

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Afinitor 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

Hulpstoffen

Elke tablet bevat 149 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “5” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong

Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van inoperabele of gemetastaseerde, goed of matig gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong bij volwassenen met progressieve ziekte.

Niercelcarcinoom

Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met “VEGF-targeted” therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Afinitor dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg everolimus. De behandeling dient te worden voortgezet zolang een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven volgende dosis.

Dosisaanpassing als gevolg van bijwerkingen

Behandeling van ernstige en/of onverdraagbare vermoedelijke bijwerkingen kan dosiswijzigingen noodzakelijk maken. De dosis van Afinitor kan worden verlaagd of tijdelijk worden gestaakt (bijv. gedurende één week) gevolgd door herstart met 5 mg per dag. Als dosisverlaging nodig is, is de voorgestelde dosis 5 mg per dag (zie ook rubriek 4.4).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Afinitor bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen (≥65 jaar)

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Voor patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B), dient de dosis te worden verlaagd naar 5 mg per dag. Everolimus is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze patiëntenpopulatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Afinitor dient eenmaal daags oraal te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Afinitor-tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met een glas water. De tabletten mogen niet worden fijngekauwd of fijngemalen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor andere rapamycinederivaten of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder Afinitor. Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is beschreven bij 12% van de patiënten die Afinitor gebruiken (zie rubriek 4.8). Sommige gevallen waren ernstig en in zeldzame gevallen is een fatale afloop waargenomen. De diagnose niet-infectieuze pneumonitis moet worden overwogen bij patiënten met niet-specifieke respiratoire tekenen en symptomen zoals hypoxie, pleurale effusie, hoest of dyspneu, en bij wie infectieuze, neoplastische en andere niet-geneesmiddelgerelateerde oorzaken zijn uitgesloten door middel van daarvoor geschikt onderzoek. Patiënten moet worden geadviseerd nieuwe respiratoire symptomen of verergering ervan onmiddellijk te melden.

Patiënten bij wie zich radiologische veranderingen ontwikkelen die duiden op niet-infectieuze pneumonitis en die weinig of geen symptomen hebben, mogen de Afinitor-behandeling voortzetten zonder dosisaanpassingen. Als de symptomen matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat verbetering van de symptomen optreedt. Het gebruik van corticosteroïden kan geïndiceerd zijn. Afinitor kan worden herstart met 5 mg per dag.

In gevallen waarin de symptomen van niet-infectieuze pneumonitis ernstig zijn, dient de behandeling met Afinitor te worden gestaakt en kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwijnen. Behandeling met Afinitor kan worden herstart met 5 mg per dag, afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Infecties

Afinitor heeft immunosuppressieve eigenschappen en kan de patiënt vatbaar maken voor bacteriële, fungale, virale of protozoale infecties, inclusief infecties met opportunistische ziekteverwekkers (zie rubriek 4.8). Lokale en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties, zoals aspergillose of candidiasis, en virale infecties, zoals reactivatie van

het hepatitis B virus, zijn beschreven bij patiënten die Afinitor gebruiken. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal.

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie door toedoen van Afinitor. Reeds bestaande infecties dienen adequaat te worden behandeld en volledig verdwenen te zijn vóór de start van de behandeling met Afinitor. Wees alert op infectieverschijnselen tijdens het gebruik van Afinitor; stel onmiddellijk een geschikte behandeling in als een infectieuze oorzaak is vastgesteld en overweeg onderbreking of beëindiging van de behandeling met Afinitor.

Als een diagnose van een invasieve systemische schimmelinfectie is gesteld, dient Afinitor onmiddellijk en blijvend te worden gestaakt en dient de patiënt te worden behandeld met een geschikte antischimmelbehandeling.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties die zich openbaarden in symptomen, waaronder onder andere anafylaxie, dyspneu, blozen, pijn op de borst of angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder longfunctiestoornissen) zijn waargenomen met everolimus (zie rubriek 4.3).

Orale ulceraties

Mondzweren, stomatitis en orale mucositis zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met Afinitor (zie rubriek 4.8). In zulke gevallen worden lokale behandelingen aanbevolen, maar alcohol- of peroxidebevattende mondspoelingen dienen te worden vermeden aangezien deze de aandoening kunnen verergeren. Antischimmelmiddelen mogen niet worden gebruikt tenzij een schimmelinfectie is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.5).

Gevallen van nierfalen

Gevallen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen), sommige met fatale afloop, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Afinitor (zie rubriek 4.8). Vooral bij patiënten met bijkomende risicofactoren die de nierfunctie verder kunnen verslechteren, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Laboratoriumtesten en controles

Nierfunctie

Serumcreatininstijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Controle van de nierfunctie, waaronder meting van bloedureum (BUN), eiwit in de urine of serumcreatinine, wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met Afinitor en daarna op regelmatige tijdstippen.

Bloedglucose en lipiden

Hyperglykemie, hyperlipidemie en hypertriglyceridemie zijn gemeld in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om de nuchtere serumglucose vóór de start van de behandeling met Afinitor en daarna regelmatig te controleren. Indien mogelijk dient optimale glykemische controle te worden bereikt voordat een patiënt op Afinitor wordt ingesteld.

Hematologische parameters

Verlaagd hemoglobine en verlaagde aantallen lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn gemeld in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om het complete bloedbeeld vóór de start van de behandeling met Afinitor en daarna regelmatig te controleren.

Carcinoïd tumoren

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie bij patiënten met carcinoïd tumoren, werd Afinitor plus depot octreotide (Sandostatine LAR[®]) vergeleken met placebo plus depot octreotide. De studie voldeed niet aan het primaire werkzaamheidseindpunt (progression free survival [PFS]) en de tussentijdse analyse van overall survival (OS) liet een numeriek voordeel van de placebo plus depot octreotide arm zien. Daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid van Afinitor bij patiënten met carcinoïd tumoren niet vastgesteld.

Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een **matige** CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, kunnen dosisaanpassingen van Afinitor worden overwogen op basis van de voorspelde AUC (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met **sterke** CYP3A4-remmers leidt tot drastisch verhoogde plasmaconcentraties van everolimus (zie rubriek 4.5). Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om dosisaanbevelingen te doen in deze situatie. Daarom wordt gelijktijdige behandeling van Afinitor en **sterke** remmers niet aanbevolen.

Men dient voorzichtig te zijn bij het gebruik van Afinitor in combinatie met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index omwille van de kans op geneesmiddeleninteracties. Als Afinitor wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (zoals pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine of ergotalkaloïde afgeleiden), moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen

Afinitor dient niet te worden gebruikt door patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Vaccinaties

Het gebruik van levende vaccins dient tijdens de behandeling met Afinitor te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Complicaties bij wondgenezing

Verstoorde wondgenezing is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder Afinitor. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Afinitor in de perioperatieve periode.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Everolimus is een CYP3A4-substraat en ook een substraat en matige remmer van PgP. Daarom kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van everolimus worden beïnvloed door producten die op CYP3A4 en/of PgP inwerken. Everolimus is *in vitro* een competitieve CYP3A4-remmer en een non-competitieve CYP2D6-remmer.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 1.

CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

Stoffen die remmers zijn van CYP3A4 of PgP kunnen everolimus bloedconcentraties verhogen door verlaging van het metabolisme of de efflux van everolimus uit darmcellen.

CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

Stoffen die CYP3A4 of PgP induceren kunnen everolimus bloedconcentraties verlagen door verhoging van het metabolisme of door de efflux van everolimus uit darmcellen.

Tabel 1 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C_{max}	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
------------------------------------	---	--

	Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	
Sterke CYP3A4-/PgP-remmers		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-voud (bereik 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-voud (bereik 2,6-7,0)	Gelijktijdige behandeling van Afinitor en sterke remmers wordt niet aanbevolen.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie te verwachten.	
Telitromycine, claritromycine		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Matige CYP3A4-/PgP-remmers		
Erytromycine	AUC ↑4,4-voud (bereik 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-voud (bereik 0,9-3,5)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden. Indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben, kan dosisreductie naar 5 mg per dag of 5 mg om de dag worden overwogen. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Als gevolg van de intersubjectvariabiliteit zijn de aanbevolen dosisaanpassingen mogelijk niet optimaal bij alle personen. Daarom wordt nauwlettende controle op bijwerkingen aanbevolen.
Verapamil	AUC ↑3,5-voud (bereik 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-voud (bereik 3-3,8)	
Ciclosporine oraal	AUC ↑2,7-voud (bereik 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-voud (bereik 1,3-2,6)	
Fluconazol	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Grapefruit-/pompelmoessap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (effect varieert sterk).	
Sterke CYP3A4-/PgP-inductoren		
Rifampicine	AUC ↓63% (bereik 0-80%) C _{max} ↓58% (bereik 10-70%)	Vermijd het gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren. Als patiënten gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-inductor nodig hebben, dient een dosisverhoging van Afinitor van 10 mg/dag naar maximaal 20 mg/dag te worden overwogen, met verhogingen van 5 mg op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor. De verwachting is dat deze dosis Afinitor de AUC aanpast aan het bereik dat is waargenomen zonder inductoren. Er zijn echter geen klinische gegevens
Corticosteroiden (bijv. dexamethason, prednison en prednisolon)	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
Efavirenz, nevirapine	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	

		met deze dosisaanpassing. Als behandeling met de inductor wordt gestaakt dient de dosis Afinitor te worden teruggebracht naar de dosis die is gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening.
Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	Preparaten die sint-janskruid bevatten dienen niet te worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus.

Stoffen waarvan plasmaconcentratie kan worden veranderd door everolimus

Op basis van *in vitro* resultaten is het onwaarschijnlijk dat de systemische concentraties, die zijn verkregen na orale dagelijkse dosis van 10 mg, zorgen voor remming van PgP, CYP3A4 en CYP2D6. Remming van CYP3A4 en PgP in het darmkanaal kan echter niet worden uitgesloten. Een interactiestudie bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van een orale dosis van midazolam, een gevoelige CYP3A-substraatprobe, met everolimus resulteerde in een toename van 25% van de midazolam C_{max} en een toename van 30% van de midazolam $AUC_{(0-inf)}$. Het effect is waarschijnlijk te wijten aan de remming van intestinale CYP3A4 door everolimus. Everolimus kan daardoor de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig oraal toegediende CYP3A4-substraten. Er is echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling van systemisch toegediende CYP3A4-substraten te verwachten (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van everolimus en depot octreotide verhoogt octreotide C_{min} met een geometrisch gemiddelde verhouding (everolimus/placebo) van 1,47. Een klinisch significant effect op de werkzaamheidsrespons van everolimus bij patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren kon niet worden vastgesteld.

Vaccinaties

De immuunrespons op vaccinaties kan worden beïnvloed en daarom kan vaccinatie minder werkzaam zijn tijdens de behandeling met Afinitor. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens behandeling met Afinitor (zie rubriek 4.4). Voorbeelden van levende vaccins zijn: intranasale influenza, mazelen, bof, rode hond, orale polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gele koorts, waterpokken en TY21a tyfusvaccins.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van everolimus bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn reproductietoxiciteitseffecten gebleken (zie rubriek 5.3).

Everolimus wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken terwijl ze everolimus krijgen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in moedermelk. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metabolieten echter gemakkelijk over in de melk. Vrouwen die everolimus gebruiken dienen daarom geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Op basis van niet-klinische bevindingen kan de vruchtbaarheid bij de man aangetast worden door behandeling met everolimus (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines als zij vermoeidheid ervaren tijdens de behandeling met Afinitor.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-sleutelstudies hebben bijgedragen aan het veiligheidsprofiel. De respectievelijke blootstelling in de fase III-studies was:

- RADIANT-3 (CRAD001C2324): everolimus plus de beste ondersteunende zorg bij patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong. In het totaal werden er 63 (30,9%) patiënten blootgesteld aan everolimus 10 mg/dag gedurende ≥ 52 weken. De percentages van bijwerkingen die resulteerden in permanente stopzetting waren 13,7% en 2,0% voor respectievelijk de met everolimus en placebo behandelde groepen.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): everolimus plus de beste ondersteunende zorg bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. In totaal werden 165 patiënten blootgesteld aan everolimus 10 mg/dag gedurende ≥ 4 maanden. De percentages bijwerkingen die resulteerden in permanente stopzetting bedroegen 7% en 0% voor respectievelijk de everolimus- en de placebo-behandelgroep. De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2 in ernst.

De meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen (incidentie $\geq 2\%$ in ten minste één sleutelstudie) waren anemie, vermoeidheid, diarree, infecties, stomatitis, hyperglykemie, trombocytopenie, lymfopenie, neutropenie, hypofosfatemie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus en pneumonitis. De gradering is volgens CTCAE Versie 3.0.

b) Tabel met samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 2 laat de incidentie van bijwerkingen zien die gemeld zijn bij patiënten die everolimus 10 mg/dag kregen in ten minste één van de sleutelstudies. Alle gebruikte termen zijn gebaseerd op de hoogste frequentie die werd gemeld in een sleutelstudie. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie en frequentie categorie. Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Infecties ^{a, *}
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Anemie, trombocytopenie
Vaak	Leukopenie, lymfopenie, neutropenie
Soms	Zuivere rode bloedcelaplasie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexia
Vaak	Diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hyperlipidemie, hypocalciëmie, dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	

Zeer vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Soms	Ageusie
Oogaandoeningen	
Vaak	Conjunctivitis, ooglidooedeem
Hartaandoeningen	
Soms	Congestief hartfalen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypertensie, bloeding ^b
Soms	Blozen, diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Pneumonitis ^c , dyspneu, bloedneus, hoesten
Vaak	Longembolie, hemoptyse
Soms	Acute respiratory-distress syndrome
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Stomatitis ^d , diarree, slijmvliesontsteking, braken, nausea
Vaak	Droge mond, buikpijn, orale pijn, dysfagie, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash, droge huid, pruritus, nagelafwijkingen
Vaak	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, erytheem, huidexfoliatie, acneïforme dermatitis, onychoclasia, huidlaesies, milde alopecia
Soms	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Creatinine verhoogd, nierfalen (inclusief acuut nierfalen)*, proteïnurie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie
Vaak	Borstkaspijn
Soms	Verstoorde wondgenezing
Onderzoeken	
Zeer vaak	Gewicht verlaagd
*	Zie ook paragraaf "c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"
a	Omvat alle bijwerkingen binnen de systeem/orgaanklasse "infecties en parasitaire aandoeningen" (zoals pneumonie, sepsis en geïsoleerde gevallen van opportunistische infecties [bijv. aspergillose, candidiasis en hepatitis B (zie ook rubriek 4.4)])
b	Inclusief verscheidene niet individueel genoteerde gevallen van bloeding
c	Omvat pneumonitis, interstitiële longziekte, longinfiltratie, alveolaire bloeding, longvergiftiging en alveolitis
d	Omvat stomatitis en afteuze stomatitis, en mond- en tongulceratie

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Everolimus werd in klinische studies geassocieerd met ernstige gevallen van hepatitis B reactivatie, waaronder gevallen met fatale afloop. Reactivatie van een infectie is een te verwachten gebeurtenis gedurende periodes van immunosuppressie.

Op grond van klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen) en proteïnurie. Opvolging van de nierfunctie wordt aangeraden (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Gemelde ervaringen met overdosering bij de mens zijn zeer beperkt. Enkelvoudige doses van maximaal 70 mg werden gegeven met aanvaardbare acute verdraagbaarheid. Algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden geïnitieerd in alle gevallen van overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische agentia, andere anti-neoplastische agentia, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE10

Werkingsmechanisme

Everolimus is een selectieve remmer van mTOR (“mammalian target of rapamycin”). mTOR is een belangrijke serine-threoninekinase, waarvan bekend is dat de activiteit wordt opgereguleerd in een aantal humane kankers. Everolimus bindt aan het intracellulaire eiwit FKBP-12, waarbij een complex gevormd wordt dat mTOR complex-1 (mTORC1) activiteit remt. Remming van de mTORC1 signaleringsroute interfereert met de translatie en synthese van eiwitten door het verlagen van de activiteit van S6 ribosomale proteïnekinase (S6K1) en eukaryotische elongatiefactor 4E-bindend eiwit dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus verlaagt het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) gehalte, hetgeen de tumorangiogenese processen versterkt. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gevorderde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong (pNET)

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), een fase III-, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van Afinitor plus de beste ondersteunende zorg (BSC) versus placebo plus BSC bij patiënten met gevorderde pNET, toonde een statistisch significant klinisch voordeel van Afinitor ten opzichte van placebo door een 2,4-voudige verlenging van de mediane progressievrije overleving (PFS) (11,04 maanden versus 4,6 maanden), (HR 0.35, 95% CI: 0,27, 0,45, $p < 0,0001$) (zie tabel 3 en figuur 1).

RADIANT-3 werd uitgevoerd bij patiënten met goed en matig gedifferentieerde gevorderde pNET bij wie de ziekte was gevorderd in de voorafgaande 12 maanden. Behandeling met somatostatine analogen werd toegestaan als onderdeel van de BSC.

Het primaire eindpunt voor de studie was PFS, geëvalueerd door RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Na gedocumenteerde radiologische progressie konden patiënten worden geblindeerd door de onderzoeker. Degenen die waren gerandomiseerd naar placebo konden dan open-label Afinitor ontvangen.

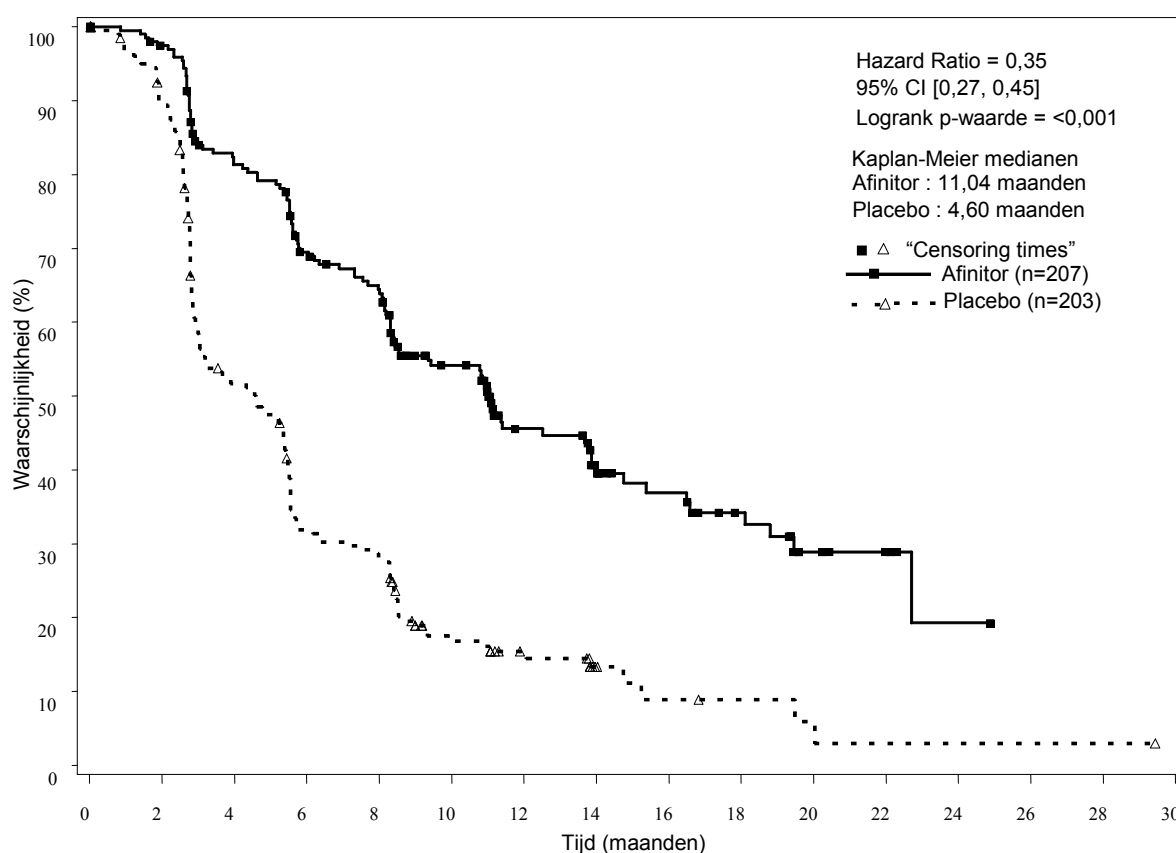
Secundaire eindpunten waren onder andere veiligheid, objectief responspercentage, duur van de respons en de totale overleving (OS).

In totaal werden 410 patiënten 1:1 gerandomiseerd om ofwel Afinitor 10 mg/dag te krijgen (n=207) of placebo (n=203). Demografische gegevens waren goed gebalanceerd (mediane leeftijd 58 jaar, 55% mannen, 78,5% Indo-Europese ras). Achtenvijftig procent van de patiënten in beide armen werd eerder behandeld met systemische therapie. De mediane duur van de geblindeerde onderzoeksbehandeling was 37,3 weken (bereik 1,1-129,9 weken) voor patiënten die everolimus kregen en 16,1 weken (bereik 0,4-146,0 weken) voor diegenen die placebo kregen.

Tabel 3 RADIANT-3 – Resultaten van progressievrije overleving

Populatie	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard ratio (95% CI)	p- waarde
	410	Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% CI)			
Onderzoekers radiologische beoordeling	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Onafhankelijke radiologische beoordeling	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Figuur 1 RADIANT-3 – KaplanMeier progressievrije overlevingscurves



Aantal patiënten die nog steeds risico lopen

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Na progressie van de ziekte stapten 172 van de 203 patiënten (84,7%) die in eerste instantie gerandomiseerd waren naar placebo over naar open-label Afinitor. De totale overlevingsresultaten tonen geen statistisch significant verschil in OS (HR=0,89 [95% CI: 0,64, 1,23]).

Gevorderd niercelcarcinoom

RECORD-1 (study CRAD001C2240), een fase III, internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin everolimus 10 mg/dag en placebo werden vergeleken, beide in combinatie met de beste ondersteunende zorg, werd uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom bij wie de ziekte progressief was geworden tijdens of na behandeling met VEGFR-TKI (vasculaire endotheliale groeifactor receptor tyrosinekinase remmer) (sunitinib, sorafenib, of zowel sunitinib als sorafenib). Eerdere behandeling met bevacizumab en interferon- α was eveneens toegestaan. Patiënten werden gestratificeerd volgens de "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center"

(MSKCC) prognostische score (groepen met gunstig *versus* matig *versus* slecht risico) en eerdere antikankerbehandeling (1 *versus* 2 eerdere VEGFR-TKI's).

Progressievrije overleving, gedocumenteerd met gebruik van RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) en beoordeeld via een geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling, was het primaire eindpunt. Veiligheid, objectieve tumorrespons, algehele overleving, ziektegerelateerde symptomen, en kwaliteit van leven waren secundaire eindpunten. Na gedocumenteerde radiologische progressie konden patiënten worden gedebindeerd door de onderzoeker: degenen die waren gerandomiseerd naar placebo konden dan open-label everolimus 10 mg/dag krijgen. De “Independent Data Monitoring Committee” adviseerde beëindiging van dit onderzoek op het moment van de tweede interim analyse, aangezien het primaire eindpunt was behaald.

In totaal werden 416 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar Afinitor (n=277) of placebo (n=139). De demografische karakteristieken waren goed gebalanceerd (samengevoegde mediane leeftijd [61 jaar; bereik 27-85], 78% mannelijk, 88% blank, aantal eerdere VEGFR-TKI behandelingen [1-74%, 2-26%]). De mediane duur van de geblindeerde onderzoeksbehandeling was 141 dagen (bereik 19-451 dagen) voor patiënten die everolimus kregen en 60 dagen (bereik 21-295 dagen) voor diegenen die placebo kregen.

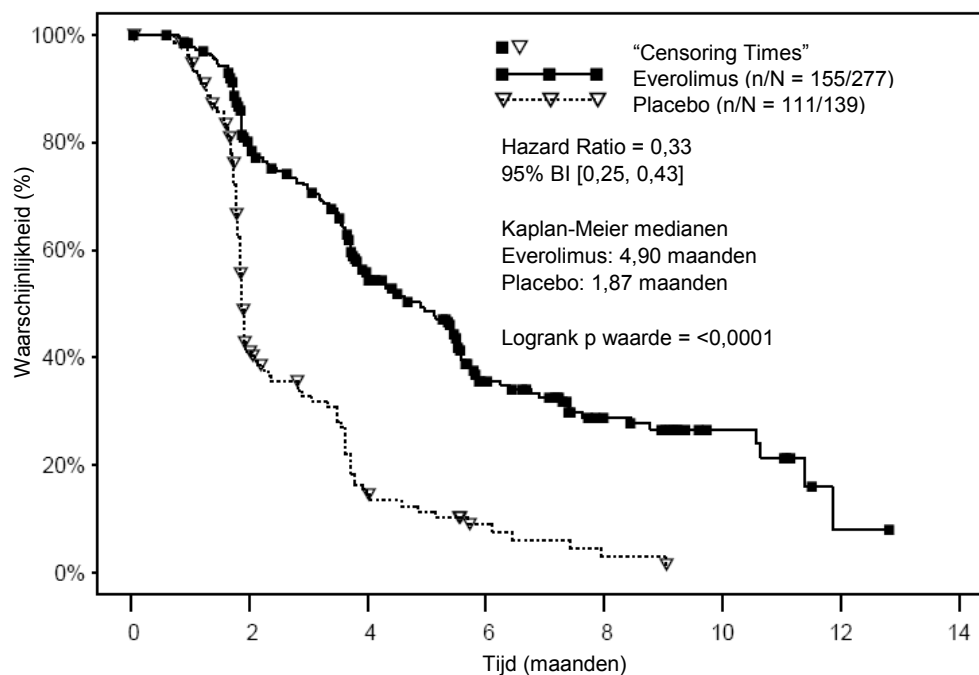
Afinitor was superieur ten opzichte van placebo in het primaire eindpunt van progressievrije overleving, met een statistisch significante vermindering van 67% in het risico op progressie of overlijden (zie Tabel 3 en Figuur 1).

Tabel 4 RECORD-1 – Resultaten van progressievrije overleving

Populatie	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%BI)	p- waarde
		Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% BI)			
Primaire analyse					
Totaal (geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Ondersteunende/sensitiviteitsanalyses					
Totaal (lokale beoordeling door onderzoeker)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognostische score (geblindeerde onafhankelijke centrale review)</i>					
Gunstig risico	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Matig risico	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Slecht risico	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Gestratificeerde log-rank test

Figuur 2 RECORD-1 – KaplanMeier progressievrije overlevingscurves



Aantal patiënten die nog steeds risico lopen								
Tijd (maanden)	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

Progressievrije overleving op zes maanden bedroeg 36% voor de Afinitor behandeling vergeleken met 9% voor placebo.

Bevestigde objectieve tumorrespons werd waargenomen bij 5 patiënten (2%) die Afinitor kregen, terwijl er geen respons werd waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Het voordeel in progressievrije overleving weerspiegelt derhalve hoofdzakelijk de populatie met ziektestabilisatie (overeenkomend met 67% van de Afinitor behandelgroep).

Er is geen statistisch significant behandelingsgerelateerd verschil in algehele overleving waargenomen (hazard ratio 0,87; betrouwbaarheidsinterval: 0,65-1,17; $p=0,177$). Overstappen naar open-label Afinitor na ziekteprogressie bij patiënten aan wie placebo was toegewezen, vertroebelde de waarneming van elk behandelingsgerelateerd verschil in algehele overleving.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Afinitor in alle subgroepen van pediatrische patiënten met neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong en met niercelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij patiënten met gevorderde solide tumoren, worden everolimus piekconcentraties (C_{max}) bereikt op een mediane tijd van 1 uur na dagelijkse toediening van 5 en 10 mg everolimus in nuchtere toestand of met een kleine vetvrije versnapering. C_{max} is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. Everolimus is een substraat van Pgp en een matige Pgp-remmer.

Voedsel effecten

Bij gezonde personen verminderden vetrijke maaltijden de systemische blootstelling aan Afinitor 10 mg (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de plasma piekconcentratie C_{max} met 54%. Vetarme

maaltijden verminderden de AUC met 32% en de C_{max} met 42%. Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase.

Distributie

De bloed/plasma-ratio van everolimus, die concentratieafhankelijk is over het bereik van 5 tot 5.000 ng/ml, bedraagt 17% tot 73%. Ongeveer 20% van de everolimusconcentratie in vol bloed is te vinden in het plasma van patiënten met kanker die Afinitor 10 mg/dag kregen. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 74% bij zowel gezonde personen als bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen. In patiënten met gevorderde solide tumoren, bedroeg de V_d 191 l voor het schijnbare centrale compartiment en 517 l voor het schijnbare perifere compartiment.

Biotransformatie

Everolimus is een CYP3A4- en P-gp-substraat. Na orale toediening is everolimus de belangrijkste component die in menselijk bloed circuleert. Zes hoofdmoleculen van everolimus zijn waargenomen in menselijk bloed, waaronder drie monohydroxylmetabolieten, twee hydrolyse producten met geopende ring, en een fosfatidylcholine-conjugaat van everolimus. Deze metabolieten waren ook geïdentificeerd in diersoorten die gebruikt waren in toxiciteitsonderzoeken, en hadden ongeveer 100 keer minder activiteit dan everolimus. Daarom wordt verondersteld dat everolimus de grootste bijdrage levert aan de algehele farmacologische activiteit.

Eliminatie

Gemiddelde CL/F van everolimus na 10 mg dagelijkse dosis bij patiënten met gevorderde solide tumoren was 24,5 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van everolimus is ongeveer 30 uur.

Er is geen specifiek excretie onderzoek uitgevoerd bij patiënten met kanker; echter, er zijn gegevens beschikbaar uit onderzoek bij transplantatiepatiënten. Na toediening van een enkelvoudige dosis van radioactief-gemerkt everolimus in combinatie met ciclosporine, werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces, terwijl 5% werd uitgescheiden in de urine. Het ongewijzigde geneesmiddel werd niet gevonden in urine of feces.

'Steady-state' farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de 'steady-state' AUC_{0-t} dosisproportioneel over het bereik van 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. 'Steady-state' werd bereikt binnen twee weken. De C_{max} is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De t_{max} trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen AUC_{0-t} en dalconcentraties vóór de dosis op 'steady-state'.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

De gemiddelde AUC van everolimus bij 8 personen met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B) was twee keer zo hoog als bij 8 personen met een normale leverfunctie. De AUC was positief gecorreleerd met de bilirubine serumconcentratie en met verlenging van de protrombinetijd en negatief gecorreleerd met de albumine serumconcentratie. De invloed van ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) op de farmacokinetiek van everolimus is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen

In een populatie farmacokinetiek analyse van 170 patiënten met gevorderde solide tumoren, is er geen significante invloed van creatinineklaring (25-178 ml/min) op CL/F van everolimus waargenomen. Posttransplantatie nierfunctiestoornissen (bereik van creatinineklaring 11-107 ml/min) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van everolimus bij transplantatiepatiënten.

Ouderen

In een evaluatie naar de populatie farmacokinetiek bij patiënten met kanker, is er geen significante invloed van de leeftijd (27-85 jaar) op de orale klaring van everolimus waargenomen.

Etniciteit

Orale klaring (CL/F) is vergelijkbaar bij Japanse en blanke patiënten met kanker met een vergelijkbare leverfunctie. Op basis van populatie farmacokinetiek analyse, is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van everolimus werd onderzocht bij muizen, ratten, minivarkens, apen en konijnen. De belangrijkste doelorganen waren mannelijke en vrouwelijke reproductiesystemen (testiculaire tubulaire degeneratie, verminderde sperma-inhoud in de epididymis en uteriene atrofie) bij diverse diersoorten; longen (toegenomen alveolaire macrofagen) bij ratten en muizen; pancreas (degranulatie en vacuolatie van exocriene cellen, bij respectievelijk apen en minivarkens, en degeneratie van eilandjescellen bij apen), en ogen (anterieure sutuur lijnopaciteiten van de ooglen) alleen bij ratten. Kleine nierveranderingen werden waargenomen bij de rat (exacerbatie van leeftijdgerelateerde lipofuscine in tubulair epitheel, toename in hydronefrose) en de muis (exacerbatie van onderliggende laesies). Er waren geen aanwijzingen voor niertoxiciteit bij de aap of het minivarken.

Everolimus bleek onderliggende ziekten spontaan te verergeren (chronische myocarditis bij ratten, coxsackie virusinfectie van plasma en hart bij apen, coccidiosis in het maagdarmkanaal bij minivarkens, huidlaesies bij muizen en apen). Deze bevindingen werden in het algemeen waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus binnen of boven het bereik van de therapeutische blootstelling, met uitzondering van de bevindingen bij ratten, welke optraden onder de therapeutische blootstelling als gevolg van een hoge distributie naar weefsel.

In een mannelijk vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werd de testiculaire morfologie beïnvloed bij 0,5 mg/kg en hoger en de beweeglijkheid van sperma, de hoeveelheid sperma en de testosteron plasmaconcentraties waren afgenomen bij 5 mg/kg. Dit ligt binnen het bereik van de therapeutische blootstelling en veroorzaakte een afname van de mannelijke vruchtbaarheid. Er was bewijs van reversibiliteit. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed, maar everolimus passeerde de placenta en was toxisch voor de foetus. Bij ratten veroorzaakte everolimus embryo/foetotoxiciteit bij systemische blootstelling onder het therapeutisch niveau. Dit manifesteerde zich als mortaliteit en afgenomen gewicht van de foetus. De incidentie van variaties en malformaties van het skelet (bijv. gespleten borstbeen) was toegenomen bij 0,3 en 0,9 mg/kg. Bij konijnen was de embryotoxiciteit duidelijk door een toename in late resorpties.

Genotoxiciteitsonderzoek naar relevante genotoxiciteitseindpunten liet geen bewijs van clastogene of mutagene activiteit zien. Toediening van everolimus gedurende een periode tot 2 jaar liet geen oncogeen potentieel zien bij muizen en ratten tot de hoogste doses, die overeenkwamen met respectievelijk 3,9 en 0,2 keer de geschatte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (E321)
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Crospovidon type A
Lactose watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC blisterverpakking met 10 tabletten.

De verpakkingen bevatten 10, 30, 60 of 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/538/001
EU/1/09/538/002
EU/1/09/538/003
EU/1/09/538/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

03.08.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19.03.2012

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>