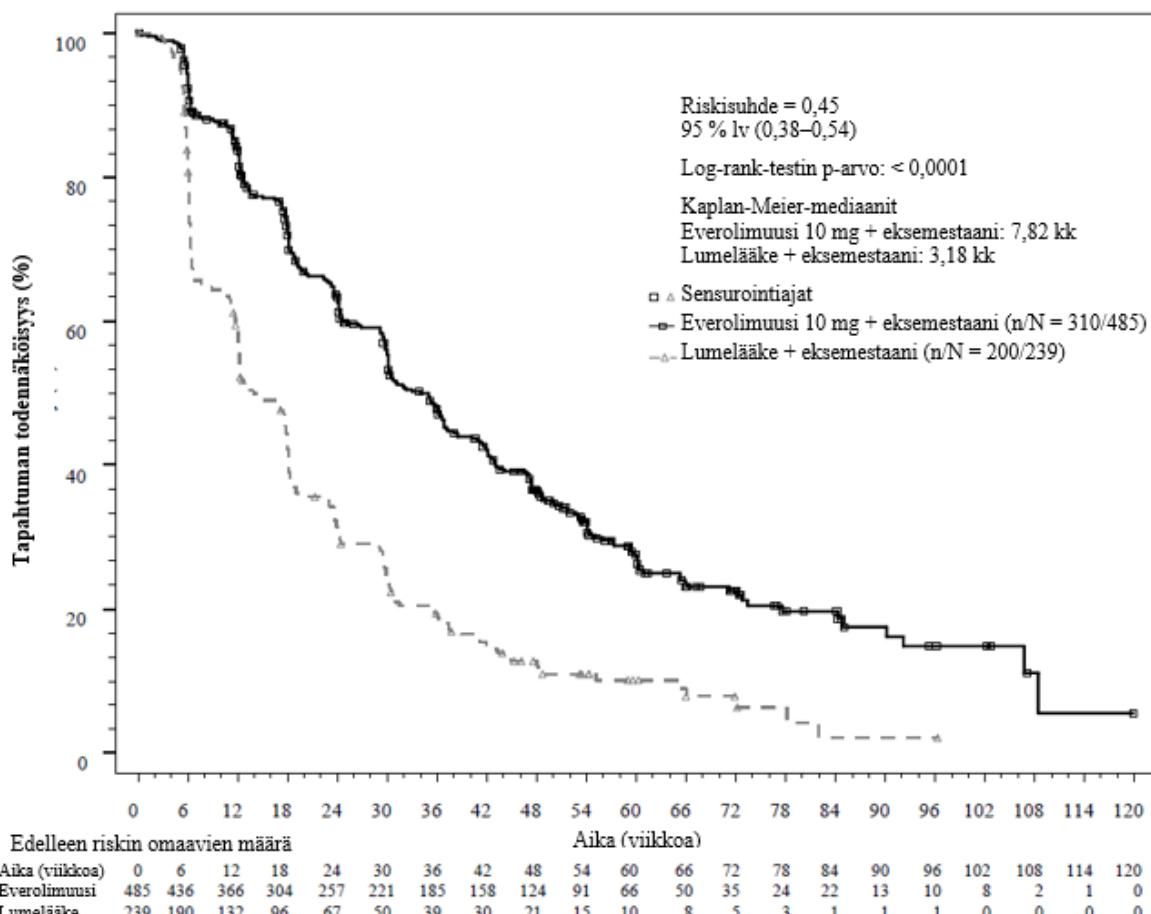
Ensisijaisen päätetapahtuman tehoa koskevat tulokset saatettiin lopullisesta etenemisvapaasta elossaoloa koskeneesta analyysista (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmässä potilaat eivät vaihtaneet käyttämään everolimuusia taudin edettyä.

#### Taulukko 4 BOLERO-2, tehoa koskevat tulokset

Analyysi	Everolimuusi <sup>a</sup> n = 485	Lumelääke <sup>a</sup> n = 239	Riskisuhde	p-arvo
<b>Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
Tutkijan radiologinen arvio	7,8 (6,9–8,5)	3,2 (2,8–4,1)	0,45 (0,38–0,54)	< 0,0001
Riippumaton radiologinen arvio	11,0 (9,7–15,0)	4,1 (2,9–5,6)	0,38 (0,31–0,48)	< 0,0001
<b>Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
Kokonaiselossaolon mediaani	31,0 (28,0–34,6)	26,6 (22,6–33,1)	0,89 (0,73–1,10)	0,1426
<b>Paras kokonaivaste (%) (95 % lv)</b>				
Objektiivinen vasteluku <sup>b</sup>	12,6 % (9,8–15,9)	1,7 % (0,5–4,2)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
Kliininen hyöty <sup>c</sup>	51,3 % (46,8–55,9)	26,4 % (20,9–32,4)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Yhdessä eksemestaanin kanssa  
<sup>b</sup> Objektiivinen vasteluku = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen  
<sup>c</sup> Kliininen hyöty = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen tai joiden tauti oli vakaa  $\geq 24$  viikon ajan  
<sup>d</sup> Ei sovellettavissa.  
<sup>e</sup> p-arvo lasketaan tarkasta Cochran-Mantel-Haenszelin testistä käyttäen Cochran-Armitage-permutatiotestin osittettua versiota.

**Kuva 1 BOLERO-2 Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan-Meier- käyrät (tutkijan radiologinen arvio)**



Tutkijan arvioon perustuneen etenemisvapaan elossaolon suunniteltu alaryhmäanalyysi tuki arviota hoidon vaikutuksesta etenemisvapaaseen elossaoloon. Everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä todettiin positiivinen hoitovaikutus kaikissa analysoiduissa alaryhmässä (ikä, herkkyys aiemmalle hormonaaliselle hoidolle, syöpäsairaiden elinten lukumäärä, pelkkien luuleesioiden olemassaolo lähtötilanteessa sekä viskeraalisten metastaasien olemassaolo, ja analyysit tärkeimmistä demografisista ja prognostisista alaryhmistä) verrattuna lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmään; riskisuhde oli 0,25–0,60.

Kahden hoitoryhmän välillä ei todettu eroa ajassa, joka kului yleisen elämänlaadun ja toimintakyvyn QLQ-C30-pisteiden heikkenemiseen  $\geq 5\%:$ lla.

Kolmiryhäisessä, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen II BOLERO-6-tutkimuksessa (CRAD001Y2201) verrattiin everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää pelkkään everolimuusiin ja kapesitabiiniin postmenopausaalilla naisilla, joilla oli estrogenireseptoripositiivinen, HER2/neu-negatiivinen paikallisesti edennyt, uusiutunut tai metastasoinut rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolioidon jälkeen.

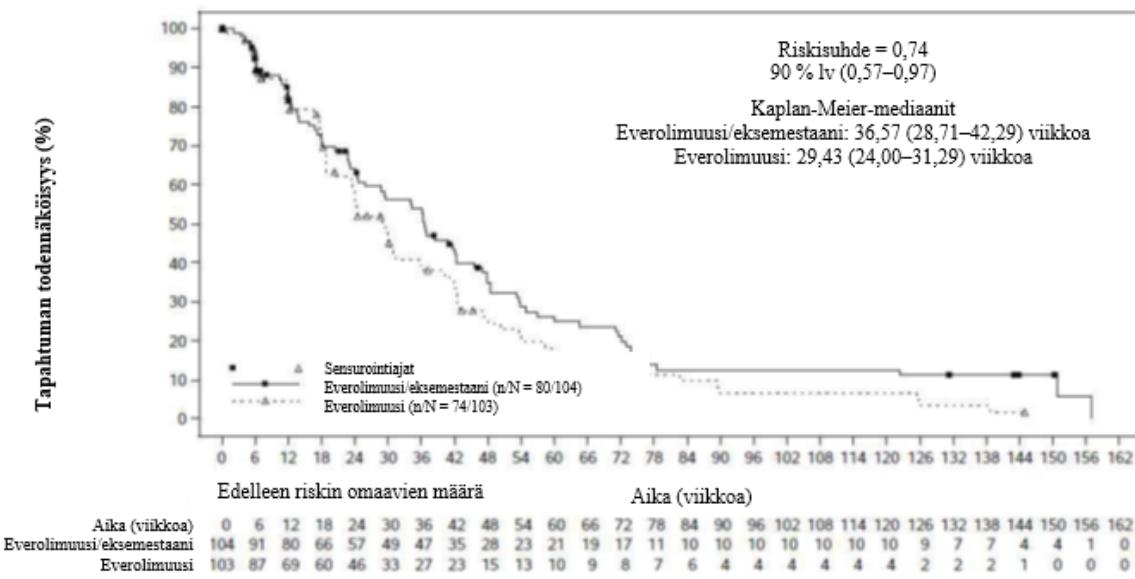
Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaan elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmän käytössä pelkkään everolimuusiin verrattuna. Tärkeimpänä toissijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaan elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmän käytössä kapesitabiiniin verrattuna.

Muita toissijaisia tavoitteita olivat kokonaiselossaalon, objektiivisen vasteosuuden, kliinisen hyötyprosentin, turvallisuuden, ECOG-toimintakykyluokan heikkenemiseen kuluvan ajan, elämänlaadun heikkenemiseen kuluvan ajan ja hoitotytyväisyyden arvointi. Muodollisia tilastollisia vertailuja ei suunniteltu.

Yhteensä 309 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan everolimuusin (10 mg/vrk) + eksemestaanin (25 mg/vrk) yhdistelmää ( $n = 104$ ), pelkkää everolimuusia (10 mg/vrk) ( $n = 103$ ) tai kapesitabiinia (1 250 mg/m<sup>2</sup> annos kahdesti vuorokaudessa 2 viikon ajan ja sen jälkeen viikon tauko; 3 viikon hoitojakso) ( $n = 102$ ). Tiedonkeruun katkaisuhetkenä hoidon keston mediaani oli 27,5 viikkoa (vaihteluväli 2,0–165,7) everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, 20 viikkoa (1,3–145,0) everolimuusiryhmässä ja 26,7 viikkoa (1,4–177,1) kapesitabiiniryhmässä.

Lopullinen etenemisvapaata elossaoloa koskenut analyysi perustui 154:ään havaittuun etenemisvapaan elossaolon tapahtumaan, jotka paikallinen tutkija oli arvioinut. Tulosten perusteella arvioitu riskisuhde oli 0,74 (90 % lv: 0,57–0,97), everolimuusin ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmän edaksi suhteessa everolimuusiryhmään. Etenemisvapaan elossaolon mediaani yhdistelmähoitoryhmässä oli 8,4 kk (90 % lv: 6,6–9,7) ja everolimuusiryhmässä 6,8 kk (90 % lv: 5,5–7,2).

**Kuva 2      BOLERO-6 Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijan radiologinen arvio)**



Tärkeimmässä toissijaisessa päättetapahtumassa eli etenemisvapaassa elossaolossa arvioitu riskisuhde oli 1,26 (90 % lv: 0,96–1,66) kapesitabiiniryhmän eduksi suhteessa everolimuusin ja ekssemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmään, perustuen yhteensä 148 havaittuun etenemisvapaan elossaolon tapahtumaan.

Kokonaiselossaoloa koskevan toissijaisen päättetapahtuman tulokset eivät olleet yhdenmukaisia etenemisvapaata elossaoloa koskevan ensisijaisen päättetapahtuman kanssa; havaitun trendin perusteella tulokset olivat paremmat pelkkää everolimuusia saaneiden ryhmässä.

Kokonaiselossaolon arvioitu riskisuhde oli 1,27 (90 % lv: 0,95–1,70) pelkkää everolimuusia saaneiden ryhmässä verrattaessa everolimuusin ja ekssemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmään. Everolimuusin ja ekssemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmän kokonaiselossaolon arvioitu riskisuhde oli 1,33 (90 % lv: 0,99–1,79) verrattaessa kapesitabiiniryhmään.

#### *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 potilailla, joilla oli edenneitähaiman neuroendokriinisiä kasvaimia. Everolimuusi-hoidolla todettiin olevan tilastollisesti merkitseviä klinisiä etuja lumelääkkeeseen verrattuna, sillä se pidensi etenemisvapaan 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 5 ja kuva 3).

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

Tutkimuksen ensisijainen päättetapahtuma 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 everolimuusihoitaa avoimesti.

Toissijaisia päättetapahtumia olivat turvallisuus, objektiivinen vasteprosentti, vasteen kesto ja kokonaiselossaolo (OS).

Yhteensä 410 potilaasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko everolimuusihoitaa 10 mg/vrk (n = 207) tai lumehoitaa (n = 203). Demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaani-ikä 58 v, 55 % miehiä, 78,5 % valkoihoisia). Molemmissa ryhmissä 58 % potilaista oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa. Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 37,8 viikkoa

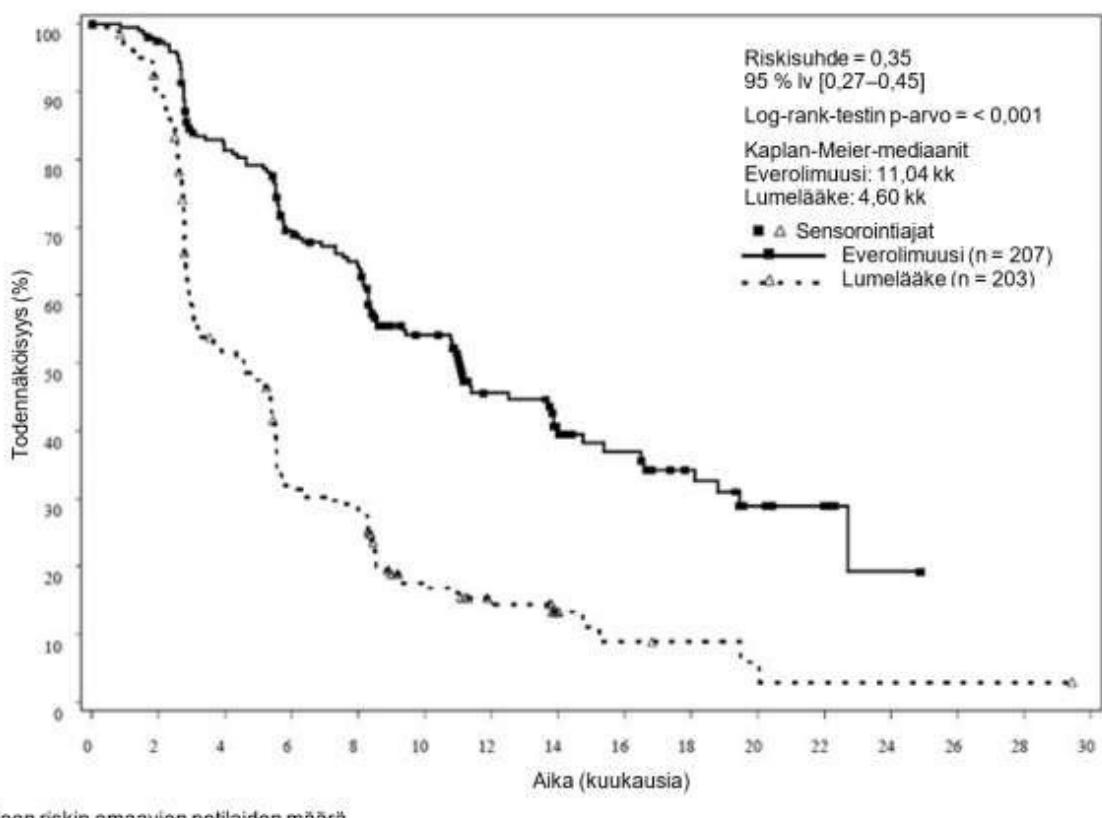
(vaihteluväli 1,1–129,9 viikkoa) everolimuusia saaneilla potilailla ja 16,1 viikkoa (vaihteluväli 0,4–147,0 viikkoa) lumelääkettä saaneilla potilailla.

Alunperin lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 172 potilaasta 203:sta (84,7 %) siirtyi taudin etenemisen tai tutkimuskoodin avaamisen jälkeen avoimeen everolimuusihoiittoon. 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 5 RADIANT-3 – tehoa koskevat tulokset**

Populaatio	Everolimuusi n = 207	Lumelääke n = 203	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo
<b>Ete ne mis vapaan e linajan me diaani (kk) (95 % lv)</b>				
Tutkijan radiologinen arvio	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Rüppumaton radiologinen arvio	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
<b>Kokonaiselossaolon me diaani (kk) (95 % lv)</b>				
Kokonaiselossaolon mediaani	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Kuva 3 RADIANT-3 – Ete ne misvapaa elossaolo: Kaplan-Meier-käyrät (tutkijoiden radiologisten arvointien perusteella)**



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

*Edenneet ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet*  
RADIANT-4 (tutkimus CRAD001T2302) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen III

monikeskustutkimus, jossa everolimuusin ja parhaan mahdollisen tukioidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukioidon yhdistelmään potilailla, joilla oli edenneitää, hyvin erilaisia (gradus 1 tai gradus 2), ei-toiminnallisia ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinia kasvaimia ja joilla ei ollut anamneessä karsinoidioreyhtymää eikä aktiivisia karsinoidioreyhtymää liittyviä oireita.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, joka arvioitiin RECIST-kriteerein ja joka perustui riippumattomaan radiologiseen arvioon. Etenemisvapaata elossaoloa tutkittiin myös lisääanalyssissä, joka perustui paikallisen tutkijan arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo, kokonaisvasteosuuus, taudin hallintaprosentti, turvallisuus, elämänlaadun muutos (FACT-G) ja aika Maailman terveysjärjestön (WHO) toimintakykyluokituksen heikkenemiseen.

Yhteensä 302 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko everolimuusia (10 mg vuorokaudessa) (n = 205) tai lumelääkettä (n = 97). Ryhmien demografiset ominaisuudet ja taudin piirteet olivat yleisesti ottaen tasapainossa (mediaani-ikä 63 v [vaihteluväli 22–86], 76 % valkoilhoisia, somatostatiinianalogien [SSA] käyttöanamneesi). Sakkoutetun hoidon mediaanikesto oli everolimuusiryhmässä 40,4 viikkoa ja lumeryhmässä 19,6 viikkoa. Etenemisvapaan elossaolon ensisijaisen analyysin jälkeen 6 potilasta siirtyi lumelääkeryhmästä avoimeen everolimuusihoitoon.

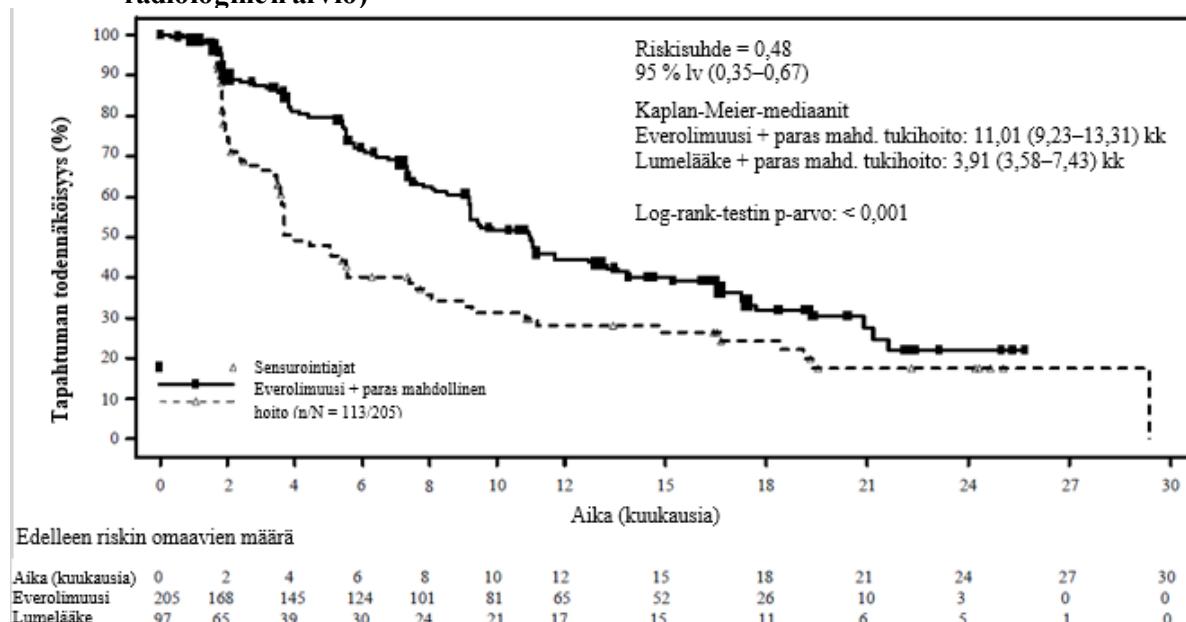
Ensisijaista päätetapahtumaa, etenemisvapaata elossaoloa (riippumaton radiologinen arvio), koskevat tehotulokset perustuivat etenemisvapaan elossaolon lopulliseen analyysiin (ks. taulukko 6 ja kuva 4). Etenemisvapaata elossaoloa (tutkijan radiologinen arvio) koskevat tehotulokset saatettiin lopullisesta kokonaiselinajan analyysistä (ks. taulukko 6).

#### Taulukko 6 RADIANT-4 – etenemisvapaata elossaoloa koskevat tulokset

Populaatio	Everolimuusi n = 205	Lumelääke n = 97	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo <sup>a</sup>
<b>Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
Riippumaton radiologinen arvio	11,01 (9,2–13,3)	3,91 (3,6–7,4)	0,48 (0,35–0,67)	< 0,001
Tutkijan radiologinen arvio	14,39 (11,24–17,97)	5,45 (3,71–7,39)	0,40 (0,29–0,55)	< 0,001

<sup>a</sup> Yksitahoinen p-arvo, perustuu stratifioituun log-rank-testiin

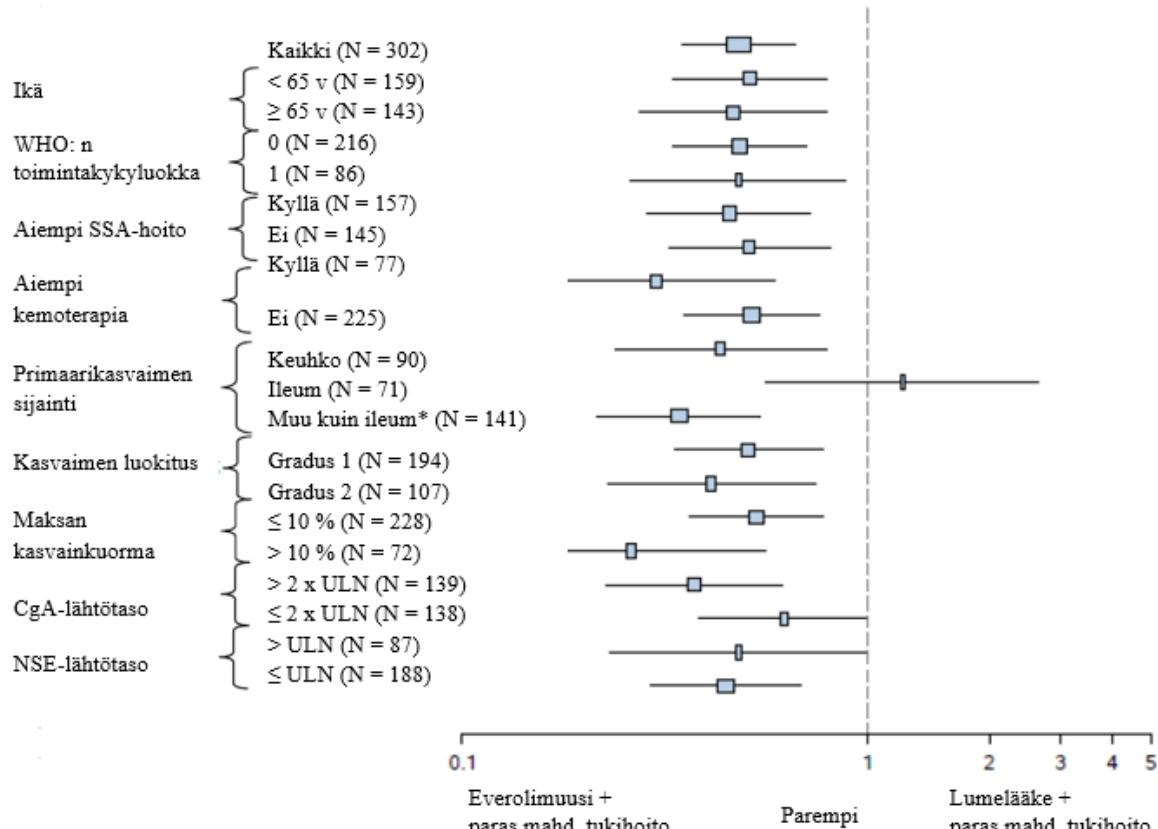
Kuva 4 RADIANT-4 – Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier–käyrät (riippumaton radiologinen arvio)



Lisääanalyseissä on todettu positiivinen hoitovaikuttus kaikkissa alaryhmissä lukuun ottamatta

alaryhmää, jonka potilaiden primaarikasvain sijaitsi ileumissa (ileum: HR 1,22 [95 % lv 0,56–2,65]; muu kuin ileum: HR 0,34 [95 % lv 0,22–0,54]; keuhko: HR 0,43 [95 % lv 0,24–0,79]) (ks. kuva 5).

### Kuva 5 RADIANT-4 – Etenemisvapaan elossaolon tulokset ennalta määritellyjen potilasryhmien mukaisesti esitettyinä (riippumaton radiologinen arvio)



\* Muu kuin ileum: mahalaukku, paksusuoli, peräsuoli, umpsiläke, umpsisuoli, pohjukaissuoli, jejunum, karsinooman primaarisijainti tuntematon tai lähtökohta muualla ruoansulatuskanavan alueella

ULN: viitearvojen yläraja

CgA: kromogroniini A

NSE: neuronispesifinen enolaasi

Riskisuhde (95 % lv) perustuu stratifioituu Coxin malliin.

Kokonaiselajan lopullinen analyysi ei osoittanut tilastollisesti merkitseväät eroa everolimuusivalmistetta tai lumelääkettää saaneiden potilaiden välillä tutkimuksen sokkoutetun vaiheen aikana (HR 0,90 [95 % lv 0,66–1,22]).

Ryhmiä väillä ei todettu eroa WHO:n toimintakykyluokan selvään heikkenemiseen (HR= 1,02; [95 % lv: 0,65–1,61]) kuluneessa ajassa eikä ajassa, joka kului elämänlaadun selvään heikkenemiseen (FACT-G-kokonaispisteiden HR= 0,74; [95 % lv: 0,50–1,10]).

#### *Edennyt munuaiskarsinooma*

Everolimuusia (10 mg/vrk) ja lumelääkettä, joita käytettiin yhdessä parhaan mahdollisen tukihoidon kanssa, vertailtiin vaiheen III kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa RECORD-1-monikeskustutkimussa (CRAD001C2240-tutkimus) potilailla, joiden etapésäkkeinen munuaiskarsinooma oli edennyt aiemman VEGFR-tyrosiinikinaasinestäjähoidon aikana tai sen jälkeen (kyseessä joko sunitinibi, sorafenibi tai molemmat). Myös aiempi bevasitumabi- ja alfainterferonihoito salittiin. Potilaat ositettiin Memorial Sloan-Kettering Cancer Center- eli MSKCC-keskuksen ennustepisteiden (hyvä, kohtalaisen ja huonon ennusteen ryhmät) perusteella ja aiempien syöpähoitojen määrän (1 tai 2 aiempaa VEGFR-tyrosiinikinaasin estäjähaitoa) perusteella.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Se dokumentoitiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) perusteella ja arvioitiin sokkoutetun, riippumattoman keskitetyn arvioinnin avulla. Toissijaisia päätetapahtumia olivat siedettävyys,

objektiivinen kasvainhoitovaste, kokonaiselossaoloaika, tautiin liittyvät oireet ja elämänlaatu. Jos dokumentoitujen radiologisten löydösten perusteella todettiin taudin edenneen, tutkija saattoi purkaa potilaan sokkoutuksen, jolloin lumeryhmään satunnaistetut henkilöt saivat mahdollisuuden käyttää avointa everolimuusihitoa 10 mg:n vuorokausia noksilla. Riippumaton tietojen seurantaryhmä (Independent Data Monitoring Committee) suositti tutkimuksen lopettamista toisen välianalyysin yhteydessä, sillä ensisijainen päätetapahtuma oli saavutettu.

Yhteensä 416 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan everolimuusia ( $n = 277$ ) tai lumehoittoa ( $n = 139$ ). Demografiset ominaisuudet olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (yhdistettyjen tietojen mukaan mediaani-ikä oli 61 v [vaihteluväli 27–85], 78 % oli miehiä, 88 % valkoihoisia, 74 % oli saanut yhtä aiempaa VEGFR-tyrosiinikinaasin estäjähoitoa ja 26 % taas kahta tällaista hoitoa). Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 141 päivää (vaihteluväli 19–451 päivää) everolimuusia saaneilla potilailla ja 60 päivää (vaihteluväli 21–295 päivää) lumelääkettä saaneilla potilailla.

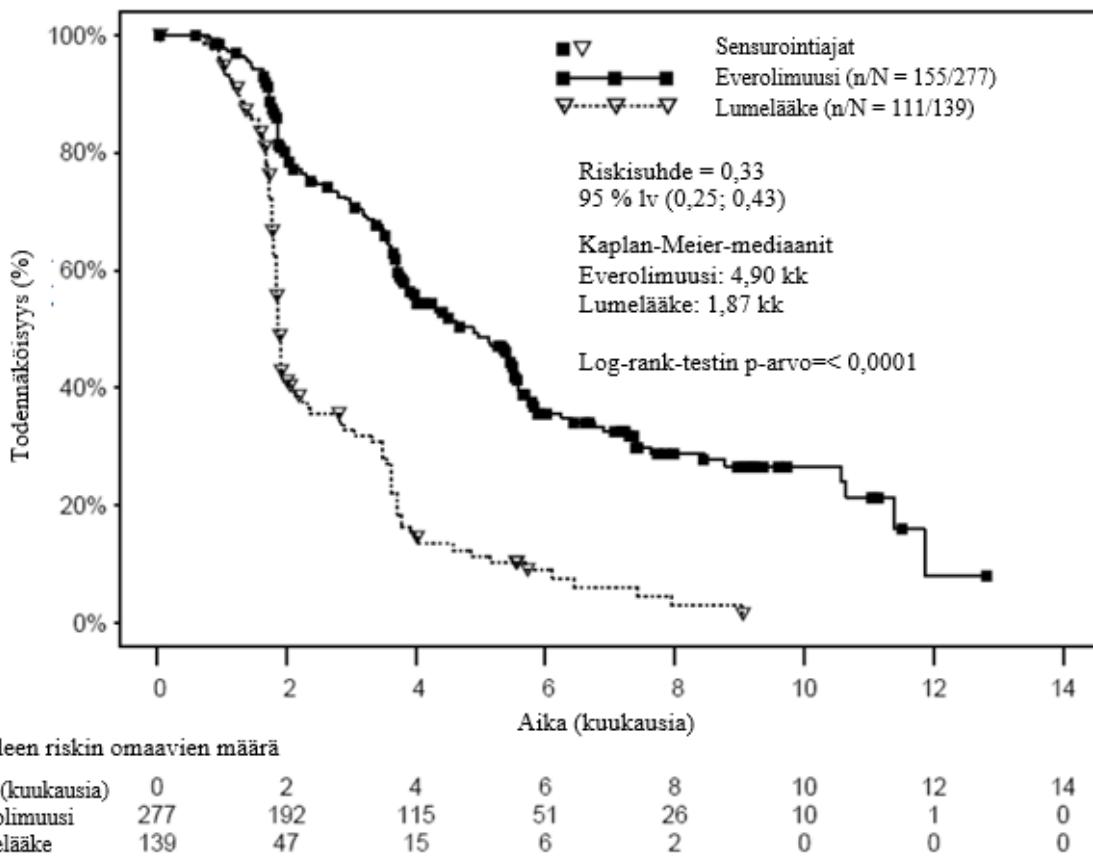
Everolimuusi oli tilastollisesti merkittävässä määrin tehokkaampi kuin lumehoito ensisijaisen etenemisvapaan elinajan päätetapahtuman suhteen. Everolimuusi pienensi taudin etenemisen tai kuoleman riskiä 67 % (ks. taulukko 7 ja kuva 6).

#### Taulukko 7 RECORD-1 – Tulokset: taudin etenemisvapaa elinaika

Populaatio	n	Everolimuusi $n = 277$	Lumelääke $n = 139$	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo
<b>Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)</b>					
<b>Ensisijainen analyysi</b>					
Kaikki (sokkoutettu, riippumaton keskitetty arvio)	416	4,9 (4,0–5,5)	1,9 (1,8–1,9)	0,33 (0,25–0,43)	< 0,0001 <sup>a</sup>
<b>Supportiiviset/herkkysanalyysit</b>					
Kaikki (tutkijan paikallinen arviointi)	416	5,5 (4,6–5,8)	1,9 (1,8–2,2)	0,32 (0,25–0,41)	< 0,0001 <sup>a</sup>
<b>MSKCC-ennustepisteet (sokkoutettu, riippumaton keskitetty arviointi)</b>					
Hyvä ennuste	120	5,8 (4,0–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,31 (0,19–0,50)	< 0,0001
Kohtalainen ennuste	235	4,5 (3,8–5,5)	1,8 (1,8–1,9)	0,32 (0,22–0,44)	< 0,0001
Huono ennuste	61	3,6 (1,9–4,6)	1,8 (1,8–3,6)	0,44 (0,22–0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratifioitu log-rank-testi					

#### Kuva 6 RECORD-1 – Etenemisvapaa elinaika: Kaplan-Meier-käyrät (riippumaton

## keskitetty arvointti)



Everolimuusiryhmässä etenemisvapaa elinaikaprosentti oli 6 kk kohdalla 36 % ja lumeryhmässä 9 %.

Everolimuusiryhmässä 5 potilaalla (2 %) todettiin vahvistettu osittainen kasvaimen hoitovaste, lumeryhmässä taas ei kenelläkään. Etenemisvapaa elinaika parani lähinnä populaatiossa, jossa taudin eteneminen pysähtyi (vastaten 67 prosenttia everolimuusihoiduryhmästä).

Kokonaiselossaolossa ei todettu tilastollisesti merkitsevä hoitoon liittyvä eroa (riskisuhde 0,87, luottamusväli 0,65–1,17,  $p = 0,177$ ). Lumeryhmään satunnaistettujen potilaiden siirtyminen taudin etenemisen jälkeen avoimeen everolimuusihoidoon vaikeutti hoitoon liittyvien erojen havaitsemista kokonaiselossaolon kohdalla.

### Muut tutkimukset

Everolimuusihoidoa saavilla potilailla suutulehdus on yleisin min raportoitu haittavaikutus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Myöntiluvan myöntämisen jälkeisessä, yksiharaissa tutkimuksessa postmenopausaalaisille, edennytä rintasyöpää sairastaville potilaalle ( $n = 92$ ) annettiin paikallishoitona alkoholitonta deksametasoni-oraaliliuosta 0,5 mg/5 ml suuvetenä (4 kertaa päivässä ensimmäisten 8 hoitovilikon aikana) vähentämään suutulehduksen esiintyvyttä ja vaikeusastetta. Samanaikaisesti potilaalle alottiin everolimuusihoido (10 mg/vrk) yhdessä eksemestaanin (25 mg/vrk) kanssa. Vaikeusasteen  $\geq 2$  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 kandidaasi, jonka esiintyvyys oli hieman korkeampi ja jota raportoitiin 2,2 % ( $n = 2/92$ ) potilaista.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset

viitelääkevalmiseen, joka sisältää everolimuusia, käytöstä kaikkien pediatristen potilaaryhmien hoidossa käyttöaiheissa haiman neuroendokriiniset kasvaimet, rintakehän alueen neuroendokriiniset kasvaimet ja munuaiskarsinooma (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Potillailla, joilla oli edenneitähäntä kasvaimia, everolimuusin huippupitoisuusien ( $C_{max}$ ) saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1 tunti, kun 5 mg:n tai 10 mg:n everolimuusiannostot otettiin kerran vuorokaudessa joko tyhjään mahaan tai pienien rasvattoman välipalan yhteydessä.  $C_{max}$  on suhteessa annokseen 5–10 mg:n 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 %. Vähäravainen ateria pienensi AUC-arvoa 32 % ja  $C_{max}$ -arvoa 42 %. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ruoka ei vaikuttanut elimistöön imetyyneen lääkkeen pitoisuus-aikaprofiiliin.

### Jakautuminen

Veren ja plasman everolimuusipitoisuusien suhde riippuu lääkkeen pitoisuksista ja on 17–73 %, kun pitoisuus on 5–5 000 ng/ml. Syöpäpotillailla, jotka käyttävät 10 mg:n everolimuusiannoksia vuorokaudessa, noin 20 % kokoveren everolimuusista on plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosenttista sekä terveillä henkilöillä että potillailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potillailla, joilla oli edenneitähäntä 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 verenkierrossa havaittava komponentti on everolimuusi. Ihmisveressä on havaittu kuusi everolimuusin päämetaboliittiä, joista kolme on monohydroksyloituneita metaboliitteja, kaksi rengaskentteen hydrolysin kautta muodostuvia metaboliitteja, ja yksi everolimuusin fosfatidylkoliinikonjugaatti. Näitä metaboliitteja havaittiin myös eläimillä tehdissä toksisuustutkimuksissa, ja niiden aktiviteetti vaikutti olevan noin 100 kertaa pienempi kuin kantaaineen. Näin ollen everolimuusin katsotaan aikaansaavan valtaosan farmakologisesta kokonaivaikutuksesta.

### Eliminaatio

Oraalisesti annosteltujen 10 mg/vrk:n everolimuusiannosten puhdistuman (Cl/F) kesiarvo oli 24,5 l/h potillailla, joilla oli edenneitähäntä kasvaimia. Everolimuusin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 30 tuntia.

Syöpäpotilailla ei ole tehty spesifisiä eliminaatiotutkimuksia, mutta käytettävissä on elinsiirtopotilailla tehdystä 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 potilaille, joilla oli edenneitähäntä kasvaimia, vakaan tilan  $AUC_{0-\tau}$  oli suhteessa annokseen 5–10 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä. Vakaan tilaan 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 minimipitoisuusien välillä oli merkitsevä korrelaatio.

### Erityisryhmät

#### *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 potilaasiin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ensimmäisessä tutkimuksessa everolimuusin AUC-keskiarvo 8 potihalla, 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 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 vaikaa (Child-Pugh-luokka C).

Toistuvien annosten farmakokinetiikan simulaatiot tukevat Child-Pugh-luokitukseen perustuvien annossuositusten 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 populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tutkittiin 170 potilasta, joilla oli edenneită kiihtyvää kasvaimia, kreatiiniupuhdistuman (25–178 ml/min) ei havaittu vaikuttavan merkitsevässä määrin oraalisesti annostellun everolimuusin puhdistumaan. Elinsiiron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiiniupuhdistuman vaihteluväli 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan elinsiirtopotilailla.

#### *Läikkääät potilaat*

Syöpäpotilailla tehdysä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu, että ikä (27–85 v) olisi vaikuttanut merkitsevässä määrin oraalisesti annostellun everolimuusin puhdistumaan.

#### *Etninen tausta*

Oraalinen puhdistuma (Cl/F) on samaa luokkaa japanilailla ja valkoisilla syöpäpotilailla, joiden maksan toiminta on samanlaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella Cl/F on mustilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % suurempi.

### **5.3 Prekliniset tiedot turvallisudesta**

Everolimuusin turvallisuusprofiilia arvioitiin preklinisesti hirrellä, rotalla, minisialla, apinalla ja kanilla. Tärkeimmät kohde-elimet olivat molempien sukupuolten sukuelimet (kivesten siementiehyiden degeneraatio, siiroiden määrän pieneneminen lisäkiveksissä ja kohdun atrofia) useilla lajeilla, keuhkot (alveoli makrofagimäärän suureneminen) rotalla ja hirrellä, haima (eksokriinisisten solujen degranulaatio ja vakuolisatio apinoissa ja minisioilla vastaavasti, ja saarekesolujen degeneroituminen apinoissa) ja silmät (myökin etusauman sameus) ainoastaan rotalla. Vähäisää munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään lätyvän lipofuskiinikertymän pahaneminen munuaistubulusten epiteelissä, hydronfroosin lisääntyminen) ja hirrellä (taustamuutosten pahaneminen). Apinalla ja minisialla ei havaittu väitteitä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusi vaikutti pahentavan spontaanisti eläinten perussairauksia (krooninen myokardiitti rotalla, plasman ja sydämen coxsackie-virusinfektiot apinalla, ruoansulatuskanavan kokkidi-infektiot minisialla, ihmurootset hirrellä ja apinalla). Näitä löydöksiä havaittiin yleensä terapeutisen altistuksen luokkaa olevilla tai sitä suuremmilla systeemillä altistustasoilla. Rotalla havaitut löydökset todettiin kuitenkin terapeutista altistusta pienempien pitoisuksien yhteydessä, sillä aine jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

Rotalla tehdysä, urosten hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa kivesten morfologiassa esiintyi muutoksia vähintään 0,5 mg/kg pitoisuksien yhteydessä, ja 5 mg/kg pitoisuksien yhteydessä havaittiin siiroiden läikkuvuuden ja määrän ja plasman testosteronipitoisuksien pienenemistä. Nämä pitoisuudet heikensivät urosten hedelmällisyyttä. Muutosten korjautuvuudesta saatii näyttöä.

Eläimillä tehdynässä lisääntymistutkimuksissa valmiste ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Kun naarasrotille annettiin suun kautta  $\geq 0,1$  mg/kg everolimuusia annoksia (noin 4 % AUC<sub>0-24 h</sub>-arvosta potilailla, joiden vuorokausiannos on 10 mg), implantaatiota edeltävät alkiokuolematarjotkin lisääntyivät.

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

Geenitoksisuustutkimuksissa, joissa tarkasteltiin relevantteja geenitoksisuuden päättetapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeeniisuudesta eikä mutageeniisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogenisiä vaikutuksia edes suurimmilla annoksilla, jotka vastasivat 3,9 kertaa (hiiri) ja 0,2 kertaa (rotta) arvioitua klinistä altistusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Butyylihydroksitolueeni (E321)  
Hyromelosi (E464)  
Laktoosi  
Laktoosimonohydraatti  
Krospovidoni (E1202)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestävyytä**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytetään alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiini): 30 tai 90 tablettia  
Perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus 30 x 1 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käytämätön lääkevalmiste tai jälje on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2,5 mg: 35079  
5 mg: 35080  
10 mg: 35081

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.11.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2023

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.6.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Everolimus Viatris 2,5 mg tabletter  
Everolimus Viatris 5 mg tabletter  
Everolimus Viatris 10 mg tabletter

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

#### [2,5 mg tablet]

Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 74,0 mg laktos.

#### [5 mg tablet]

Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 147,9 mg laktos.

#### [10 mg tablet]

Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 295,8 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Tablett.

#### [2,5 mg tablet]

Vita till gulvita, avlånga, bikonvexa tabletter (ungefär 10 × 5 mm), präglade med E9VS på ena sidan och 2.5 på den andra.

#### [5 mg tablet]

Vita till gulvita, avlånga, bikonvexa tabletter (ungefär 13 × 6 mm), präglade med E9VS 5 på ena sidan.

#### [10 mg tablet]

Vita till gulvita, avlånga, bikonvexa tabletter (ungefär 16 × 8 mm), präglade med E9VS 10 på ena sidan.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

##### Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

Everolimus Viatris är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symptomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare.

### Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas

Everolimus Viatris är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom.

### Neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

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

### Njurcellscancer

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

## **4.2 Dosering och administreringssätt**

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

### Dosering

Everolimus Viatris finns som 2,5 mg, 5 mg och 10 mg tablett för de olika dosrekommendationerna.

Rekommenderad dos är 10 mg everolimus en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta så länge som klinisk nytta kan ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie döstillfälle.

### *Dosjustering på grund av biverkningar*

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkningar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Everolimus Viatris vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en dos om 5 mg dagligen och denna dos får inte understigas.

Tabell 1 sammanfattar rekommendationerna för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt 4.4).

**Tabell 1 Rekommendationer för dosjustering av Everolimus Viatris**

Biverkning	Svårighetsgrad <sup>1</sup>	Dosjustering av Everolimus Viatris
Icke-infektiös pneumonit	Grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad $\leq 1$ . Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Stomatit	Grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $< 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.

	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Övrig icke-hematologisk toxicitet (exklusive metabola händelser)	Grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	Grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Trombocytopeni	Grad 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1 (\geq 75 \times 10^9/l)$ . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	Grad 3 och 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1 (\geq 75 \times 10^9/l)$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Neutropeni	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Ingen dosjustering krävs.
	Grad 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 2 (\geq 1 \times 10^9/l)$ . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	Grad 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 2 (\geq 1 \times 10^9/l)$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Febril neutropeni	Grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 2 (\geq 1,25 \times 10^9/l)$ och ingen feber. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	Grad 4	Sätt ut behandlingen.

<sup>1</sup> Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

Ingén dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingén dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

- Lindrig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A) – rekommenderad daglig dos är 7,5 mg.
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B) – rekommenderad daglig dos är 5 mg.
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) – Everolimus Viatris rekommenderas enbart om den önskade effekten överväger risken. I detta fall, får en daglig dos på 2,5 mg inte överskridas.

Dosjusteringar får enbart göras om patientens leverstatus (Child-Pugh) ändras under behandlingen (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

## *Pediatrisk population*

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

## Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Icke-infektiös pneumonit

Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) rapporteras ofta hos patienter som tar Everolimus Viatris (se avsnitt 4.8). Vissa fall har varit svåra, i sällsynta fall med dödlig utgång. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symptom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-pneumoni (PJP, PCP) uteslutas (se ”Infektioner” nedan). Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symptom i andningsvägarna.

Patienter som utvecklar röntgenologiska förändringar som tyder på icke-infektiös pneumonit och som har få eller inga symptom kan fortsätta med Everolimus Viatris-behandlingen utan dosjustering. Om symptomen är måttliga (grad 2) eller svåra (grad 3) kan behandling med kortikosteroider vara indicerat tills kliniska symptom avklingar.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-pneumoni (PJP, PCP) övervägas.

### Infektioner

Everolimus har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoinfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt 4.8). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller PJP/PCP samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatitis B-virus, har beskrivits hos patienter som tar everolimus. Vissa av dessa infektioner har varit svåra (orsakade t.ex. sepsis, andnings- eller leversvikt) och ibland dödliga.

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

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Everolimus Viatris omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antimykotikum. Fall av *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-pneumoni (PJP, PCP), några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel.

### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symptom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftrör eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt 4.3).

### Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad av luftrör eller tunga, med eller utan påverkan på andning) (se avsnitt 4.5).

### Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukosit, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med everolimus (se avsnitt 4.8). Stomatit inträffar oftast inom de första 8 veckorna av behandlingen. En enarmad studie hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med everolimus plus exemestan tyder på att användning av en alkoholfri oral kortikosteroidlösning, administrerad som munskölj under de inledande 8 behandlingsveckorna kan minska förekomsten och svårighetsgraden av stomatit (se avsnitt 5.1). Hantering av stomatit kan därmed innefatta profylaktisk och/eller terapeutisk lokal behandling med en alkoholfri oral kortikosteroidlösning som munskölj. Emellertid ska produkter som innehåller alkohol, väteperoxid, jod eller timjanderivat undvikas, eftersom de kan förvärra tillståndet. Överbakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiseras (se avsnitt 4.5).

### Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med everolimus (se avsnitt 4.8). Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer som kan försämra njurfunktionen ytterligare.

### Laboratorietester och monitorering

#### Njurfunktion

Förhöjda värden av serumkreatinin, vanligen lätt förhöjda, och proteinuri har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Viatris, och därefter med jämn mellanrum.

#### Blodglukos

Hyperglykemi har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av fasteglukosvärdet i serum rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Viatris, och därefter med jämn mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Everolimus Viatris ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hypoglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Everolimus Viatris sätts in.

#### Blodlipider

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemgi och hypertriglyceridemi) har rapporterats. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Everolimus Viatris och därefter med jämn mellanrum, liksom insättning av lämplig medicinsk behandling, rekommenderas också.

#### Hematologiska parametrar

Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Viatris, och därefter med jämn mellanrum.

#### Funktionella karcinoida tumörer

I en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie hos patienter med funktionella karcinoida tumörer jämfördes everolimus plus långverkande oktreetid med placebo plus långverkande oktreetid. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet (progressionsfri överlevnad [PFS]) och interimsanalysen för total överlevnad (OS) gynnade numeriskt gruppen placebo plus långverkande oktreetid. Därför har

inte säkerhet och effekt av everolimus hos patienter med funktionella karcinoida tumörer kunnat fastställas.

#### Prognostiska faktorer vid neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

Hos patienter med icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och goda prognostiska faktorer, t ex primärtumör i ileum och normala kromogranin A-värden eller avsaknad av skelettpåverkan, bör en individuell nyta-riskbedömning göras innan behandling med Everolimus Viatris påbörjas. Det finns begränsade belägg för fördelaktig PFS i subgruppen som hade primärtumör med ursprung i ileum (se avsnitt 5.1).

#### Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av **måttliga** CYP3A4 och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. Dosjusteringar av Everolimus Viatris övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med **potenta** CYP3A4-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (se avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Everolimus Viatris och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iakttas när Everolimus Viatris tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Everolimus Viatris tas tillsammans med något sådant läkemedel (t.ex. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller derivat av ergotalkaloider) ska patienten följas upp med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för det oralt administrerade CYP3A4-substratet (se avsnitt 4.5).

#### Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för everolimus ökar hos patienter med lindrig (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) och svår (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Everolimus Viatris rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nytan överväger risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).

För närvarande finns inga kliniska säkerhets- och effektdatal tillgängliga för att kunna ge rekommendationer om dosjustering för hantering av biverkningar hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Vaccinationer

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

#### Sårläkningskomplikationer

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

#### Strålbehandlingskomplikationer

Allvarliga och kraftiga strålreaktioner (som t.ex. strålningssesofagit, strålningspneumonit och strålningsskada i huden), inklusive fall med dödlig utgång har rapporterats när everolimus tagits under eller en kort tid efter strålbehandling. Försiktighet ska därför iakttas för potentiering av strålbehandlingstoxicitet hos patienter som tar everolimus i nära tidsmässig relation till strålbehandling.

Strålningssinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome, RRS) har dessutom rapporterats hos patienter som tagit everolimus och fått strålbehandling tidigare. Vid RRS ska uppehåll eller utsättning av behandlingen med everolimus övervägas.

## Hjälpmitten

### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Everolimus är ett CYP3A4-substrat och även ett substrat för och måttlig hämmare av PgP. Därför kan absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av produkter som påverkar CYP3A4 och/eller PgP. *In vitro* är everolimus en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6.

Kända och teoretiska interaktioner med vissa hämmare och inducerare av CYP3A4 och PgP återges i tabell 2 nedan.

### CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanser som hämmar CYP3A4 eller PgP kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

### CYP3A4- och PgP-inducerare som minskar koncentrationerna av everolimus

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

**Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus**

Aktiva substanser per interaktions typ	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administration
<b>Potenta CYP3A4/PgP-hämmare</b>		
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑ 15,3 gånger (intervall 11,2–22,5) C <sub>max</sub> ↑ 4,1 gånger (intervall 2,6–7,0)	Samtidig behandling med Everolimus Viatris och potenta hämmare rekommenderas inte.
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimuskoncentrationen förväntas.	
<b>Telitromycin, klaritromycin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		

Aktiva substanser per interaktions typ	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administration
<b>Måttliga CYP3A4/PgP-hämmare</b>		
<b>Erytromycin</b>	AUC ↑ 4,4 gånger (intervall 2,0–12,6)  C <sub>max</sub> ↑ 2,0 gånger (intervall 0,9–3,5)	
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 gånger C <sub>max</sub> ↑ 2,2 gånger	Försiktighet bör iakttas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas.
<b>Verapamil</b>	AUC ↑ 3,5 gånger (intervall 2,2–6,3)  C <sub>max</sub> ↑ 2,3 gånger (intervall 1,3–3,8)	Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, bör en dosreduktion till 5 mg eller 2,5 mg dagligen övervägas. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. På grund av variabilitet mellan patienter är de rekommenderade dosjusteringarna eventuellt inte optimala för alla individer. Därför rekommenderas noggrann monitorering av biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4).
<b>Ciklosporin oral</b>	AUC ↑ 2,7 gånger (intervall 1,5–4,7)  C <sub>max</sub> ↑ 1,8 gånger (intervall 1,3–2,6)	Om behandling med den måttliga hämmaren avbryts, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringstid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Everolimus Viatris-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
<b>Cannabidiol (P-gp-hämmare)</b>	AUC ↑ 2,5 gånger Cmax ↑ 2,5 gånger	
<b>Flukonazol</b>	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaron</b>	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas.	
<b>Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP</b>	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas (stor spridning av effekten).	Kombinationer ska undvikas.

Aktiva substanser per interaktions typ	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<b>Potenta och måttliga CYP3A4-inducerare</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓ 63 % (intervall 0–80 %) C <sub>max</sub> ↓ 58 % (intervall 10–70 %)	Undvik samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare. Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av Everolimus Viatris från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas genom att använda dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8 efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. Om behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan Everolimus Viatris-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
<b>Dexametason</b>	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
<b>Karbamazepin, feobarbital, fenytoin</b>	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
<b>Johannesört (Hypericum perforatum)</b>	Har inte studerats. Kraftigt minskad exponering förväntas.	Beredningar som innehåller johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

#### Substanser vars plasmakoncentration eventuellt kan påverkas av everolimus

De systemiska koncentrationerna som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro*-resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A, och everolimus ledde till att C<sub>max</sub> ökade med 25 % och AUC<sub>(0–inf)</sub> med 30 % för midazolam. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas dock inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av everolimus och långverkande oktreetoid gav ett ökat C<sub>min</sub> för oktreetoid med ett geometriskt medelvärde (everolimus/placebo) på 1,47. Någon klinisk signifikant betydelse för effekten av everolimus hos patienter med avancerade neuroendokrina tumörer kunde inte fastställas.

Samtidig administrering av everolimus och exemestan ökade C<sub>min</sub> och C<sub>2 h</sub> för exemestan med 45 % respektive 64 %. Motsvarande östradiolhalt vid steady state (4 veckor) skilde sig emellertid inte åt mellan de två behandlingsgrupperna. Ingen ökning av antalet biverkningar relaterat till exemestan observerades hos patienter med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som behandlades med kombinationen. Ökningen av exemestannivåerna påverkar sannolikt inte effekt eller säkerhet.

#### Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### Vaccinationer

Immunresponsen på en vaccination kan eventuellt påverkas och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Everolimus Viatris. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Everolimus Viatris (se avsnitt 4.4). Exempel på levande vacciner är vaccin mot influensa (intranasalt), mässling, påssjuka, röda hund, polio (peroralt), tuberkulos (BCG, Bacillus Calmette Guérin), gula febern, vattkoppor och tyfoidfeber (stam TY21a).

#### Strålbehandling

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet har rapporterats hos patienter som fått everolimus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t.ex. icke östrogeginnehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubarligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Manliga patienter ska inte avrådas från att försöka få barn.

#### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för mänskliga är okänd.

Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i bröstmjölk. Hos råtta, däremot, passeras everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför bör kvinnor som tar everolimus inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter den sista dosen.

#### Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men amenorré (sekundär amenorré och annan oregelbundenhet av menstruation) associerat med obalans i luteiniserande hormon (LH)/folikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga och den kvinnliga fertiliteten vara nedsatt under behandling med everolimus (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Everolimus Viatris har en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de ska vara försiktiga när de kör eller använder maskiner om de upplever fatigue under behandlingen med Everolimus Viatris.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda uppgifter från elva kliniska studier där 2 879 patienter behandlades med everolimus. Fem av studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier och sex var öppna fas I- och II-studier relaterade till de godkända indikationerna.

De vanligaste biverkningarna (incidens  $\geq 1/10$ ) utifrån sammanställda säkerhetsuppgifter var (i fallande ordning): stomatit, utslag, fatigue, diarré, infektioner, illamående, minskad aptit, anemi, smakförändringar, pneumonit, perifert ödem, hyperglykemi, asteni, klåda, viktmedgång, hyperkolesterolemia, näsblod, hosta och huvudvärk.

De biverkningar av grad 3–4 som var oftast förekommande (incidens  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) var stomatit, anemi, hyperglykemi, infektioner, fatigue, diarré, pneumonit, asteni, trombocytopeni, neutropeni, dyspné, proteinuri, lymfopeni, blödning, hypofosfatemi, hudutslag, hypertoni, pneumoni, förhöjt ALAT/ASAT och diabetes mellitus. Graderna följer CTCAE-version 3.0 och 4.03.

#### Biverkningar i tabellformat

Tabell 3 visar frekvensen av rapporterade biverkningar från den sammanlagda analysen av säkerhetsbedömningen. Biverkningarna är listade enligt MedDRA-systemets organklassificering och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3 Biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	Infektioner <sup>a</sup> , *
<b>Blodet och lymfatsystemet</b>	
Mycket vanliga	Anemi
Vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni, lymfödem
Mindre vanliga	Pancytopeni
Sällsynta	Erytroblastopeni (PRCA)
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperglykemi, hyperkolesterolemia
Vanliga	Hypertriglyceridemi, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypokalemia, dehydrering, hypokalcemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Sömnlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
Mindre vanliga	Ageusi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Ögonlocksödem
Mindre vanliga	Konjunktivit
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Kronisk hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Blödning <sup>b</sup> , hypertoni
Mindre vanliga	Hudrodnad, djup ventrombos
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	Pneumonit <sup>c</sup> , näsblod, hosta
Vanliga	Dyspné
Mindre vanliga	Hemoptys, lungemboli
Sällsynta	Andnödssyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Stomatit <sup>d</sup> , diarré, illamående
Vanliga	Kräkning, munorrhett, buksmärta, slemhinneinflammation, oral smärta, dyspepsi, dysfagi

<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Utslag, pruritus
Vanliga	Torr hud, nagelbesvär, lindrig alopeci, akne, erytem, onykoklas (brutna naglar), hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hudexfoliation, hudförändringar
Sällsynta	Angioödem*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Ledvärk
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Proteinuri*, förhöjt serumkreatinin, njursvikt*
Mindre vanliga	Ökad urinering dagtid, akut njursvikt*
<b>Reproduktionsorgan och brösttkörtel</b>	
Vanliga	Oregelbunden menstruation <sup>e</sup>
Mindre vanliga	Amenorrhé <sup>e</sup> *
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Fatigue, asteni, perifert ödem
Vanliga	Feber
Mindre vanliga	Icke kardiell bröstmärta, försämrad sårläkning
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga	Viktnedgång
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Ingen känd frekvens <sup>f</sup>	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion
*	Se även under avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar.
a	Inkluderar alla reaktioner inom systemorganklass ”infektioner och infestationer” (vanliga) pneumoni, urinvägsinfektion; (mindre vanliga) bronkit, herpes zoster, sepsis, abscess samt enstaka fall av opportunistiska infektioner [t.ex. aspergillos, candidiasis, <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> -pneumoni (PJP, PCP) och hepatit B (se även avsnitt 4.4)] samt (sällsynta) viral myokardit.
b	Inkluderar olika slags blödningar från olika ställen, som inte anges separat.
c	Inkluderar (mycket vanliga) pneumonit, (vanliga) interstitiell lungsjukdom, lunginfiltrat och (sällsynta) pulmonell alveolär blödning, pulmonell toxicitet samt alveolit.
d	Inkluderar (mycket vanliga) stomatit (vanliga) aftös stomatit, mun- och tungsår och (mindre vanliga) glossodyni, glossit.
e	Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10–55 år från sammanställda data.
f	Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med allvarliga fall av reaktivering av hepatit B, också med dödlig utgång. Reaktivering av infektion är en förväntad effekt under immunsuppressiva behandlingsperioder.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med njursvikt (även med dödlig utgång) och proteinuri. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av amenorrhé (sekundär amenorrhé och annan oregelbundenhet av menstruation).

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

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

#### Äldre

Enligt en sammanställning av säkerhetsdata var 37 % av patienterna som behandlades med everolimus ≥ 65 år. Andelen patienter med en biverkning som ledde till utsättning av läkemedlet var

högre hos patienter  $\geq 65$  år (20 % mot 13 %). De biverkningar som orsakade utsättning i flest fall var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), stomatit, fatig och dyspné.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

### **4.9 Överdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EG02

#### Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos mänskliga. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av mTORkomplex-1 (mTORC1). Hämningen av signalvägen för mTORC1 interagerar med translationen och syntesen av proteiner genom att minska aktiviteten av S6 ribosomalproteinkinas (S6K1) och 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i cellykeln, angiogenes och glykols. S6K1 tros fosforylera aktiveringsdomän 1 av östrogenreceptorn, som ansvarar för ligandoberoende aktivering av receptorn. Everolimus minskar nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF), vilken förstärker tumörangiogena processer. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykols hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo*.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer*

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter fas III-studie av everolimus plus exemestan jämfört med placebo plus exemestan, utfördes på postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer med recidiv eller progression efter tidigare behandling med letrozol eller anastrozol. Randomiseringen stratifierades efter dokumenterad känslighet för tidigare hormonbehandling och förekomst av viscerala metastaser. Känslighet för tidigare hormonbehandling definierades som antingen 1) dokumenterad klinisk nytta (komplett respons [CR], partiell respons [PR], stabil sjukdom  $\geq 24$  veckor) av minst en tidigare hormonbehandling för avancerad sjukdom eller 2) minst 24 månaders adjunktiv hormonbehandling innan recidiv.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderat med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), baserat på prövarens bedömning (lokal radiologi). Understödjande PFS-analyser baserades på en oberoende central radiologisk granskning.

Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, förändring av livskvalitet (QoL) och tid till försämrad ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group).

Totalt randomiseras 724 patienter 2:1 till antingen kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n = 485) eller till placebo plus exemestan (25 mg dagligen) (n = 239). Vid tidpunkten för analys av total överlevnad (OS) var behandlingstiden med everolimus i median 24,0 veckor (1,0–199,1 veckor). För patienterna som fick everolimus plus exemestan var behandlingstiden längre, i median 29,5 veckor (1,0–199,1), jämfört med 14,1 veckor (1,0–156,0 veckor) för placebo- plus exemestangrupper.

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

**Tabell 4 Effektresultat för BOLERO-2**

Analys	Everolimus <sup>a</sup> n = 485	Placebo <sup>a</sup> n = 239	Hazard ratio	p-värde
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>				
Radiologisk granskning av prövaren	7,8 (6,9–8,5)	3,2 (2,8–4,1)	0,45 (0,38–0,54)	< 0,0001
Oberoende radiologisk granskning	11,0 (9,7–15,0)	4,1 (2,9–5,6)	0,38 (0,31–0,48)	< 0,0001
<b>Total överlevnad i median (månader) (95 % KI)</b>				
Total överlevnad i median	31,0 (28,0–34,6)	26,6 (22,6–33,1)	0,89 (0,73–1,10)	0,1426
<b>Bästa totala respons (%) (95 % KI)</b>				
Objektiv responsfrekvens <sup>b</sup>	12,6 % (9,8–15,9)	1,7 % (0,5–4,2)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
Klinisk nytta <sup>c</sup>	51,3 % (46,8–55,9)	26,4 % (20,9–32,4)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Plus exemestan.

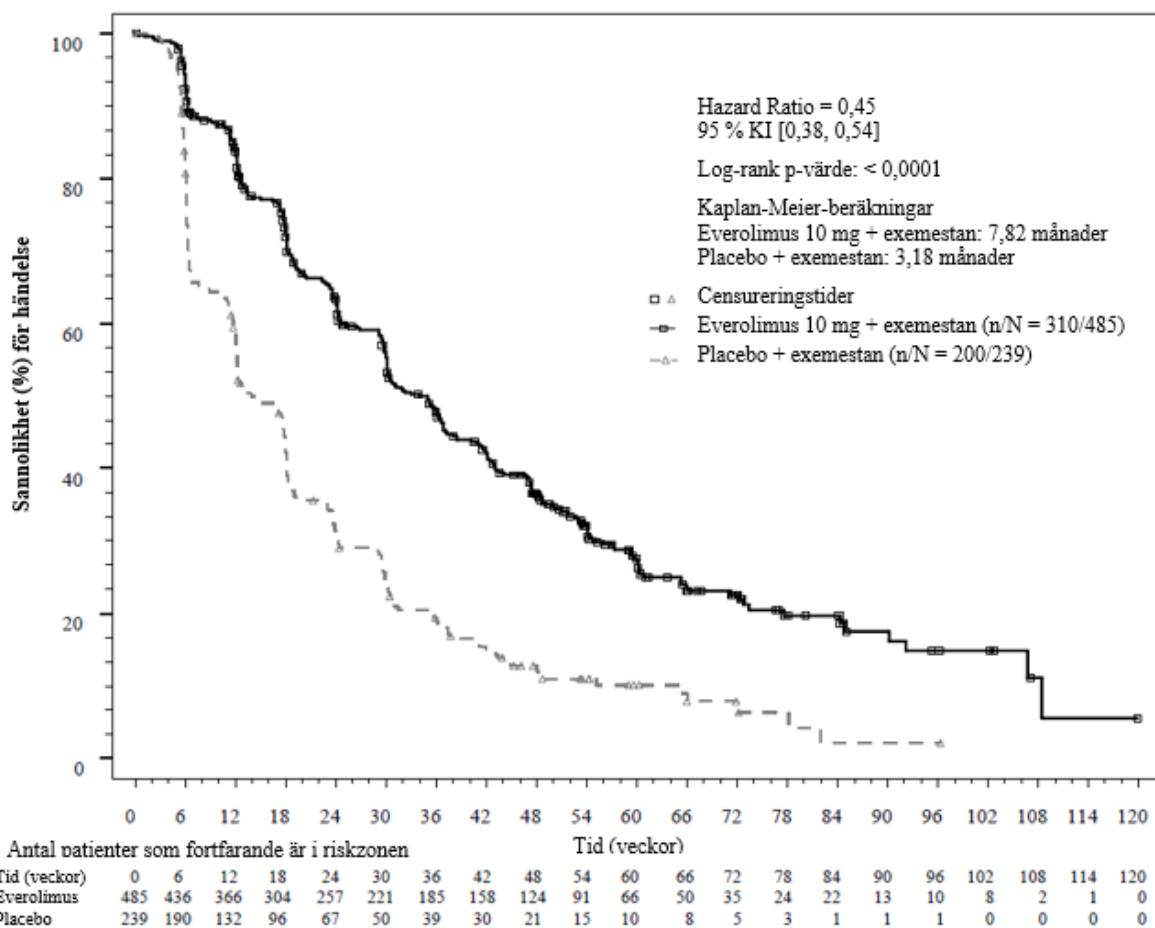
<sup>b</sup> Objektiv responsfrekvens = andelen patienter med komplett eller partiell respons.

<sup>c</sup> Klinisk nytta = andelen patienter med komplett eller partiell respons eller stabil sjukdom efter ≥ 24 veckor.

<sup>d</sup> Ej relevant.

<sup>e</sup> P-värdet erhölls från Cochran-Mantel-Haenszel-testet med en stratifierad version av Cochran-Armitage-permutationstest.

**Figur 1 BOLERO-2 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)**



Den beräknade behandlingseffekten på PFS fick stöd av en planerad subgruppsanalys av PFS enligt prövarens bedömning. I alla analyserade subgrupper (ålder, känslighet för tidigare hormonell behandling, antal involverade organ, skelettmetastaser vid studiestart, förekomst av visceral metastasering och över betydande demografiska och prognostiska subgrupper) sågs en positiv behandlingseffekt av everolimus plus exemestan, med en beräknad riskkvot (HR) jämfört med placebo plus exemestan som varierade från 0,25 till 0,60.

Ingen skillnad i tid till  $\geq 5\%$  försämring av skattningen avseende generell livskvalitet eller funktionsskalor enligt QLQ-C30 observerades i de två armarna.

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), en randomiserad, öppen fas II-studie av everolimus i kombination med exemestan jämfört med enbart everolimus eller kapecitabin vid behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ, lokalt avancerad, återkommande eller metastatisk bröstcancer efter recidiv eller progression efter tidigare behandling med letrozol eller anastrozol.

Studiens primära effektmått var beräknad riskkvot (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) för everolimus plus exemestan, jämfört med enbart everolimus. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var beräknad HR för PFS för everolimus plus exemestan, jämfört med kapecitabin.

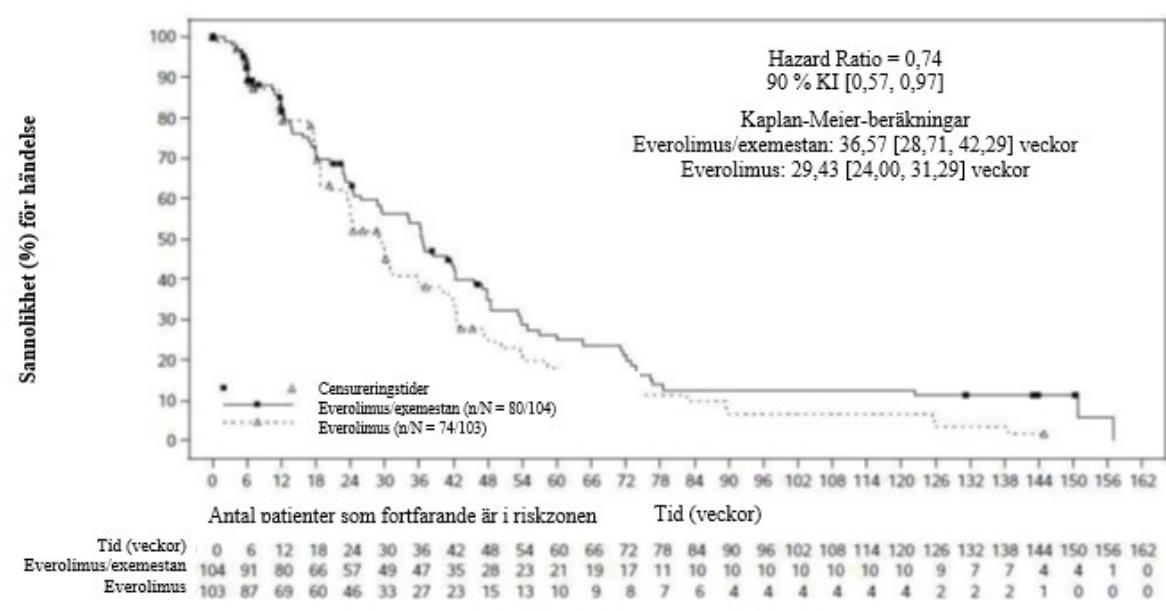
Andra sekundära effektmått innefattade utvärdering av total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, tid till försämrat ECOG-funktionsstatus, tid till livskvalitet-försämring och behandlingsnöjdhet (TSQM). Inga formella statistiska jämförelser planerades.

Totalt randomiseras 309 patienter i förhållandet 1:1:1 till kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) ( $n = 104$ ), enbart everolimus (10 mg dagligen) ( $n = 103$ )

eller kapecitabin ( $1\text{ 250 mg/m}^2$  två gånger dagligen i 2 veckor följt av en veckas uppehåll, dvs. 3-veckorscykel) ( $n = 102$ ). Vid sista datum för datainsamling (data cut-off) var behandlingsdurationen i median 27,5 veckor (intervall 2,0–165,7) för gruppen som fick everolimus plus exemestan, 20 veckor (1,3–145,0) för everolimus och 26,7 veckor (1,4–177,1) för kapecitabin.

Resultatet för den slutliga PFS-analysen med 154 händelser baserat på lokal bedömning visade en beräknad HR på 0,74 (90 % KI: 0,57; 0,97) till fördel för gruppen som fick everolimus plus exemestan jämfört med everolimus. I median var PFS 8,4 månader (90 % KI: 6,6; 9,7) respektive 6,8 månader (90 % KI: 5,5; 7,2).

**Figur 2 BOLERO-6 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)**



För det huvudsakliga sekundära effektmåttet PFS var beräknad HR 1,26 (90 % KI: 0,96; 1,66) till fördel för kapecitabin jämfört kombinationen everolimus plus exemestan, baserat på totalt 148 observerade händelser.

Resultatet för det sekundära effektmåttet total överlevnad var emellertid inte i överensstämelse med det primära effektmåttet PFS och indikerade en fördel för enbart everolimus. Beräknad HR var 1,27 (90 % KI: 0,95; 1,70) för jämförelsen av total överlevnad hos gruppen som enbart fick everolimus respektive everolimus + exemestan. Beräknad HR för total överlevnad i gruppen som fick everolimus plus exemestan jämfört med kapecitabin var 1,33 (90 % KI: 0,99; 1,79).

#### *Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas (pNET)*

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), en multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie med everolimus plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC hos patienter med avancerad pNET, visade en statistiskt signifikant klinisk nytta av everolimus jämfört med placebo med en 2,4 gånger förlängd median progressionsfri överlevnad (PFS) (11,04 månader jämfört med 4,6 månader), (HR 0,35; 95 % KI: 0,27; 0,45;  $p < 0,0001$ ) (se tabell 5 och figur 3).

RADIANT-3 omfattade patienter med väl och mättligt differentierad, avancerad pNET, vars sjukdom hade progredierat under de föregående 12 månaderna. Behandling med somatostatinanaloger var tillåtet som en del av BSC.

Det primära effektmåttet för studien var PFS utvärderat med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Efter dokumenterad radiologisk progression kunde patienterna avblindas av prövaren. De som hade randomisering till placebo kunde då få öppen behandling med everolimus.

Sekundära effektmått var säkerhet, objektiv responsfrekvens, responstid och total överlevnad (OS).

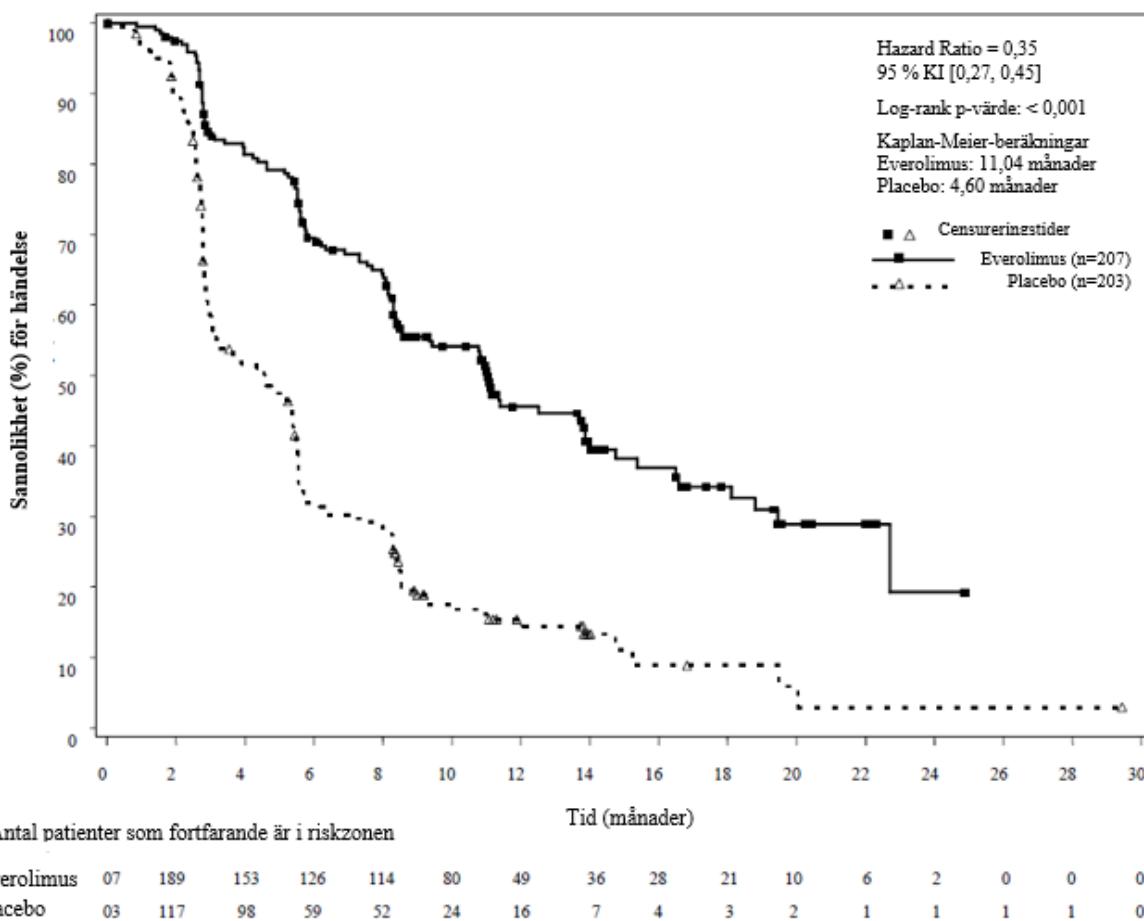
Sammanlagt randomiseras 410 patienter 1:1 till antingen everolimus 10 mg dagligen (n = 207) eller placebo (n = 203). Demografen var välbalanserad (medianålder 58 år, 55 % män, 78,5 % kaukasier). Femtioåtta procent av patienterna i båda grupperna hade tidigare erhållit systemisk behandling. Mediantiden för behandling i blindad studie var 37,8 veckor (intervall 1,1–129,9 veckor) för patienterna som fått everolimus och 16,1 veckor (intervall 0,4–147,0 veckor) för dem som fått placebo.

Totalt 172 av de 203 patienter (84,7 %) som initialt randomiseras till placebo övergick till öppen behandling med everolimus efter sjukdomsprogression eller avblindning i studien. Mediantiden för öppen behandling var 47,7 veckor för samtliga patienter; 67,1 veckor för de 53 patienter som randomiseras till everolimus respektive 44,1 veckor för de 172 patienter som randomiseras till placebo och sedan övergick till öppen everolimusbehandling.

**Tabell 5 Effektresultat för RADIANT-3**

Behandlingsgrupp	Everolimus n = 207	Placebo n = 203	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>				
Radiologisk granskning av prövaren	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	< 0,0001
Oberoende radiologisk granskning	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	< 0,0001
<b>Total överlevnad i median (månader) (95 % KI)</b>				
Total överlevnad i median	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

**Figur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)**



#### *Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna*

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie med everolimus plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC utfördes på patienter med avancerade, väl differentierade (grad 1 eller 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och utan anamnes eller aktiva symptom relaterade till karcinoidsyndrom.

Det primära effektmåttet för studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) och baserat på en oberoende radiologisk granskning. En understödjande PFS-analys var baserad på lokal granskning av prövaren. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), total svarsfrekvens, tid till sjukdomskontroll, säkerhet, förändring av livskvalitet (FACT-G) och tid till försämring enligt WHO PS (World Health Organisation performance status).

Sammanlagt randomiseras 302 patienter i ett 2:1-förhållande till antingen everolimus (10 mg dagligen) (n = 205) eller placebo (n = 97). Demografiska uppgifter och sjukdomskarakteristika var generellt sett balanserad (medianålder 63 år [intervall 22–86], 76 % kaukasier, tidigare behandling med somatostatinanaloger). Mediantiden för blindad behandling var 40,4 veckor för patienter som fick everolimus och 19,6 veckor för dem som fick placebo. Efter den primära PFS analysen gick 6 patienter från placebogruppen över till öppen behandling med everolimus.

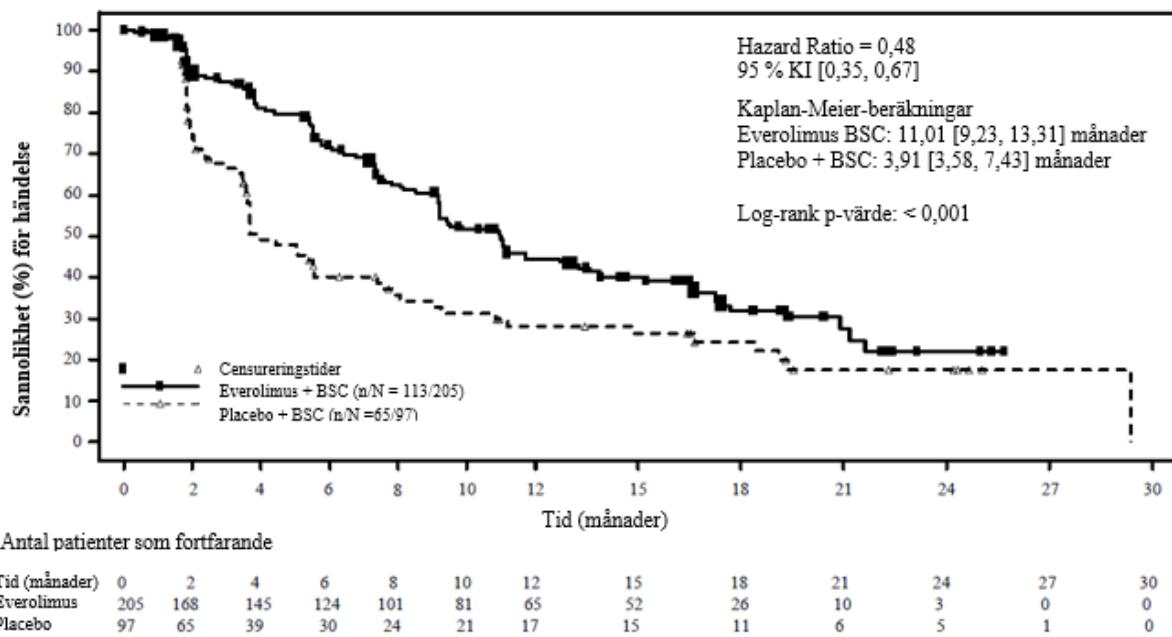
Effektresultaten för det primära effektmåttet PFS (oberoende radiologisk granskning) erhölls från de slutliga PFS-analyserna (se tabell 6 och figur 4). Effektresultaten för PFS (radiologisk granskning av prövaren) erhölls från den finala analysen för total överlevnad (se tabell 6).

**Tabell 6 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad**

Behandlingsgrupp	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde <sup>a</sup>
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>				
Oberoende radiologisk granskning	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	< 0,001
Radiologisk granskning av prövaren	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	< 0,001

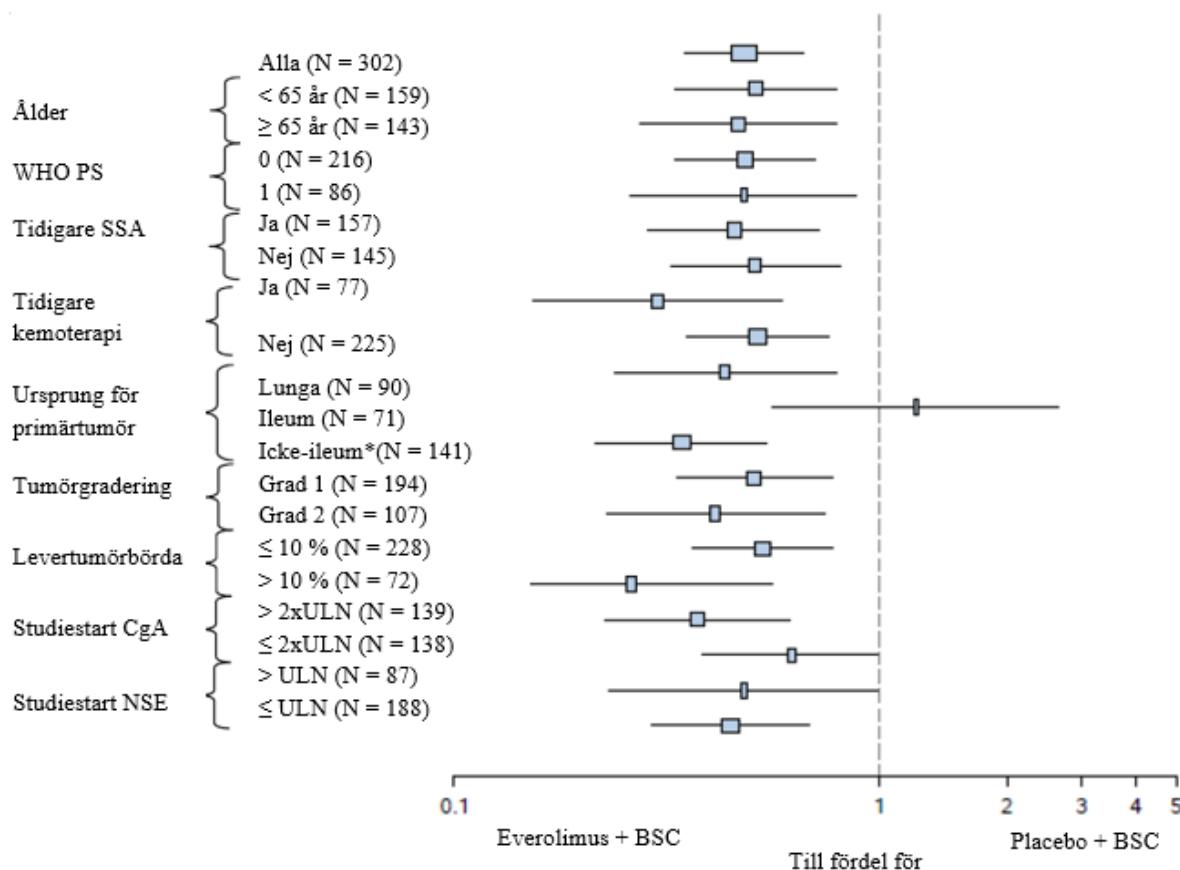
<sup>a</sup> Ensidigt p-värde från ett stratifierat log-rank-test.

**Figur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende radiologisk granskning)**



I understödjande analyser observerades en positiv behandlingseffekt i alla subgrupper med undantag för subgruppen som hade primärtumör med ursprung i ileum (ileum: HR = 1,22 [95 % KI: 0,56–2,65]; icke-ileum: HR = 0,34 [95 % KI: 0,22–0,54]; lunga: HR = 0,43 [95 % KI: 0,24–0,79]) (se figur 5).

**Figur 5 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad utifrån i förväg specificerade subgrupper (oberoende radiologisk granskning)**



\*Icke-ileum: magsäck, kolon, rektum, appendix, cekum, duodenum, jejunum, cancer av okänt primärt ursprung och övrigt gastrointestinalt ursprung.

ULN: övre normalgräns.

CgA: kromogranin A.

NSE: neuronspecifikt enolas.

Hazard ratio (95 % KI) från stratifierad Cox-modell.

Den finala analysen avseende total överlevnad (OS), visade inte en statistisk signifikant skillnad mellan de patienter som fick everolimus eller placebo under studiens blindade behandlingsperiod (HR=0,90 [95 % KI: 0,66 till 1,22]).

Ingen skillnad observerades mellan de båda grupperna avseende tid till definitiv försämring enligt WHO PS (HR=1,02; [95 % KI: 0,65; 1,61]) eller tid till definitiv försämring av livskvalitet (FACT-G HR=0,74; [95 % KI: 0,50; 1,10]).

#### Avancerad njurcellscancer

RECORD-1 (studie CRAD001C2240), en fas III-, internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie utfördes för att jämföra everolimus 10 mg dagligen med placebo, båda i kombination med bästa understödjande vård. Studien utfördes på patienter med metastaserande njurcellscancer, vars sjukdom hade progrederat under eller efter behandling med VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), t.ex. sunitinib eller sorafenib, eller både sunitinib och sorafenib i kombination. Tidigare behandling med bevacizumab och interferon- $\alpha$  var också tillåtet. Patienterna stratifierades enligt prognoskalan för MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (gynnsam vs medel vs liten riskgrupp) och tidigare cancerbehandling (1 vs 2 tidigare VEGFR-TKI-behandlingar).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad, dokumenterad med hjälp av RECIST-skalan (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) och bedömd via en blindad, oberoende central granskning. Sekundära effektmått var säkerhet, objektiv tumörresponsfrekvens, total överlevnad, sjukdomsrelaterade symptom och livskvalitet. Efter dokumenterad röntgenologisk

progression kunde patienterna oblindas av prövaren. De som randomiseras till placebo kunde då få öppen behandling med everolimus 10 mg dagligen. Den oberoende monitoreringskommittén ("Independent Data Monitoring Committee") rekommenderade att denna prövning skulle avslutas vid tidpunkten för den andra interimanalsen, eftersom det primära effektmåttet hade uppfyllts.

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

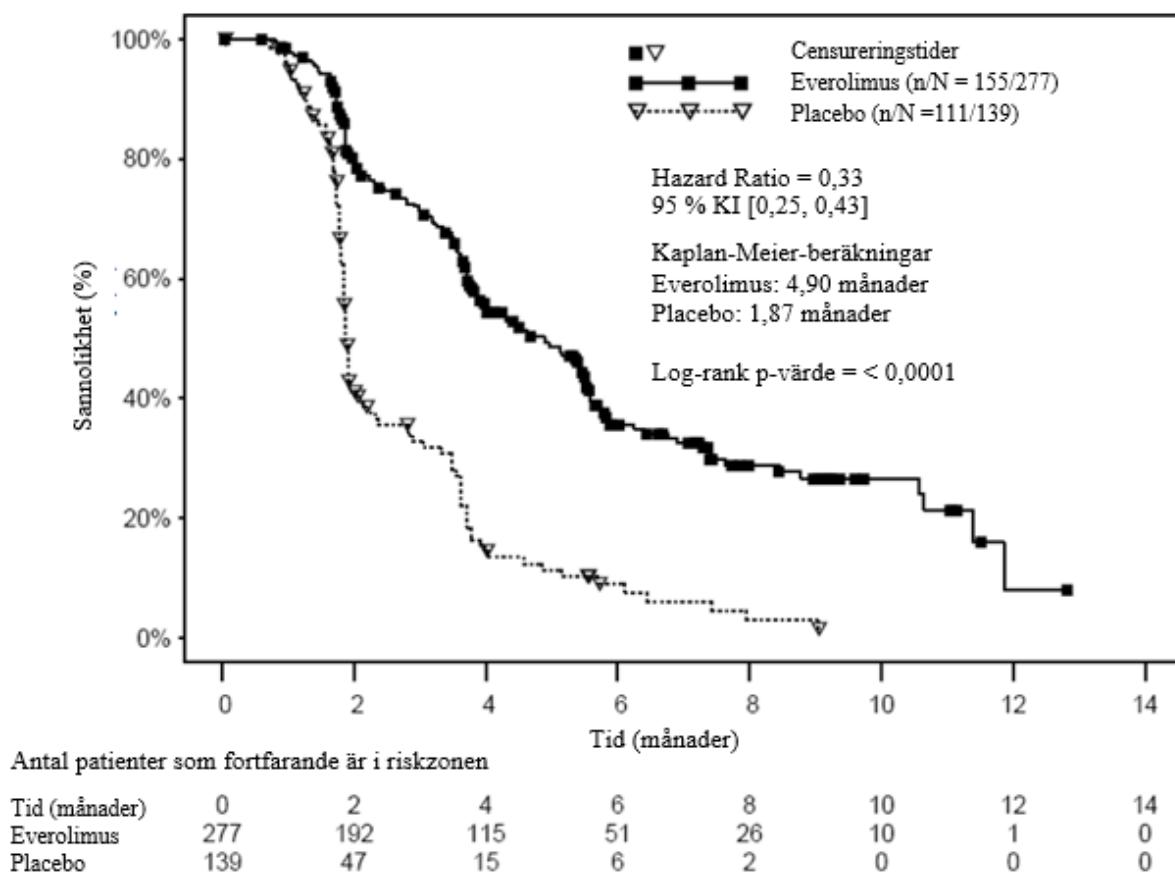
Everolimus var överlägset placebo vad avser primärt effektmåttet av progressionsfri överlevnad, med en statistiskt signifikant, 67 %, minskning av risken för progression eller dödsfall (se tabell 7 och figur 6).

**Tabell 7 RECORD-1 – Progressionsfri överlevnad**

Behandlingsgrupp	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
		<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>			
<b>Primär analys</b>					
Alla (blindad oberoende central granskning)	416	4,9 (4,0–5,5)	1,9 (1,8–1,9)	0,33 (0,25–0,43)	< 0,0001 <sup>a</sup>
<b>Stöd-/känslighetsanalyser</b>					
Alla (lokal granskning av prövaren)	416	5,5 (4,6–5,8)	1,9 (1,8–2,2)	0,32 (0,25–0,41)	< 0,0001 <sup>a</sup>
<i>MSKCC-prognospoäng (blindad oberoende central granskning)</i>					
Gynnsam risk	120	5,8 (4,0–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,31 (0,19–0,50)	< 0,0001
Medelrisk	235	4,5 (3,8–5,5)	1,8 (1,8–1,9)	0,32 (0,22–0,44)	< 0,0001
Låg risk	61	3,6 (1,9–4,6)	1,8 (1,8–3,6)	0,44 (0,22–0,85)	0,007

<sup>a</sup> Stratifierat log-rank-test.

**Figur 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier kurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende central granskning)**



Frekvensen progressionsfri överlevnad vid 6 månader var 36 % vid behandling med everolimus, jämfört med 9 % för placebo.

Bekräftad objektiv tumörrespons sågs hos 5 patienter (2 %) som fick everolimus, men hos ingen av dem som fick placebo. Därför återspeglar fördelen vad avser progressionsfri överlevnad primärt behandlingsgruppen med stabil sjukdom (vilket motsvarar 67 % av den behandlingsgrupp som fick everolimus).

Ingen statistiskt signifikant, behandlingsrelaterad skillnad sågs i total överlevnad (hazard ratio 0,87; konfidensintervall: 0,65–1,17;  $p = 0,177$ ). Överflyttning till öppen behandling med everolimus efter sjukdomsprogression för patienter som tilldelats placebo försvårade upptäckten av eventuell behandlingsrelaterad skillnad i total överlevnad.

#### Övriga studier

Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med everolimus (se avsnitt 4.4 och 4.8). I en enarmad studie efter försäljningsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer ( $n = 92$ ) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med everolimus (10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad  $\geq 2$  var vid 8 veckor 2,4 % ( $n = 2/85$  utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1 var 18,8 % ( $n = 16/85$ ) och inga fall av stomatit grad 3 eller 4 rapporterades. Den övergripande säkerhetsprofilen i denna studie var jämförbar med den som fastställts för everolimus vid behandling inom onkologi och tuberös skleroskomplexet (TSC), med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % ( $n = 2/92$ ) av patienterna.

## Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller everolimus för alla grupper av den pediatriska populationen för neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas och thorax samt njurcellscancer (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium uppnås maximala koncentrationer av everolimus ( $C_{max}$ ) 1 timme (median) efter administrering av 5 mg och 10 mg dagligen av everolimus vid fasta eller med ett lätt, fettfritt mellanmål.  $C_{max}$  är dosproportionellt mellan 5 mg och 10 mg. Everolimus är ett substrat för och en måttlig hämmare av PgP.

### Påverkan av föda

Hos friska individer reducerade en fetrik måltid den systemiska exponeringen för everolimus 10 mg med 22 % (uppmätt som AUC) och den maximala plasmakoncentrationen,  $C_{max}$ , med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och  $C_{max}$  med 42 %. Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen.

### Distribution

Blodplasmakvoten för everolimus, som är koncentrationsberoende inom intervallet 5–5 000 ng/ml, är 17–73 %. Ungefär 20 % av everolimuskoncentrationen i helblod återfinns i plasma hos cancerpatienter som givits 10 mg/dag. Plasmaproteinbindningen är cirka 74 % hos både friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var  $V_d$  191 liter för skenbart centralt kompartment och 517 liter för skenbart perifert kompartment.

### Metabolism

Everolimus är ett substrat för CYP3A4 och PgP. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos mänskliga. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos mänskliga, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurarter som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus själv. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

### Eliminering

Genomsnittligt oralt clearance (CL/F) för everolimus efter 10 mg dagligen hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var 24,5 liter/timme. Elimineringens genomsnittliga halveringstid för everolimus är cirka 30 timmar.

Inga specifika utsöndringsstudier har genomförts på cancerpatienter, men data finns tillgängliga från studier på patienter som genomgått transplantation. Efter administrering av en engångsdos av radiomärkt everolimus i kombination med ciklosporin återfanns 80 % av radioaktiviteten i avföring, medan 5 % utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller avföring.

### Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var  $AUC_{0-\tau}$  vid steady state dosproportionell inom området 5–10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom två veckor.  $C_{max}$  är dosproportionellt mellan 5 mg och 10 mg och  $t_{max}$  uppträder 1–2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan  $AUC_{0-\tau}$  och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Everolimus säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik utvärderades i två studier med en oral engångsdos av everolimustabletter till 8 respektive 34 patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion.

I den första studien var det genomsnittliga AUC för everolimus hos 8 patienter med måttlig nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) dubbelt så högt som det hos 8 patienter med normal leverfunktion.

I den andra studien på 34 patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning sågs en ökad exponering för everolimus (dvs.  $AUC_{0-\infty}$ ) på 1,6; 3,3 och 3,6 gånger hos patienter med lindrig (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med personer med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepad dosering stödjer dosrekommendationerna för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på leverfunktionsstatus enligt Child-Pugh.

Baserat på resultaten från de två studierna rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter med solida tumörer i framskridet stadium upptäcktes ingen signifikant påverkan från kreatinin clearance (25–178 ml/minut) på CL/F hos everolimus. Nedsatt njurfunktion efter transplantation (kreatinin clearance inom intervallet 11–107 ml/minut) påverkade inte farmakokinetiken hos everolimus hos patienter som genomgått transplantation.

#### *Äldre*

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering av cancerpatienter sågs ingen signifikant påverkan av åldern (27–85 år) på oralt clearance av everolimus.

#### *Etnisk tillhörighet*

Oralt clearance (CL/F) är likartad hos japanska och kaukasiska cancerpatienter med likartad leverfunktion. Baserat på analysen av populationsfarmakokinetiken är CL/F i genomsnitt 20 % högre hos svarta patienter som genomgått transplantation.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den prekliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degeneration av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottkörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öcceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos rätta (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel, ökning av hydronefros) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos rätta, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i magtarmkanalen hos minigrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycktes spontant förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller däröver, utom för fynden i rätta, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

I en fertilitetsstudie på hanråtta påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermiermotiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på  $\geq 0,1$  mg/kg (ungefär 4 % av AUC<sub>0-24 h</sub>) hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av preimplantationsförlust.

Everolimus gick över i placenta och var toxiskt för fostret. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterade sig som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Frekvensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t.ex. ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råtta upp till de högsta doserna motsvarande 3,9 respektive 0,2 gånger den uppskattade kliniska exponeringen.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälvpämnene

Butylhydroxitoluen (E321)

Hypromellos (E464)

Laktos

Laktosmonohydrat

Krospovidon (E1202)

Magnesiumstearat (E470b)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och inne håll

Kartonger om 30 eller 90 tablettér förpackade i blister av oPA/Al/PVC/Al.

Kartonger om 30 tablettér förpackade i perforerade endosblister av oPA/Al/PVC/Al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart

Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2,5 mg: 35079  
5 mg: 35080  
10 mg: 35081

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 8.11.2018  
Datum för förnyat godkännande: 30.5.2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.6.2024