FASS

Everolimus STADA

STADA Nordic

Tablett 10 mg

(vita till benvita, ovala, plattformade tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "NAT" på andra sidan, med ungefärlig längd 15 mm och bredd 6 mm.)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Everolimus

ATC-kod:

L01EG02

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Everolimus STADA tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-04-27.

Indikationer

Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

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

Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas
Everolimus Stada 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 Stada 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

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

Dosering

Everolimus Stada finns som 2,5 mg, 5 mg och 10 mg tabletter för de olika dosrekommendationerna.

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

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

Dosjustering på grund av biverkningar

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkning ar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Everolimus Stada 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 Varningar och försiktighet).

Tabell 1 Rekommendationer för dosjustering av Everolimus Stada

Biverkning	Svårighets grad[1]	Dosjustering av Everolimus Stada
Icke-infektiös pneumonit	grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤1. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤1. Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut behandlingen
Stomatit	grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1.

Biverkning	Svårighets grad[1]	Dosjustering av Everolimus Stada
		Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
Övrig icke-hematologisk toxicititet (exklusive metabola händelser)	grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1. Återinsätt behandlingen i

Biverkning	Svårighets grad[1]	Dosjustering av Everolimus Stada
		samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1. Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen.
		Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.

Biverkning	Svårighets grad[1]	Dosjustering av Everolimus Stada
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
Trombocytopeni	grad 2 (<75, ≥50x10^9/l)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1 (≥75x10^9/l). Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	grad 3 & 4 (<50x10^9/l)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤1 (≥75x10^9/l). Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Neutropeni	grad 2 (≥1x10^9/l)	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3 (<1, ≥0.5x10^9/l)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤2 (≥1x10^9/l). Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	grad 4 (<0.5x10^9/l)	Gör uppehåll med behandlingen tills

Biverkning	Svårighets grad[1]	Dosjustering av Everolimus Stada
		återhämtning sker till grad ≤2 (≥1x10^9/l). Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Febril neutropeni	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤2 (≥1,25x10^9/l) och ingen feber. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
[1] Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

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

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

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för everolimus för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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

Varningar och försiktighet

Icke-infektiös pneumonit
Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av ickeinfektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) rapporteras ofta hos patienter som tar everolimus (se avsnitt Biverkningar). Vissa fall har varit svåra, i sällsynta fall med fatal utgång. Diagnosen ickeinfektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra

icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) uteslutas (se ”Infektioner” nedan). Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna.

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

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot PJP/PCP övervägas.

Infektioner

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

Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med Everolimus Stada. Pågående

infektioner ska behandlas på lämpligt sätt och vara fullständigt behandlade innan behandling med Everolimus Stada påbörjas. Var uppmärksam på symtom och tecken på infektion under behandling med Everolimus Stada. Om diagnos på infektion ställs, sätt omedelbart in lämplig behandling och överväg att göra uppehåll eller avsluta behandlingen med Everolimus Stada.

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

Fall av PJP/PCP, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunosuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunosuppressiva medel.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symtom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstsmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftrören eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt Kontraindikationer).

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 Interaktioner).

Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukosit, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med everolimus (se avsnitt Biverkningar). 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 Farmakodynamik). 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. Övervakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiserats (se avsnitt Interaktioner).

Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med everolimus (se avsnitt Biverkningar). 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 Biverkningar). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN),

protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Stada, och därefter med jämna mellanrum.

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

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

Hematologiska parametrar
Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Everolimus Stada, och därefter med jämna mellanrum.

Funktionella carcinoida tumörer
I en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie hos patienter med funktionella carcinoida tumörer jämfördes everolimus plus långverkande oktreotid med placebo plus långverkande oktreotid.

Studien uppnådde inte det primära effektmåttet (progressionsfri överlevnad [PFS]) och interimsanalysen för total överlevnad (OS) gynnade numeriskt gruppen placebo plus långverkande oktreotid. Därför har inte säkerhet och effekt av everolimus hos patienter med funktionella carcinoida tumörer kunnat fastställas.

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

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

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 Stada bör övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig behandling med ***potenta*** CYP3A4/PgP – hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt Interaktioner). 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 Stada och ***potenta*** hämmare.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Everolimus Stada rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nyttan överväger risken (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

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

Vaccinationer

Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Everolimus Stada (se avsnitt Interaktioner).

Laktos

Everolimus Stada innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

Sårläkningskomplikationer

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

Strålbehandlingskomplikationer

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

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

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 CYP3A eller PgP kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

CYP3A4- och PgP-inducerare som minskar koncentrationerna av everolimus

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 interaktionstyp	**Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)**	**Rekommendationer avseende samtidig administrering**
***Potenta* CYP3A4/PgP-hämmare**		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-gånger (intervall 11,2–22,5) C_{max} ↑4,1-gånger (range 2,6–7,0)	Samtidig behandling med Everolimus Stada och potenta hämmare rekommenderas inte.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats Stora ökningar av everolimus koncentrationen förväntas.	

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Måttliga CYP3A4/PgP-hämmare		
Erythromycin	AUC ↑4,4-gånger (intervall 2,0–12,6) C_{max} ↑2,0-gånger (intervall 0,9–3,5)	Försiktighet bör iakttagas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgPhämmare,
Imatinib	AUC ↑ 3,7-gånger C_{max} ↑ 2,2-gånger	
Verapamil	AUC ↑3,5-gånger (intervall 2,2–6,3)	

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)		Rekommendationer avseende samtidig administrering
		C_{max} ↑2,3-gånger (range1,3–3,8)	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 Dosering och Varningar och försiktighet).
Ciclosporin oral		AUC ↑2,7-gånger (intervall 1,5–4,7) C_{max} ↑1,8-gånger (intervall 1,3–2,6)	
Cannabidiol (P-gp-hämmare)		AUC ↑2,5-gånger C_{max} ↑2,5-gånger	
Flukonazol		Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
Diltiazem			
Dronedaron		Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.	
Amprenavir, fosamprenavir		Har inte studerats. Ökad	

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)		Rekommendationer avseende samtidig administrering
		exposition förväntas.	Om behandling med den måttliga hämmaren avbryts, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringstid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan everolimusdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
Grapefruit juice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP		Har inte studerats. Ökad exposition förväntas (stor	Kombinationer ska undvikas.

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	spridning av effekten).	
Potenta och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓63% (intervall 0–80%) C_{max} ↓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 Stada från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas, med användande av dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8
Dexametason	Har inte studerats. Minskad exponering förväntad.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntad.	
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntad.	

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)		Rekommendationer avseende samtidig administrering
			efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns inga kliniska data med denna dosanpassning. Om behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktion en att upphöra)

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C_{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		innan Everolimus Stada dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
Johannesört (*Hypericum perforatum*)	Har inte studerats. Stora minskningar i exponering förväntad.	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 magen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A, och everolimus ledde till att C_{max} för midazolam ökade med 25 % och $AUC_{(0\text{-inf})}$

med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

Samtidig användning av ACE-hämmare

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

Vaccinationer

Immunresponsen på en vaccination kan eventuellt påverkas och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Everolimus Stada. Användning av levande vacciner bör

undvikas under behandling med Everolimus Stada (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Graviditet

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt ’Prekliniska uppgifter’). Den potentiella risken för människa är okänd.
Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i human bröstmjölk. Hos råtta, däremot, passerar everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt ’Prekliniska uppgifter’). 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)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga och den kvinnliga fertiliteten vara nedsatt under behandling med everolimus (se avsnitt ’Prekliniska uppgifter’).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

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

De vanligaste biverkningarna (incidens ≥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, viktnedgång, hyperkolesterolemi, näsblod, hosta och huvudvärk.

De biverkningar av grad 3-4 som var oftast förekommande (incidens ≥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 (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner [a, *]
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	

Organsystem	Frekvens	Biverkning
		Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni
	Mindre vanliga	Pancytopeni
	Sällsynta	Erytroblastopeni (PRCA)
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperglykemi, hyperkolesterolemi
	Vanliga	Hypertriglyceridem, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypokalemi, dehydrering, hypokalcemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
	Mindre vanliga	Ageusi
Ögon	Vanliga	Ögonlocksödem
	Mindre vanliga	Konjunktivit
Hjärtat	Mindre vanliga	Kronisk hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Blödning [b], hypertoni, lymfödem[g]
	Mindre vanliga	Hudrodnad, djup ventrombos
	Mycket vanliga	Pneumonit [c], näsblod, hosta

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hemoptys, lungembolli
	Sällsynta	Andnödssyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Stomatit [d], diarré, illamående
	Vanliga	Kräkning, muntorrhet, buksmärta, slemhinneinflammation, oral smärta, dyspepsi, dysfagi
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag, pruritus
	Vanliga	Torr hud, nagelbesvär, lindrig alopeci, akne, erytem, onykoklas (brutna naglar), hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hudexfoliation, hudförändringar
	Sällsynta	Angioödem*
	Vanliga	Ledvärk

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri*, förhöjt ser umkreatinin, njursvikt*
	Mindre vanliga	Ökad urinering dagtid, akut njursvikt*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Oregelbunden menstruation[e]
	Mindre vanliga	Amenorré[e]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Fatigue, asteni, perifert ödem
	Vanliga	Feber
	Mindre vanliga	Icke kardiell bröstsmärta, försämrad sårläkning
Undersökningar	Mycket vanliga	Minskad vikt
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ingen känd frekvens[f]	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion

* Se även under avsitt Beskrivning av särskilda biverkningar.

[a] Inkluderar alla reaktioner inom systemorganklass ”infektioner och infestationer” (mycket vanliga) pneumoni, urinvägsinfektion; (mindre vanliga) bronkit, herpes zoster, sepsis, abscess samt enstaka fall av opportunistiska infektioner [t.ex. aspergillos, candidiasis, PJP/PCP och hepatit B (se även avsnitt Varningar och försiktighet)] samt (sällsynta) viral myokardit.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
[b] Omfattar olika slags blödningar från olika ställen, som inte anges separat. [c] Inkluderar (mycket vanliga) pneumonit (vanliga), interstitiell lungsjukdom, lunginfiltrat och (sällsynta) pulmonell alveolär blödning, pulmonell toxicitet samt alveolit. [d] Inkluderar (mycket vanliga) stomatit (vanliga) aftös stomatit, mun–och tungsår och (mindre vanliga) glossodyni, glossit. [e] Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10–55 år från poolade data. [f] Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning. [g] Biverkning fastställdes baserat på rapporter efter godkännande för försäljning. Frekvensen bestämdes baserat på kombinerade säkerhetsdata från onkologiska studier.		

Beskrivning av särskilda biverkningar

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

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

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av

amenorré (sekundär amenorré och annan oregelbundenhet av menstruation).

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

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

Äldre

Enligt en sammanställning av säkerhetsdata var 37 % av patienterna som behandlades med everolimus ≥65 år. Andelen patienter med en biverkning som ledde till utsättning av läkemedlet var högre hos patienter ≥65 år (20 % mot 13 %). De biverkningarna som orsakade utsättning i flest fall var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), stomatit, fatigue och dyspné.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos människa. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av 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 cellcykeln, angiogenes och glykolys. S6K1 tros fosforylera aktiveringsdomän 1 av östrogenreceptorn, som ansvarar för ligandoberoende aktivering av receptorn. Everolimus minskar nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF), vilken förstärker tumörangiogena processer. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykolys hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo.*

Klinisk effekt och säkerhet

Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

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

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

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

Totalt randomiserades 724 patienter 2:1 till antingen kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n=485) eller till placebo plus exemestan (25 mg dagligen) (n=239). Vid tidpunkten för analys av total överlevnad

(OS) var behandlingstiden med everolimus i median 24 veckor (1,0-199,1 veckor). För patienterna som fick everolimus plus exemestan var behandlingstiden längre, i median 29,5 veckor (1,0-199,1), jämfört med 14,1 veckor (1,0-156,0 veckor) för placebo plus exemestan-gruppen.

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

Tabell 4 Effektresultat för BOLERO-2

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

Klinisk nytta[c]	51,3% (46,8 - 55,9)	26,4% (20,9 - 32,4)	n/a[d]	<0,0001[e]

[a] Plus exemestane

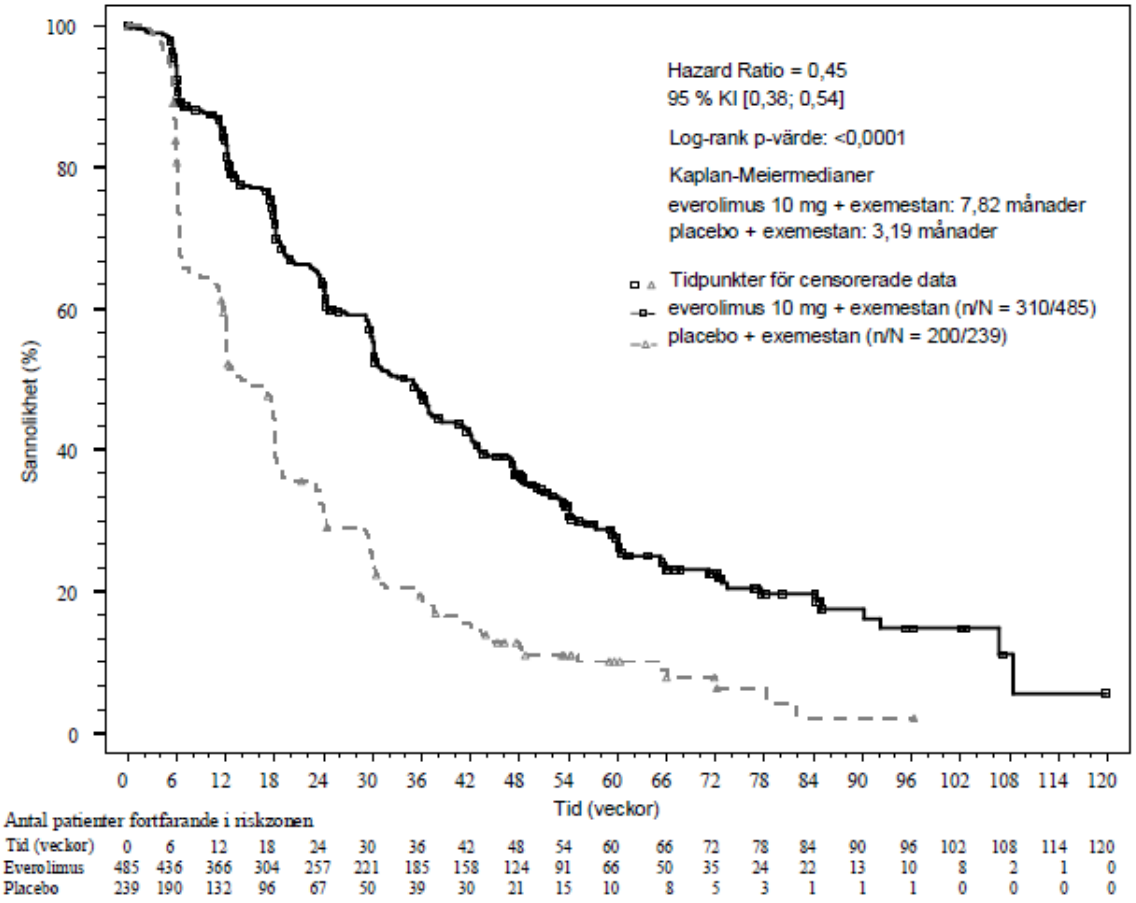
[b] Objektiv responsfrekvens = andelen patienter med komplett eller partiell respons

[c] Klinisk nytta = andelen patienter med komplett eller partiell respons eller stabil sjukdom efter ≥24 veckor

[d] Ej relevant

[e] P-värdet erhålls 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 jämfört med placebo plus exemestan som varierande från 0,25 till 0,60.

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

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

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

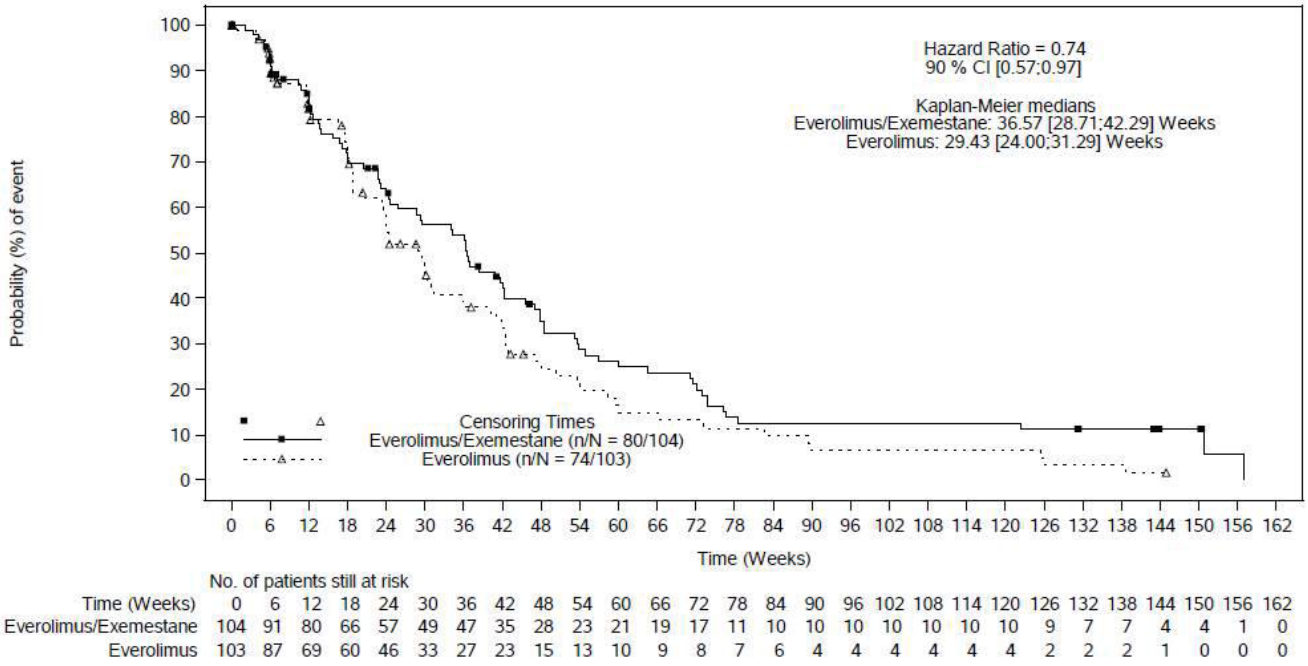
Andra sekundära effektmått innefattade utvärdering av total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, tid till försämrat ECOG-funktionsstatus, tid till livskvalitet-försämring och

behandlingsnöjdhet (TSQM). Inga formella statistiska jämförelser planerades.

Totalt randomiserades 309 patienter i förhållandet 1: 1: 1 till kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n=104), enbart everolimus (10 mg dagligen) (n=103) eller kapecitabin (1250 mg/m2 två gånger dagligen i 2 veckor följt av en veckas uppehåll, dvs. 3- veckorscykel) (n=102). Vid sista datum för datainsamling (data cut-off) var behandlingsdurationen i median 27,5 veckor (intervall 2,0-165,7) för gruppen som fick everolimus plus exemestan, 20 veckor (1,3-145,0) för everolimus och 26,7 veckor (1,4-177,1) för kapecitabin.

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

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



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

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

Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas (pNET)

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), en multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie med everolimus plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC hos patienter med avancerad pNET, visade en statistiskt signifikant

klinisk nytta av everolimus jämfört med placebo med en 2,4 gånger förlängd median progressionsfri överlevnad (PFS) (11,04 månader jämfört med 4,6 månader), (HR 0,35; 95 % KI: 0,27;0,45 p <0,0001) (se tabell 5 och figur 3).

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

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

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

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

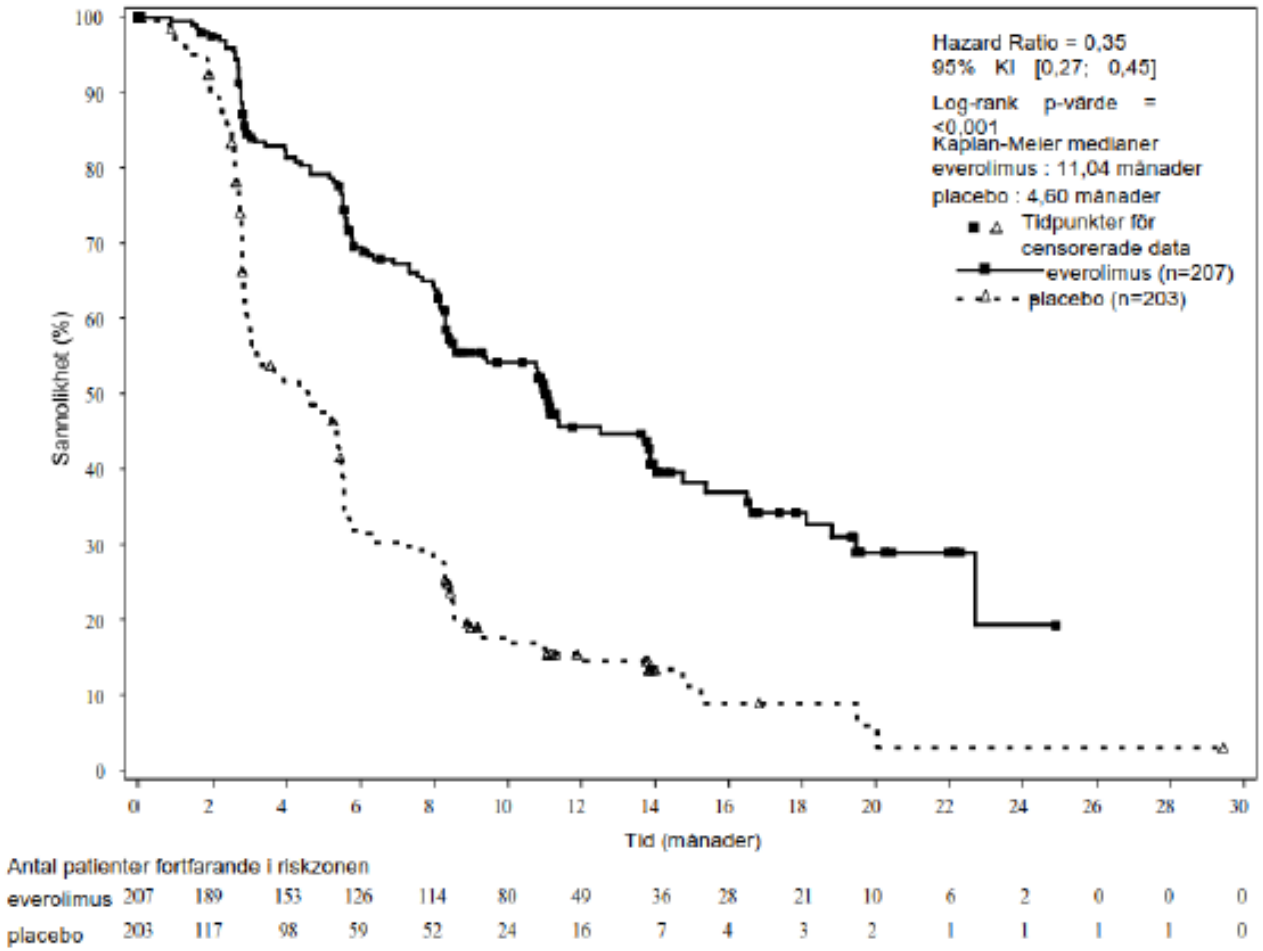
Totalt 172 av de 203 patienter (84,7 %) som initialt randomiserats till placebo övergick till öppen behandling med everolimus efter sjukdomsprogression eller avblindning i studien. Mediantiden för

öppen behandling var 47,7 veckor för samtliga patienter; 67,1 veckor för de 53 patienter som randomiserats till everolimus respektive 44,1 veckor för de 172 patienter som randomiserats till placebo och sedan övergick till öppen everolimus-behandling.

Tabell 5 RADIANT-3 – Behandlingsresultat

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

Figur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)



Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

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

Det primära effektmåttet för studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) och baserat på en oberoende radiologisk granskning. En understödjande PFS-analys var baserad på lokal granskning av prövaren. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), total

svarsfrekvens, tid till sjukdomskontroll, säkerhet, förändring av livskvalitet (FACT-G) och tid till försämring enligt WHO PS (World Health Organisation performance status).

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

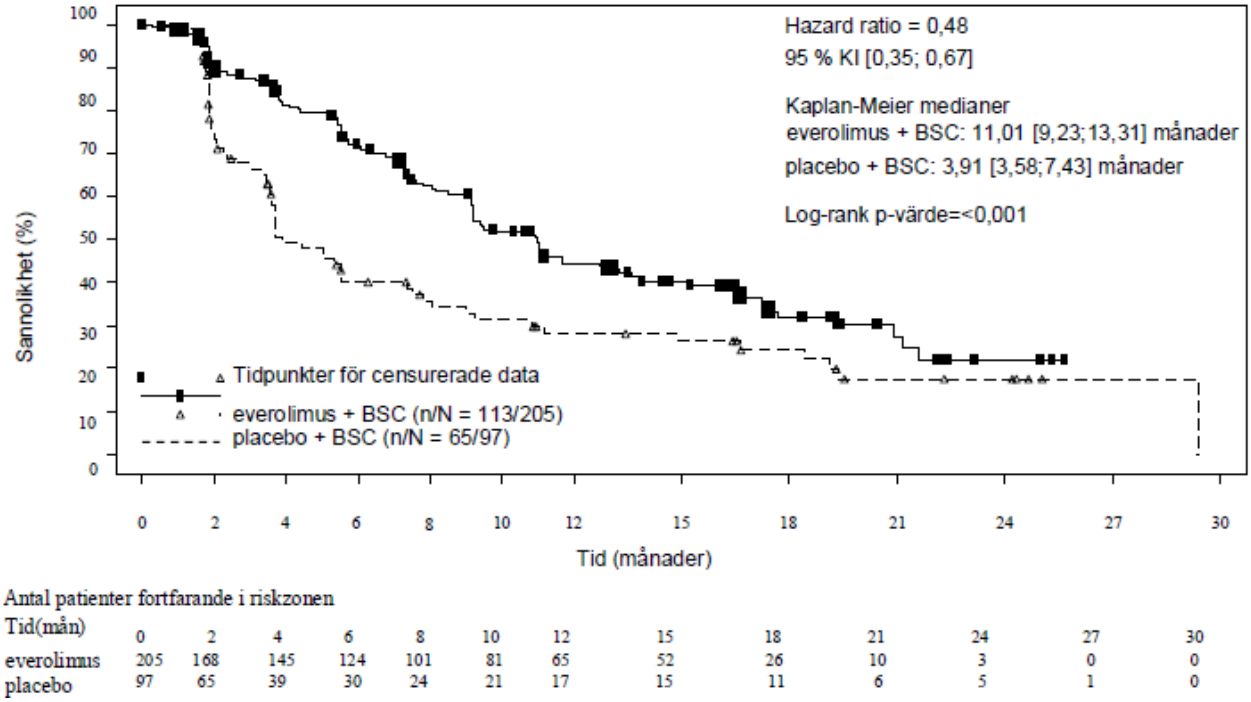
Effektresultaten för det primära effektmåttet PFS (oberoende radiologisk granskning) erhölls från de slutliga PFS-analyserna (se tabell 6 och figur 4). Effektresultaten för PFS (radiologisk granskning av prövaren) erhölls från den finala analysen för total överlevnad (se tabell 6).

Tabell 6 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad

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

[a] Ensidigt p-värde från ett stratifierat log-rank test

Figur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende radiologisk granskning)

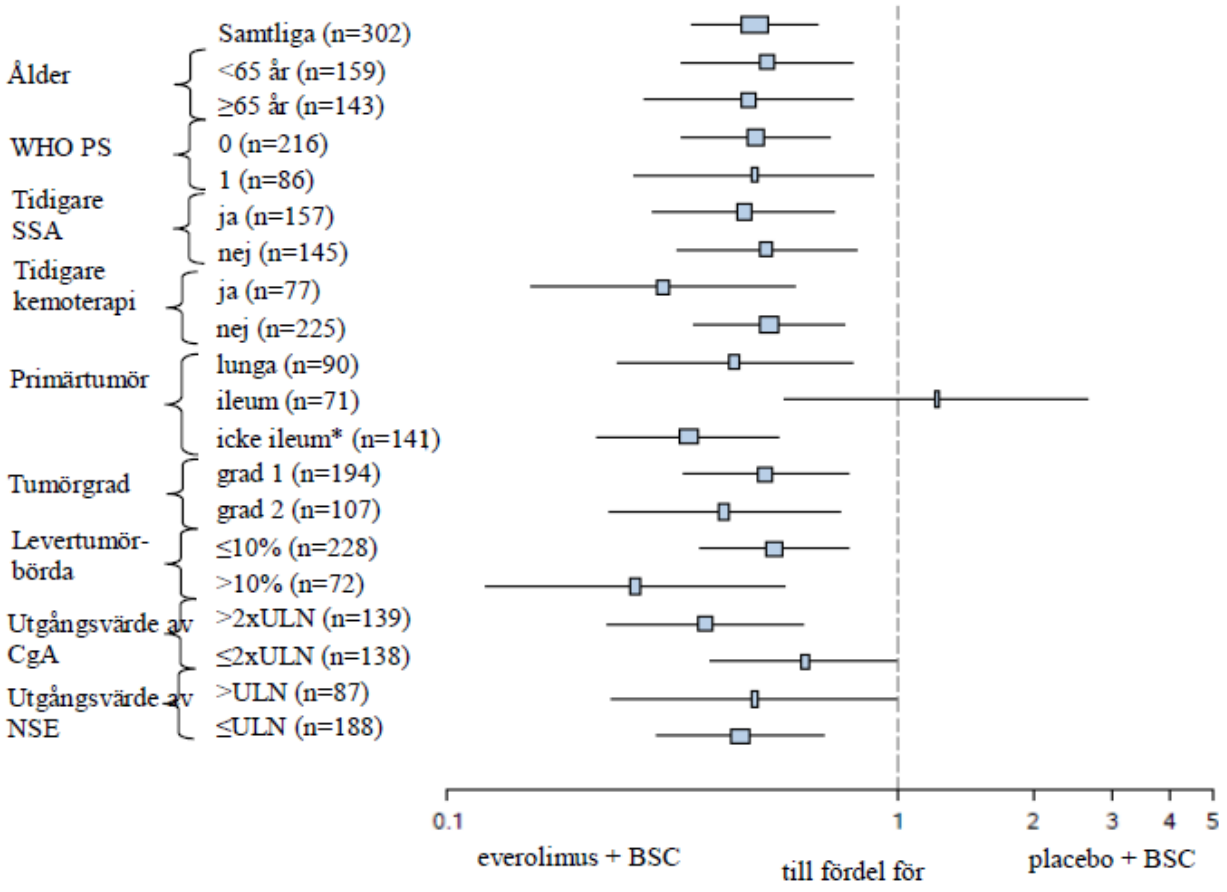


Antal patienter fortfarande i riskzonen

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

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

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



*icke ileum: magsäck, kolon, rektum, appendix, cekum, duodenum, jejunum, cancer av okänt primärt ursprung och övrigt gastrointestinalt ursprung
ULN: övre normalgräns
CgA: kromogranin A
NSE: neurospecifikt enolas
hazard ratio (95 % KI) från stratifierad Cox-modell.

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

Ingen skillnad observerades mellan de båda grupperna avseende tid till definitiv försämring enligt WHO PS (HR=1,02; [95 % KI: 0,65;

1,61]) eller tid till definitiv försämring av livskvalitet (FACT-G HR=0,74; [95 % KI: 0,50; 1,10]).

Avancerad njurcellscancer
RECORD-1 (studie CRAD001C2240), en fas III, internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie utfördes för att jämföra everolimus 10 mg dagligen med placebo, båda i kombination med bästa understödjande vård. Studien utfördes på patienter med metastaserande njurcellscancer, vars sjukdom hade progredierat under eller efter behandling med VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), t.ex. sunitinib eller sorafenib, eller både sunitinib och sorafenib i kombination. Tidigare behandling med bevacizumab och interferon -α var också tillåtet. Patienterna stratifierades enligt prognosskalan 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 symtom och livskvalitet. Efter dokumenterad röntgenologisk progression kunde patienterna oblindas av prövaren. De som randomiserats till placebo kunde då få öppen behandling med everolimus 10 mg dagligen. Den oberoende monitoreringskommittén (”Independent Data Monitoring Committee”) rekommenderade att denna prövning skulle avslutas vid tidpunkten för den andra interimanalysen, eftersom det primära effektmåttet hade uppfyllts.

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

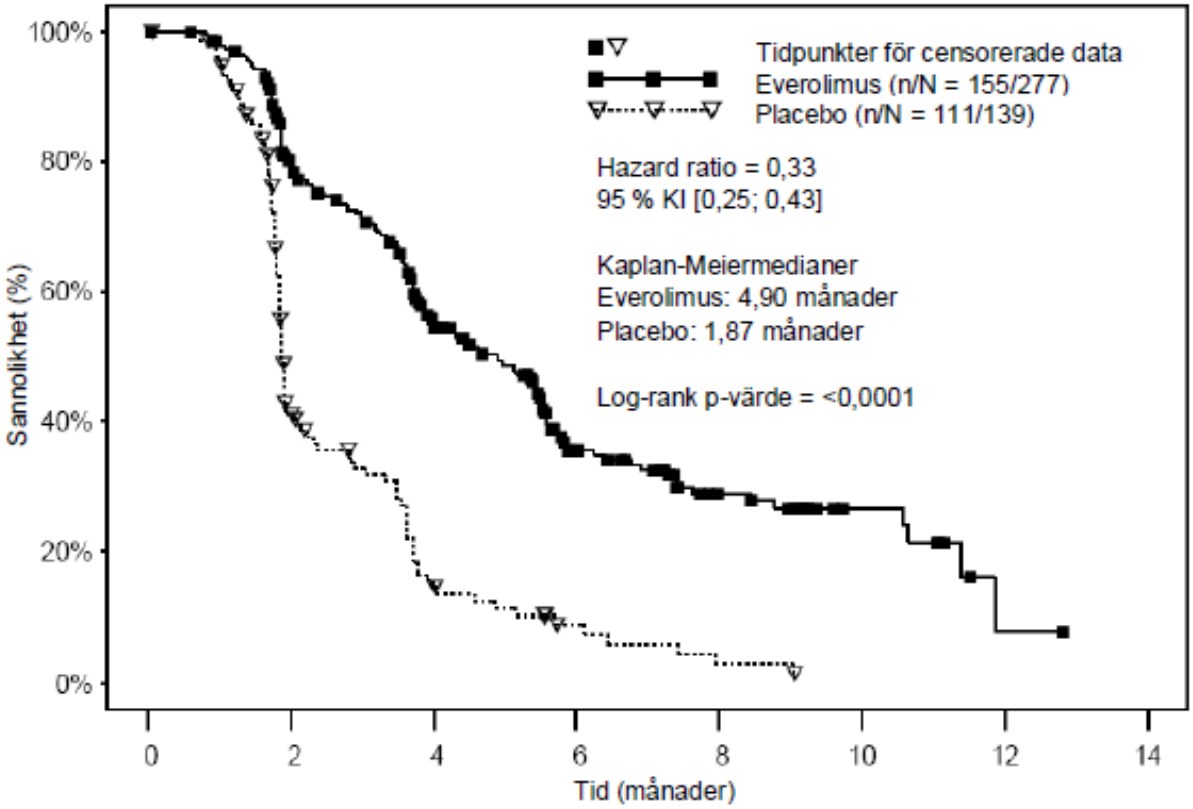
Everolimus var överlägset placebo vad avser primärt effektmått av progressionsfri överlevnad, med en statistiskt signifikant, 67 %, minskning av risken för progression eller dödsfall (se Tabell 7 och Figur 6).

Tabell 7 RECORD-1 - Progressionsfri överlevnad

Behandlingsgrupp	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%KI)	p-värde
		Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)			
Primär analys					
Alla (blindad oberoende central granskning)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001[a]
Stöd-/känslighetsanalyser					

Alla (lokal granskning av prövaren)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001[a]
MSKCC prognospoäng (blindad oberoende central granskning)					
Gynnsam risk	120	5,8 (4,0–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,31 (0,19–0,50)	<0,0001
Medelrisk	235	4,5 (3,8–5,5)	1,8 (1,8–1,9)	0,32 (0,22–0,44)	<0,0001
Låg risk	61	3,6 (1,9–4,6)	1,8 (1,8–3,6)	0,44 (0,22–0,85)	0,007
a Stratifierat log-rank-test					

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



Antal patienter som fortfarande är under risk

Tid (månader)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

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

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

Ingen statistiskt signifikant, behandlingsrelaterad skillnad sågs i total överlevnad (hazard ratio 0,87; KI: 0, 65–1,17; p=0,177). Överflyttning till öppen behandling med everolimus efter

sjukdomsprogression för patienter som tilldelats placebo försvårade upptäckten av eventuell behandlingsrelaterad skillnad i total överlevnad.

Övriga studier
Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med everolimus (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). I en enarmad studie efter marknadsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer (n=92) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med everolimus (10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad ≥2 var vid 8 veckor 2,4 % (n=2/85 utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1var 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 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 Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

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

Påverkan från föda

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

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 Vd 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 människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Eliminering

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

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

Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumör er i framskridet stadium var $AUC_{0-\tau}$ vid steady state dosproportionell inom området 5–10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom 2 veckor. C_{max} är dosproportionellt mellan 5 mg

och 10 mg och t_{max} uppträder 1–2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan AUC0-τ och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degeneration av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottskörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos råtta (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 råtta, 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 råtta, 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. Spermiemotiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på ≥0.1 mg/kg (ungefär 4 % av AUC_{0-24h} hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av pre-implantation loss.

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

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

2,5 mg: Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.
5 mg: Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.
10 mg: Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

2,5 mg: Varje tablett innehåller 66 mg laktos.
5 mg: Varje tablett innehåller 131 mg laktos.
10 mg: Varje tablett innehåller 262 mg laktos.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)
Hypromellos typ 2910 (E464)
Laktos
Krospovidon type A (E1202)
Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för everolimus är framtagen av företaget Novartis för Afinitor, Afinitor®, Certican®, Everolimus Novartis, Votubia, Votubia®

Miljörisk: Användning av everolimus har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Everolimus bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Everolimus har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R)) / (365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}*A (100-R)$

PEC = 0.000131 µg/L = 0.131 ng/L

Where:
A = 0.9555 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.
P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^{6}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Harlan Laboratories Study D53915)*:*

EC_{10} 72 h (growth rate) = 1.9 µg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1.5 µg/L

*Crustacean (*Waterflea, *Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 8.0 mg/L, maximum testing concentration due to the substance's water solubility limit (92/69/EC (L383) C.2) (NOTOX Study No. 246768)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (growth, body length) = 0.014 µg/L (OECD 211) (Harlan Laboratories Study C65478)

*Fish (*Zebrafish, *Danio rerio):*

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 18.4 mg/L, maximum testing concentration due to the substance's water solubility limit (92/69/EEC (L383) C1) (NOTOX Study No. 306113)

Chronic toxicity

NOEC 35 days (survival of larvae and juvenile fish, body length, body wet weight) = 2.1 µg/L (OECD 210) (Harlan Laboratories Study C65467)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition (activated sludge microorganisms)

EC_{20} 3 h > 1000.0 mg/L (87/302/EEC, Part C), (Ecotox Test No. G550 05)
Sediment-dwelling organisms (Chironomus riparius, non-biting midge)
NOEC 28 days (development rate of female midges) = 2.5 mg/kg (OECD 218) (Harlan Laboratories Study D45714)
PNEC = 0.014 µg/L / 10 = 0.0014 µg/L = 1.4 ng/L
PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used, if chronic toxicity values for 3 trophic levels are available. NOEC from *Daphnia magna* reproduction study (OECD 211) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.131 ng/L / 1.4 ng/L = 0.0935, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of everolimus has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:
2.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69/EC (L383) C.4-D). (Ecotox Test No. G 550 06)
Transformation in water-sediment systems:
DT50 in total system = 2.0 – 3.1 days (OECD 308). (Harlan Laboratories Study C67572)
Study duration: 103 days; <15% of parent in both total systems at the end of the study
Bound residues are considered as not bioavailable (sediment extraction: 4x with acetonitrile/water 4:1, 1x Soxhlet extraction using acetonitrile/water (4:1; v/v))

Justification of chosen degradation phrase:
According to the classification scheme proposed for the OECD308 studies in the update of the 'Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se - Guidance for pharmaceutical companies' of 2012, everolimus can be classified as ‘Everolimus is degraded in the environment'.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):
Steady state BCF = 23 (plateau level at 10-14 days) (OECD 305). (Harlan Study Number D58696)
Partitioning coefficient:
Log Kow = 4.0 (92/69/EC (L383) A.8). (NOTOX Study No. 255667)
Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since BCF < 500, everolimus has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Everolimus is extensively metabolised and elimination is essentially in the form of everolimus metabolites in the bile. Elimination half-life in cancer patients averaged 30 hours, which is similar to that in healthy subjects. After a single dose of [^{14}C]everolimus in renal transplant patients, the majority (80%) of radioactivity was recovered in the faeces, only a minor amount (5%) was excreted in the urine over the 10-day collection period. Parent drug was not detected in urine and faeces. (Novartis Core Data Sheet for AFINITOR (everolimus), Version 2.7, 17 June 2016)

PBT/vPvB assessment

Everolimus does not fulfil the criteria for persistence and bioaccumulation potential and can therefore not be regarded as a potential PBT or vPvB substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Harlan Laboratories Study D53915. Everolimus BHT/DS 01. Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. Final Report: 17 August 2012.
- NOTOX Study No. 246768. Acute toxicity study in Daphnia magna with RAD001 (static). Final report: 26. March 1999.
- Harlan Laboratories Study C65478. Effect of Everolimus BHT/DS 01 on survival, growth and reproduction of *Daphnia magna* in a semi-static test over three weeks. Final report: 18 January 2011.
- NOTOX Study No. 306113. 96-hour acute toxicity study in carp with RAD001 (static). Final report: 05. December 2000.
- Harlan Laboratories Study C65467 Everolimus BHT/DS 01: Toxic effects to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in an early-life stage toxicity test. Final report: 28 February 2011.
- Ecotox Test No. G 550 05. Bacteria toxicity of RAD N BHT (Activated sludge respiration inhibition test). Final Report: 20 October 1998.
- Harlan Laboratories Study D45714. Everolimus BHT/DS 01: Effects on the development of sediment-dwelling larvae of *Chironomus riparius* in water-sediment systems with spiked sediment. Final Report: 18 June 2012.

- Ecotox Test No. G 550 06. Ready biodegradability of RAD001 N BHT (Manometric respirometry test). Final Report: 16 October 1998.
- Harlan Laboratories Study C67572. [^{14}C]Everolimus BHT/DS 01: route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. Final Report: 17 February 2012.
- Harlan Study Number D58696. [^{14}C]Everolimus: Bioconcentration flow-through test in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Final Report: 07 March 2013.
- NOTOX Study No. 255667. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of RAD001. Final Report: 14 July 1999.
- Novartis Core Data Sheet for AFINITOR (everolimus), Version 2.7, 17 June 2016

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar, förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

2,5 mg tabletter är vita till benvita, ovala, platta tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "2.5" på andra sidan, med ungefärlig längd på 10 mm och bredd 4 mm.

5 mg tabletter är vita till benvita, ovala, platta tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "5" på andra sidan, med ungefärlig längd 12 mm och bredd 5 mm.

10 mg tabletter är vita till benvita, ovala, plattformade tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "NAT" på andra sidan, med ungefärlig längd 15 mm och bredd 6 mm.

Förpackningsinformation

Tablett 2,5 mg vita till benvita, ovala, platta tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "2.5" på andra sidan, med ungefärlig längd på 10 mm och bredd 4 mm.
30 tablett(er) blister, 4714:50, F
Tablett 5 mg vita till benvita, ovala, platta tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "5" på andra sidan, med ungefärlig längd 12 mm och bredd 5 mm.
30 tablett(er) blister, 6621:-, F
Tablett 10 mg vita till benvita, ovala, plattformade tabletter präglade med "EVR" på ena sidan och "NAT" på andra sidan, med ungefärlig längd 15 mm och bredd 6 mm.
30 tablett(er) blister, 4263:50, F