

1. LEGEMIDLETS NAVN

Afinitor 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg everolimus.

Hjelpestoffer

Hver tablett inneholder 149 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til svakt gule, avlange tabletter med skrå kant og uten delestrek, merket med "5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Afinitor er indisert for behandling av pasienter med langtkommet nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Afinitor bør initieres og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler for behandling av kreftpasienter.

Dosering

Anbefalt dose er 10 mg everolimus én gang daglig. Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Dosejustering som følge av bivirkninger

Håndtering av alvorlige og/eller ikke tolererbare mistenkte bivirkninger kan kreve doseendringer. Afinitor-dosen kan måtte reduseres eller behandlingen midlertidig stoppes (f.eks i en uke) etterfulgt av oppstart med 5 mg daglig. Dersom dosereduksjon er nødvendig er anbefalt dose 5 mg daglig (se også pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Afinitor hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), bør dosen reduseres til 5 mg daglig. Everolimus har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og er ikke anbefalt brukt hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Afinitor skal tas oralt, én gang daglig, til samme tid hver dag, konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2). Afinitor tabletter skal svelges hele med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses.

Dersom en dose glemmes skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre rapamycinderivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke-infeksiøs pneumonitt

Ikke-infeksiøs pneumonitt er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert Afinitor. Ikke-infeksiøs pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom) ble beskrevet hos 12 % av pasientene som brukte Afinitor (se pkt. 4.8). Noen tilfeller var alvorlige, og i sjeldne tilfeller har fatalt utfall blitt observert. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske symptomer som hypoksi, pleural effusjon, hoste eller dyspné, og der infeksjoner av neoplastiske eller andre ikke-medisinske årsaker har blitt ekskludert som følge av egnede undersøkelser. Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye symptomer eller forverring av eksisterende respiratoriske symptomer.

Pasienter som utvikler radiologiske endringer som tyder på ikke-infeksiøs pneumonitt og har få eller ingen symptomer, kan fortsette behandling med Afinitor uten dosejustering. Dersom symptomene er moderate, bør man vurdere å avbryte behandlingen inntil symptomene bedres. Bruk av kortikosteroider kan være indisert. Behandling med Afinitor kan startes igjen med 5 mg daglig.

I tilfeller der symptomene på ikke-infeksiøs pneumonitt er alvorlige, bør behandling med Afinitor avbrytes, og det kan være indikasjon for bruk av kortikosteroider inntil de kliniske symptomene forsvinner. Behandling med Afinitor kan startes igjen med 5 mg daglig avhengig av de individuelle kliniske omstendighetene.

Infeksjoner

Afinitor har immunsupprimerende egenskaper og kan predisponere pasienter for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoainfeksjoner, inkludert infeksjoner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose eller candida, og virusinfeksjoner inkludert reaktivering av hepatitt B virus, har blitt beskrevet hos pasienter som bruker Afinitor. Noen av disse infeksjonene har vært alvorlige (f. eks. medført respirasjonssvikt eller leversvikt) og i noen tilfeller fatale.

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på den økte risikoen for infeksjoner ved bruk av Afinitor. Allerede tilstedeværende infeksjoner bør behandles på hensiktsmessig måte og infeksjonen bør være ferdigbehandlet før behandling med Afinitor igangsettes. Under behandling med Afinitor, vær årvåken overfor symptomer og tegn på infeksjon. Dersom en infeksjon diagnostiseres må egnet behandling igangsettes umiddelbart, og pause eller seponering av behandling med Afinitor bør vurderes.

Dersom invasiv systemisk soppinfeksjon diagnostiseres, bør Afinitorbehandlingen umiddelbart stoppes permanent, og pasienten bør gis egnet behandling mot soppinfeksjonen.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, anafylaksi, dyspné, rødming, brystmerter eller angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) har blitt observert med everolimus (se pkt. 4.3).

Oral sårdannelse

Munnsår, stomatitt og oral mukositt har blitt observert hos pasienter behandlet med Afinitor (se pkt. 4.8). I slike tilfeller er topisk behandling anbefalt, men alkohol- eller peroksidholdig munnvann bør unngås da disse kan forverre tilstanden. Midler til behandling av soppinfeksjon bør ikke brukes med mindre en soppinfeksjon har blitt diagnostisert (se pkt. 4.5).

Laboratoritester og monitorering

Nyrefunksjon

Økning av serumkreatinin, vanligvis svak, har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Måling av nyrefunksjon, inkludert måling av blod-urea-nitrogen (BUN) eller serumkreatinin, er anbefalt før man starter behandling med Afinitor, og deretter periodisk.

Blodglukose og lipider

Hyperglykemi, hyperlipidemi og hypertriglyseridemi har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Måling av fastende serumglukose er anbefalt før man starter behandling med Afinitor, og deretter periodisk. Når det er mulig, bør optimal glykemisk kontroll oppnås før oppstart av Afinitorbehandling.

Hematologiske parametere

Redusert hemoglobin, lymfocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Fullstendig blodtelling er anbefalt både før man starter behandling med Afinitor og deretter periodisk.

Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler P-glykoprotein (PgP) bør unngås. Dersom samtidig administrering av en **moderat** CYP3A4- og/eller PGP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, kan dosejusteringer av Afinitor vurderes basert på predikert AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med **potente** CYP3A4-hemmere medfører en dramatisk økning i plasmakonsentrasjonen av everolimus (se pkt 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Afinitor og **potente** hemmere anbefales derfor ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Afinitor bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vaksiner

Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.5).

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Komplikasjoner med sårheling

Svekket sårheling er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert Afinitor. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Afinitor i perioden før og etter en operasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og også et substrat og en moderat hemmer av PgP. Absorpsjon og påfølgende eliminasjon av everolimus kan derfor påvirkes av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hemmer av CYP3A4 og en blandet hemmer av CYP2D6.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte hemmere og induktorer av CYP3A4 og PgP er listet i tabell 1 under.

CYP3A4- og PgP-hemmere øker konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er hemmere av CYP3A4 eller PgP, kan øke konsentrasjonen av everolimus i blod ved å redusere metabolismen eller redusere effluks av everolimus fra tarmcellene.

CYP3A4- og PgP-induktorer reduserer konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er induktorer av CYP3A4 eller PgP, kan redusere konsentrasjonen av everolimus i blod ved å øke metabolismen eller øke effluks av everolimus fra tarmceller.

Tabell 1 Effekt av andre virkestoffer på everolimus

Virkestoff etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/C_{max} Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)	Anbefalinger ved samtidig bruk
Potente CYP3A4/PgP-hemmere		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 ganger (variasjonsbredde 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 ganger (variasjonsbredde 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Afinitor og potente hemmere anbefales ikke.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Ikke studert. Stor økning i konsentrasjon av everolimus er forventet.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakonavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderate CYP3A4/PgP-hemmere		
Erytromycin	AUC ↑4,4 ganger variasjonsbredde 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 ganger (variasjonsbredde 0,9-3,5)	Vis forsiktighet når samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. Dersom samtidig administrering av Afinitor og en moderat CYP3A4-hemmer eller PgP-hemmer er nødvendig, kan dosereduksjon til 5 mg daglig eller
Verapamil	AUC ↑3,5 ganger (variasjonsbredde 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 ganger (variasjonsbredde 1,3-3,8)	

Oral ciklosporin	AUC ↑2,7 ganger (variasjonsbredde 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 ganger (variasjonsbredde 1,3-2,6)	5 mg hver annen dag vurderes. Det foreligger imidlertid ingen kliniske data med denne dosejusteringen. På grunn av variasjoner mellom ulike individer vil dosejusteringen ikke være optimal for alle. Nøye monitorering av bivirkninger er derfor anbefalt.
Flukonazol	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Grapefruktjuice eller annen mat som påvirker CYP3A4/PgP	Ikke studert. Økt eksponering er forventet (effekten varierer mye).	Kombinasjonen bør unngås.
Potente CYP3A4-induktorer		
Rifampicin	AUC ↓63% (variasjonsbredde 0-80%) C _{max} ↓58% (variasjonsbredde 10-70%)	Unngå samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer. Dersom samtidig administrering av Afinitor og en potent CYP3A4-induktor er nødvendig bør en økning av Afinitordosen fra 10 mg daglig opp til 20 mg daglig vurderes med økning på 5 mg av gangen. Økningen bør skje på dag 4 og dag 8 etter initiering av induktoren. Denne Afinitordosen er ventet å justere AUC til det området som er observert uten induktorer. Det er imidlertid ingen kliniske data for denne dosejusteringen. Dersom behandling med induktoren avsluttes bør Afinitordosen endres tilbake til det den var før initiering av behandling med den potente CYP3A4-induktoren.
Kortikosteroider (f.eks. deksametason, prednison, prednisolon)	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Efavirenz, nevirapin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Johannesurt (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Ingen studier. Stor reduksjon i eksponering er forventet.	Preparater som inneholder Johannesurt bør ikke brukes under behandling med everolimus.

Substanser som kan få endret plasmakonsentrasjon som følge av everolimus

Basert på *in vitro*-resultater er det lite sannsynlig at den systemiske konsentrasjonen som oppnås etter daglig dosering med 10 mg gitt oralt, medfører hemming av PgP, CYP3A4 og CYP2D6. Hemming av CYP3A4 og PgP i tarmen kan imidlertid ikke utelukkes. Everolimus kan dermed påvirke biotilgjengeligheten av legemidler gitt samtidig som er CYP3A4- og/eller PgP-substrater.

Vaksiner

Immunresponsen på vaksinasjon kan påvirkes og derfor kan vaksinasjon være mindre effektivt under behandling med Afinitor. Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.4). Eksempler på levende vaksiner er: intranasal influensa, meslinger, kuma, røde hunder, oral polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), gulfeber, vannkopper og TY21a tyfoidfieber.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Basert på ikke-kliniske funn kan mannlig fertilitet bli redusert ved behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med everolimus.

Graviditet

Det foreligger lite eller ingen data på bruk av everolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Everolimus er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk. Hos rotter skilles imidlertid everolimus og/eller dens metabolitter ut i morsmelk. Kvinner som behandles med everolimus skal derfor ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de blir trøtte under behandling med Afinitor.

4.8 Bivirkninger

Dataene vist under viser eksponering for everolimus (n=274) og placebo (n=137) i en randomisert fase III-studie av behandling av metastatisk nyrecellekarsinom. Totalt ble 165 pasienter eksponert for everolimus 10 mg/dag i ≥ 4 måneder. Median alder for pasientene var 61 år (variasjonsbredde 27-85).

De hyppigste bivirkningene av grad 3-4 (insidens ≥ 2 %) var redusert antall lymfocytter, økt glukose, redusert hemoglobin, redusert fosfat, økt kolesterol, infeksjoner, stomatitt, tretthet og pneumonitt.

Median varighet av blindet studiebehandling var 141 dager (variasjonsbredde 19-451) for pasienter behandlet med Afinitor og 60 dager (variasjonsbredde 21-295) for pasienter behandlet med placebo. Hyppigheten av bivirkninger som medførte permanent stopp av behandlingen, var 7 % og 0 % for henholdsvis Afinitor- og placebogruppene. De fleste bivirkninger var av alvorlighetsgrad 1 eller 2.

Tabell 2 viser insidens av bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med everolimus 10 mg/dag. Bivirkningene i tabell 2 er angitt etter MedDRA standard organinndeling og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige Infeksjoner^a

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige Redusert antall lymfocytter^b, redusert hemoglobin^b, redusert antall blodplater^b, redusert antall nøytrofiler^b

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent Hypersensitivitet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige Økt glukose^b, Økt kolesterol^b, økte triglyserider^b, redusert fosfat^b, anoreksi

Vanlige Dehydrering

Mindre Nyoppdaget diabetes mellitus

vanlige

Psykiatriske lidelser

Vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Smaksforstyrrelser
Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	
Vanlige	Konjunktivitt, hevelse i øyelokket
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Kongestiv hjertesvikt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon
Ikke kjent	Blødninger
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Pneumonitt ^c , dyspné, epitakse, hoste
Vanlige	Opphosting av blod
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Stomatitt ^d , diaré, inflammasjon i slimhinner, oppkast, kvalme
Vanlige	Munntørrehet, magesmerte, dysfagi, dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase ^b , økt aspartataminotransferase ^b
Vanlige	Økt bilirubin ^b
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett, tørr hud, pruritus
Vanlige	Hånd-fot-syndrom, erytem, hudavskalling, neglsykdom, dermatitis acneiform, onychoclasia
Mindre vanlige	Angioødem
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige	Økt kreatinin ^b
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Utmattelse, asteni, perifert ødem
Vanlige	Brystsmerte, pyreksi
Mindre vanlige	Svekket sårheling
Undersøkelser	
Vanlige	Vektreduksjon
^a	Inkluderer alle hendelser innen organklassen 'infeksiøse og parasittære sykdommer' (som pneumoni, sepsis og opportunistiske infeksjoner [f.eks. aspergillose og candida (se også pkt. 4.4)])
^b	Frekvens basert på bestemmelse av unormal laboratorieverdi (som del av rutinemessig laboratorievurdering)
^c	Omfatter pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungeinfiltrasjon, pulmonær alveolær blødning, pulmonær toksisitet og alveolitt
^d	Omfatter stomatitt og aftøs stomatitt, samt sår i munnen og på tungen

Informasjon fra flere kliniske studier

I kliniske studier har everolimus blitt forbundet med alvorlige tilfeller av reaktivering av hepatitt B. Tilfeller med fatalt utfall har forekommet. Reaktivering av en infeksjon er en forventet hendelse i løpet av perioder med immunsuppresjon.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdose hos mennesker er svært begrenset. Enkeltdoser på opp til 70 mg har blitt gitt med akseptabel akutt tolerabilitet. Generelle støttetiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Proteinkinase-inhibitor, ATC-kode: L01XE10

Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR ("mammalian target of rapamycin"). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer. Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Hemming av signalveien til mTORC1 påvirker translasjonen og syntesen av proteiner ved å redusere aktiviteten til S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og eukaryot elongeringsfaktor 4E-bindingsprotein (4EBP-1) som regulerer proteiner involvert i cellesyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus reduserer nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som potenserer angiogeneprosesser i tumoren. Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer og har vist seg å redusere glykolyse i faste tumorer *in vitro* og *in vivo*.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind fase III-studie ble everolimus 10 mg/dag og placebo sammenlignet, begge sammen med beste støttebehandling, hos pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom som hadde sykdomsprogresjon ved eller etter behandling med VEGFR-TKI (vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptortyrosinkinasehemmer) (sunitinib, sorafenib, eller både sunitinib og sorafenib). Tidligere behandling med bevacizumab og interferon- α var også tillatt. Pasientene var inndelt etter Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostisk faktor (gruppene gunstig vs. middels vs. dårlig risiko) og tidligere kreftbehandling (1 vs. 2 tidligere VEGFR-TK1er).

Progresjonsfri overlevelse, dokumentert ved bruk av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) og vurdert via en blindet, uavhengig sentral vurdering, var det primære endepunktet. Sekundære endepunkter inkluderte sikkerhet, objektiv tumorresponsrate, total overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og livskvalitet. Etter at progresjon var dokumentert radiologisk kunne pasientene avblindes av studielegen, de som var randomisert til placebo kunne få åpen behandling med everolimus 10 mg/dag. The Independent Data Monitoring Committee anbefalte å avslutte denne studien ved den andre interimanalysen, fordi det primære endepunktet var nådd.

Totalt ble 416 pasienter randomisert 2:1 for behandling med Afinitor (n=277) eller placebo (n=139). Demografi var godt balansert (sammenslått median for alder [61 år; variasjonsbredde 27-85], 78 % menn, 88 % kaukasisk, antall tidligere VEGFR-TKI-behandlinger [1-74 %, 2-26 %]).

Med hensyn til det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse, viste Afinitorgruppen en statistisk signifikant reduksjon i risiko for progresjon eller død på 67 % i forhold til placebogruppen (se tabell 3 og figur 1).

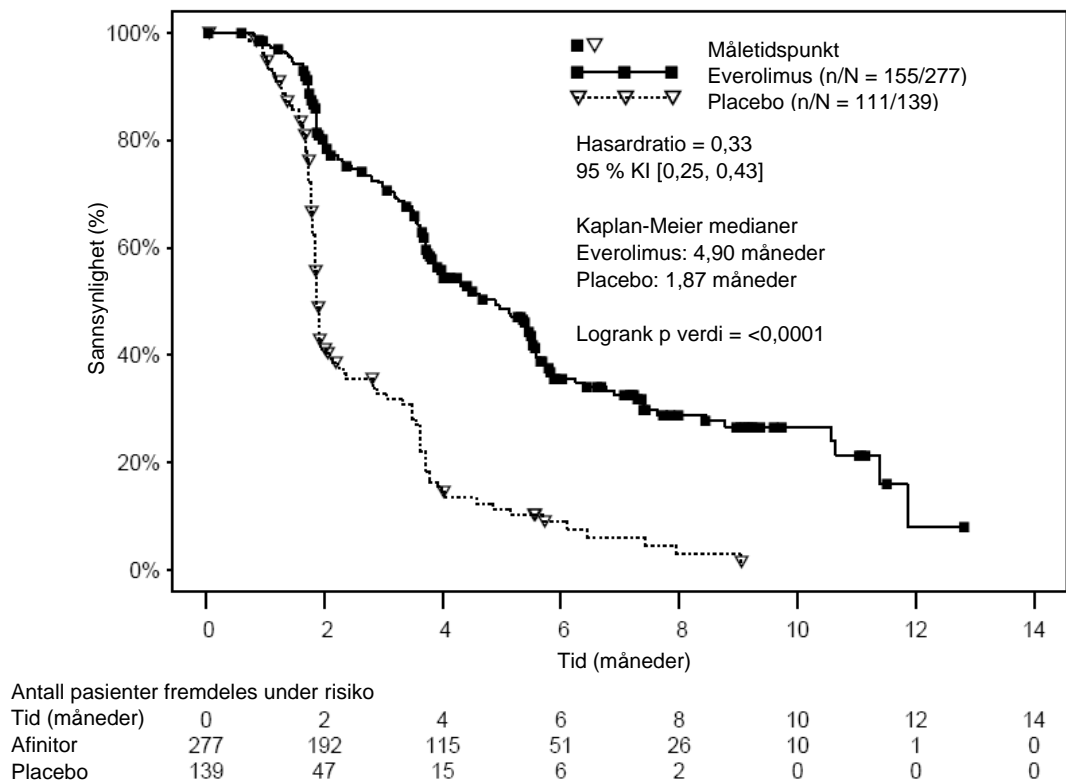
Tabell 3 Progresjonsfri overlevelse

Populasjon	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hasardratio (95%KI)	p-verdi
		Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95% KI)			
Primæranalyse					
Alle (blindet uavhengig sentral vurdering)	416	4.9 (4,0-5,5)	1.9 (1,8-1,9)	0.33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Støttende/sensitivitetsanalyser					

Alle (lokal vurdering av studielege)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognostisk faktor (blindet uavhengig sentral gjennomgang)</i>					
Gunstig risiko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Middels risiko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Dårlig risiko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Stratifisert log-rank-test

Figur 1 KaplanMeier-kurver: progresjonsfri overlevelse



Andel pasienter med PFS etter seks måneder var 36 % for behandling med Afinitor sammenlignet med 9 % for placebo.

Bekreftet objektiv tumorrespons ble observert hos 5 pasienter (2 %) etter behandling med Afinitor, men ikke hos noen av pasientene behandlet med placebo. Derfor reflekterer den progresjonsfrie overlevedesfordelen primært populasjonen med sykdomsstabilisering (tilsvarende 67 % av gruppen behandlet med Afinitor).

Ingen statistisk signifikant behandlingsrelatert forskjell i total overlevelse ble observert (hasardratio 0,87; konfidensintervall: 0,65-1,17; p=0,177). Bytte til åpen behandling med Afinitor etter sykdomsprogresjon hos pasienter i placebogruppen gjorde det vanskelig å vurdere behandlingsrelatert forskjell i total overlevelse.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Afinitor i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med nyrecellekarsinom (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos pasienter med langtkomne solide tumorer er maksimal konsentrasjon av everolimus (C_{\max}) nådd etter median tid på 1 time etter daglig administrasjon av 5 og 10 mg everolimus i fastende tilstand eller med et lett fett-fritt måltid. C_{\max} er doseproposjonal mellom 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hemmer av Pgp.

Effekter av mat:

Hos friske personer reduserte måltider med høyt fettinnhold systemisk eksponering av Afinitor 10 mg (målt som AUC) med 22 % og maks plasmakonsentrasjon C_{\max} med 54 %. Lette fettmåltider reduserte AUC med 32 % og C_{\max} med 42 %. Mat hadde imidlertid tilsynelatende ingen effekt på postabsorpsjonsfasens konsentrasjon/tid-profil.

Distribusjon

Forholdet blod/plasma for everolimus, som er konsentrasjonsavhengig i området 5 til 5000 ng/ml, er 17 % til 73 %. Ca. 20 % av everolimuskonsentrasjonen i fullblod foreligger i plasma hos kreftpasienter behandlet med Afinitor 10 mg/dag. Binding til plasmaproteiner er ca. 74 % både hos friske personer og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med langtkomne solide tumorer var V_d 191 liter i det tilsynelatende sentrale kompartiment og 517 liter i det tilsynelatende perifere kompartiment.

Metabolisme

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og Pgp. Etter oral administrasjon er everolimus hovedkomponenten som sirkulerer i humant blod. Seks hovedmetabolitter av everolimus er påvist i humant blod, inkludert tre monohydroksylerte metabolitter, to ringåpnede hydrolyse-produkter og et fosfatidylkolkonjugat av everolimus. Disse metabolittene ble også påvist hos dyrearter brukt i toksisitetstudier og hadde ca. 100 ganger lavere aktivitet enn everolimus. Everolimus er derfor antatt å bidra til hovedandelen av den totale farmakologiske aktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig CL/F av everolimus etter daglig dose på 10 mg hos pasienter med langtkomne solide tumorer var 24,5 l/t. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for everolimus er ca. 30 timer.

Ingen spesifikke studier på utskillelse har blitt utført med kreftpasienter. Det er imidlertid data tilgjengelig fra studier med transplanterte pasienter. Etter administrasjon av en enkeltdose radioaktivt merket everolimus til pasienter som også ble behandlet med ciclosporin, ble 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces, mens 5 % ble utskilt i urinen. Modersubstansen ble ikke påvist i urin eller fæces.

Steady-state farmakokinetikk

Etter administrasjon av everolimus til pasienter med langtkomne solide tumorer var steady-state $AUC_{0-\tau}$ doseproposjonal i intervallet 5 til 10 mg daglig dose. Steady-state ble nådd innen to uker. C_{\max} er doseproposjonal mellom 5 mg og 10 mg. t_{\max} oppnås 1-2 timer etter doseinntak. Det var signifikant korrelasjon mellom $AUC_{0-\tau}$ og nullprøvekonsentrasjon ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Gjennomsnittlig AUC for everolimus hos 8 individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) var det dobbelte av den som ble funnet hos 8 individer med normal leverfunksjon. AUC var positivt korrelert med konsentrasjonen av bilirubin i serum og med forlengelse av protrombintid og var negativt korrelert med konsentrasjonen av serumalbumin. Den innvirkning alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) har på farmakokinetikken til everolimus har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

I en populasjons-farmakokinetisk analyse av 170 pasienter med langtkomne solide tumorer, ble ingen signifikant påvirkning av kreatininclearance (25-178 ml/min) målt på CL/F for everolimus. Nedsatt nyrefunksjon etter transplantasjon (kreatininclearance fra 11 til 107 ml/min) påvirket ikke farmakokinetikken til everolimus hos transplanterte pasienter.

Eldre pasienter

I en populasjons-farmakokinetisk vurdering av kreftpasienter, ble det ikke påvist at alder (27-85 år) hadde signifikant påvirkning på oral clearance av everolimus.

Etnisk bakgrunn

Oral clearance (CL/F) er tilsvarende hos japanske og kaukasiske kreftpasienter med tilsvarende leverfunksjon. Basert på analyse av populasjonsfarmakokinetikk, er oral clearance (CL/F) i gjennomsnitt 20 % høyere hos svarte transplanterte pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til everolimus ble vurdert hos mus, rotter, minigriser, aper og kaniner. Målorganene var i hovedsak mannlig og kvinnelig reproduksjonssystem (degenerasjon av testistubuli, redusert spermieantall i bitestiklene og atrofi av livmor) hos flere arter; lunger (økt antall alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolisering av eksokrine celler hos henholdsvis aper og minigriser, og degenerering av øyceller hos aper) og øyne (fortetninger i linsens fremre suturlinje) kun hos rotter. Mindre endringer i nyre ble sett hos rotter (forverring av aldersrelatert lipofuscin i tubulært epitel, økt hydronefroser) og mus (forverring av tidligere skader). Det var ingen indikasjon på nyretoksisitet hos aper og minigriser.

Everolimus viste seg å spontant forverre bakgrunnsykdommer (kronisk myokarditt hos rotter, coxsackie-virusinfeksjon i plasma og hjerte hos aper, koksidiøse i gastrointestinaltraktus hos minigriser, hudlesjoner hos mus og aper). Disse funnene ble generelt observert ved systemisk eksponering innenfor terapeutisk nivå eller over, med unntak av funnene hos rotte, som forekom under terapeutisk nivå på grunn av høy fordeling til vev.

I en fertilitetsstudie med hannrotter ble testiklenes morfologi påvirket ved 0,5 mg/kg og over, og spermimotilitet, antall spermier og plasmanivå av testosteron ble redusert ved 5 mg/kg, som er innenfor det terapeutiske området, og medførte redusert fertilitet hos hannene. Det ble påvist reversibilitet. Hunnens fertilitet ble ikke påvirket, men everolimus krysset placenta og var toksisk for fosteret. Hos rotter forårsaket everolimus embryo/foster-toksisitet ved systemisk eksponering under terapeutisk nivå. Dette ble vist ved mortalitet og redusert fostervekt. Insidensen av skjelettendringer og malformasjoner (f.eks. spaltet sternum) økte ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner ble embryotoksisitet vist ved en økning i sen resorpsjon.

Gentoksisitetsstudier som dekket relevante gentoksisitetsendepunkter, viste ingen tegn på klastogen eller mutagen virkning. Administrasjon av everolimus i opptil 2 år indikerte ikke onkogenet potensiale hos mus og rotter opp til høyeste dose, tilsvarende henholdsvis 4,3 og 0,2 ganger estimert klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Butylert hydroksytoluen (E321)
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Hypromellose

Krysspovidon type A
Laktose, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av aluminium/polyamid/aluminium/PVC inneholdende 10 tabletter

Pakning inneholdende 10, 30, 60 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/538/001/NO
EU/1/09/538/002/NO
EU/1/09/538/003/NO
EU/1/09/538/007/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

03.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

2010-04-27

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Afinitor 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg everolimus.

Hjelpestoffer

Hver tablett inneholder 297 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til svakt gule, avlange tabletter med skrå kant og uten delestrek, merket med "UHE" på den ene siden og "NVR" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Afinitor er indisert for behandling av pasienter med langtkommet nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Afinitor bør initieres og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler for behandling av kreftpasienter.

Dosering

Anbefalt dose er 10 mg everolimus én gang daglig. Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Dosejustering som følge av bivirkninger

Håndtering av alvorlige og/eller ikke tolererbare mistenkte bivirkninger kan kreve doseendringer. Afinitor-dosen kan måtte reduseres eller behandlingen midlertidig stoppes (f.eks i en uke) etterfulgt av oppstart med 5 mg daglig. Dersom dosereduksjon er nødvendig er anbefalt dose 5 mg daglig (se også pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Afinitor hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), bør dosen reduseres til 5 mg daglig. Everolimus har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og er ikke anbefalt brukt hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Afinitor skal tas oralt, én gang daglig, til samme tid hver dag, konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2). Afinitor tabletter skal svelges hele med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses.

Dersom en dose glemmes skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre rapamycinderivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke-infeksiøs pneumonitt

Ikke-infeksiøs pneumonitt er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert Afinitor. Ikke-infeksiøs pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom) ble beskrevet hos 12 % av pasientene som brukte Afinitor (se pkt. 4.8). Noen tilfeller var alvorlige, og i sjeldne tilfeller har fatalt utfall blitt observert. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske symptomer som hypoksi, pleural effusjon, hoste eller dyspné, og der infeksjoner av neoplastiske eller andre ikke-medisinske årsaker har blitt ekskludert som følge av egnede undersøkelser. Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye symptomer eller forverring av eksisterende respiratoriske symptomer.

Pasienter som utvikler radiologiske endringer som tyder på ikke-infeksiøs pneumonitt og har få eller ingen symptomer, kan fortsette behandling med Afinitor uten dosejustering. Dersom symptomene er moderate, bør man vurdere å avbryte behandlingen inntil symptomene bedres. Bruk av kortikosteroider kan være indisert. Behandling med Afinitor kan startes igjen med 5 mg daglig.

I tilfeller der symptomene på ikke-infeksiøs pneumonitt er alvorlige, bør behandling med Afinitor avbrytes, og det kan være indikasjon for bruk av kortikosteroider inntil de kliniske symptomene forsvinner. Behandling med Afinitor kan startes igjen med 5 mg daglig avhengig av de individuelle kliniske omstendighetene.

Infeksjoner

Afinitor har immunsupprimerende egenskaper og kan predisponere pasienter for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoainfeksjoner, inkludert infeksjoner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose eller candida, og virusinfeksjoner inkludert reaktivering av hepatitt B virus, har blitt beskrevet hos pasienter som bruker Afinitor. Noen av disse infeksjonene har vært alvorlige (f. eks. medført respirasjonssvikt eller leversvikt) og i noen tilfeller fatale.

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på den økte risikoen for infeksjoner ved bruk av Afinitor. Allerede tilstedeværende infeksjoner bør behandles på hensiktsmessig måte og infeksjonen bør være ferdigbehandlet før behandling med Afinitor igangsettes. Under behandling med Afinitor, vær årvåken overfor symptomer og tegn på infeksjon. Dersom en infeksjon diagnostiseres må egnet behandling igangsettes umiddelbart, og pause eller seponering av behandling med Afinitor bør vurderes.

Dersom invasiv systemisk soppinfeksjon diagnostiseres, bør Afinitorbehandlingen umiddelbart stoppes permanent, og pasienten bør gis egnet behandling mot soppinfeksjonen.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, anafylaksi, dyspné, rødming, brystmerter eller angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) har blitt observert med everolimus (se pkt. 4.3).

Oral sårdannelse

Munnsår, stomatitt og oral mukositt har blitt observert hos pasienter behandlet med Afinitor (se pkt. 4.8). I slike tilfeller er topisk behandling anbefalt, men alkohol- eller peroksidholdig munnvann bør unngås da disse kan forverre tilstanden. Midler til behandling av soppinfeksjon bør ikke brukes med mindre en soppinfeksjon har blitt diagnostisert (se pkt. 4.5).

Laboratoritester og monitorering

Nyrefunksjon

Økning av serumkreatinin, vanligvis svak, har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Måling av nyrefunksjon, inkludert måling av blod-urea-nitrogen (BUN) eller serumkreatinin, er anbefalt før man starter behandling med Afinitor, og deretter periodisk.

Blodglukose og lipider

Hyperglykemi, hyperlipidemi og hypertriglyseridemi har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Måling av fastende serumglukose er anbefalt før man starter behandling med Afinitor, og deretter periodisk. Når det er mulig, bør optimal glykemisk kontroll oppnås før oppstart av Afinitorbehandling.

Hematologiske parametere

Redusert hemoglobin, lymfocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Fullstendig blodtelling er anbefalt både før man starter behandling med Afinitor og deretter periodisk.

Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler P-glykoprotein (PgP) bør unngås. Dersom samtidig administrering av en **moderat** CYP3A4- og/eller PGP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, kan dosejusteringer av Afinitor vurderes basert på predikert AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med **potente** CYP3A4-hemmere medfører en dramatisk økning i plasmakonsentrasjonen av everolimus (se pkt 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Afinitor og **potente** hemmere anbefales derfor ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Afinitor bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vaksiner

Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.5).

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Komplikasjoner med sårheling

Svekket sårheling er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert Afinitor. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Afinitor i perioden før og etter en operasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og også et substrat og en moderat hemmer av PgP. Absorpsjon og påfølgende eliminasjon av everolimus kan derfor påvirkes av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hemmer av CYP3A4 og en blandet hemmer av CYP2D6.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte hemmere og induktorer av CYP3A4 og PgP er listet i tabell 1 under.

CYP3A4- og PgP-hemmere øker konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er hemmere av CYP3A4 eller PgP, kan øke konsentrasjonen av everolimus i blod ved å redusere metabolismen eller redusere effluks av everolimus fra tarmcellene.

CYP3A4- og PgP-induktorer reduserer konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er induktorer av CYP3A4 eller PgP, kan redusere konsentrasjonen av everolimus i blod ved å øke metabolismen eller øke effluks av everolimus fra tarmceller.

Tabell 1 Effekt av andre virkestoffer på everolimus

Virkestoff etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/C_{max} Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)	Anbefalinger ved samtidig bruk
Potente CYP3A4/PgP-hemmere		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 ganger (variasjonsbredde 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 ganger (variasjonsbredde 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Afinitor og potente hemmere anbefales ikke.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Ikke studert. Stor økning i konsentrasjon av everolimus er forventet.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakonavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderate CYP3A4/PgP-hemmere		
Erytromycin	AUC ↑4,4 ganger variasjonsbredde 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 ganger (variasjonsbredde 0,9-3,5)	Vis forsiktighet når samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. Dersom samtidig administrering av Afinitor og en moderat CYP3A4-hemmer eller PgP-hemmer er nødvendig, kan dosereduksjon til 5 mg daglig eller
Verapamil	AUC ↑3,5 ganger (variasjonsbredde 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 ganger (variasjonsbredde 1,3-3,8)	

Oral ciklosporin	AUC ↑2,7 ganger (variasjonsbredde 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 ganger (variasjonsbredde 1,3-2,6)	5 mg hver annen dag vurderes. Det foreligger imidlertid ingen kliniske data med denne dosejusteringen. På grunn av variasjoner mellom ulike individer vil dosejusteringen ikke være optimal for alle. Nøye monitorering av bivirkninger er derfor anbefalt.
Flukonazol	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Grapefruktjuice eller annen mat som påvirker CYP3A4/PgP	Ikke studert. Økt eksponering er forventet (effekten varierer mye).	Kombinasjonen bør unngås.
Potente CYP3A4-induktorer		
Rifampicin	AUC ↓63% (variasjonsbredde 0-80%) C _{max} ↓58% (variasjonsbredde 10-70%)	Unngå samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer. Dersom samtidig administrering av Afinitor og en potent CYP3A4-induktor er nødvendig bør en økning av Afinitordosen fra 10 mg daglig opp til 20 mg daglig vurderes med økning på 5 mg av gangen. Økningen bør skje på dag 4 og dag 8 etter initiering av induktoren. Denne Afinitordosen er ventet å justere AUC til det området som er observert uten induktorer. Det er imidlertid ingen kliniske data for denne dosejusteringen. Dersom behandling med induktoren avsluttes bør Afinitordosen endres tilbake til det den var før initiering av behandling med den potente CYP3A4-induktoren.
Kortikosteroider (f.eks. deksametason, prednison, prednisolon)	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Efavirenz, nevirapin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Johannesurt (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Ingen studier. Stor reduksjon i eksponering er forventet.	

Substanser som kan få endret plasmakonsentrasjon som følge av everolimus

Basert på *in vitro*-resultater er det lite sannsynlig at den systemiske konsentrasjonen som oppnås etter daglig dosering med 10 mg gitt oralt, medfører hemming av PgP, CYP3A4 og CYP2D6. Hemming av CYP3A4 og PgP i tarmen kan imidlertid ikke utelukkes. Everolimus kan dermed påvirke biotilgjengeligheten av legemidler gitt samtidig som er CYP3A4- og/eller PgP-substrater.

Vaksiner

Immunresponsen på vaksinasjon kan påvirkes og derfor kan vaksinasjon være mindre effektivt under behandling med Afinitor. Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.4). Eksempler på levende vaksiner er: intranasal influensa, meslinger, kuma, røde hunder, oral polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), gulfeber, vannkopper og TY21a tyfoidfieber.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Basert på ikke-kliniske funn kan mannlig fertilitet bli redusert ved behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med everolimus.

Graviditet

Det foreligger lite eller ingen data på bruk av everolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Everolimus er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk. Hos rotter skilles imidlertid everolimus og/eller dens metabolitter ut i morsmelk. Kvinner som behandles med everolimus skal derfor ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de blir trøtte under behandling med Afinitor.

4.8 Bivirkninger

Dataene vist under viser eksponering for everolimus (n=274) og placebo (n=137) i en randomisert fase III-studie av behandling av metastatisk nyrecellekarsinom. Totalt ble 165 pasienter eksponert for everolimus 10 mg/dag i ≥ 4 måneder. Median alder for pasientene var 61 år (variasjonsbredde 27-85).

De hyppigste bivirkningene av grad 3-4 (insidens ≥ 2 %) var redusert antall lymfocytter, økt glukose, redusert hemoglobin, redusert fosfat, økt kolesterol, infeksjoner, stomatitt, tretthet og pneumonitt.

Median varighet av blindet studiebehandling var 141 dager (variasjonsbredde 19-451) for pasienter behandlet med Afinitor og 60 dager (variasjonsbredde 21-295) for pasienter behandlet med placebo. Hyppigheten av bivirkninger som medførte permanent stopp av behandlingen, var 7 % og 0 % for henholdsvis Afinitor- og placebogruppene. De fleste bivirkninger var av alvorlighetsgrad 1 eller 2.

Tabell 2 viser insidens av bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med everolimus 10 mg/dag. Bivirkningene i tabell 2 er angitt etter MedDRA standard organinndeling og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige Infeksjoner^a

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige Redusert antall lymfocytter^b, redusert hemoglobin^b, redusert antall blodplater^b, redusert antall nøytrofiler^b

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent Hypersensitivitet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige Økt glukose^b, Økt kolesterol^b, økte triglyserider^b, redusert fosfat^b, anoreksi

Vanlige Dehydrering

Mindre Nyoppdaget diabetes mellitus

vanlige

Psykiatriske lidelser

Vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Smaksforstyrrelser
Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	
Vanlige	Konjunktivitt, hevelse i øyelokket
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Kongestiv hjertesvikt
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon
Ikke kjent	Blødninger
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Pneumonitt ^c , dyspné, epitakse, hoste
Vanlige	Opphosting av blod
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Stomatitt ^d , diaré, inflammasjon i slimhinner, oppkast, kvalme
Vanlige	Munntørhet, magesmerte, dysfagi, dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase ^b , økt aspartataminotransferase ^b
Vanlige	Økt bilirubin ^b
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett, tørr hud, pruritus
Vanlige	Hånd-fot-syndrom, erytem, hudavskalling, neglsykdom, dermatitis acneiform, onychoclasia
Mindre vanlige	Angioødem
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige	Økt kreatinin ^b
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Utmattelse, asteni, perifert ødem
Vanlige	Brystsmerte, pyreksi
Mindre vanlige	Svekket sårheling
Undersøkelser	
Vanlige	Vektreduksjon
^a	Inkluderer alle hendelser innen organklassen 'infeksiøse og parasittære sykdommer' (som pneumoni, sepsis og opportunistiske infeksjoner [f.eks. aspergillose og candida (se også pkt. 4.4)])
^b	Frekvens basert på bestemmelse av unormal laboratorieverdi (som del av rutinemessig laboratorievurdering)
^c	Omfatter pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungeinfiltrasjon, pulmonær alveolær blødning, pulmonær toksisitet og alveolitt
^d	Omfatter stomatitt og aftøs stomatitt, samt sår i munnen og på tungen

Informasjon fra flere kliniske studier

I kliniske studier har everolimus blitt forbundet med alvorlige tilfeller av reaktivering av hepatitt B. Tilfeller med fatalt utfall har forekommet. Reaktivering av en infeksjon er en forventet hendelse i løpet av perioder med immunsuppresjon.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdose hos mennesker er svært begrenset. Enkeldoser på opp til 70 mg har blitt gitt med akseptabel akutt tolerabilitet. Generelle støttetiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Proteinkinase-inhibitor, ATC-kode: L01XE10

Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR ("mammalian target of rapamycin"). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer. Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Hemming av signalveien til mTORC1 påvirker translasjonen og syntesen av proteiner ved å redusere aktiviteten til S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og eukaryot elongeringsfaktor 4E-bindingsprotein (4EBP-1) som regulerer proteiner involvert i cellesyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus reduserer nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som potenserer angiogeneprosesser i tumoren. Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer og har vist seg å redusere glykolyse i faste tumorer *in vitro* og *in vivo*.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind fase III-studie ble everolimus 10 mg/dag og placebo sammenlignet, begge sammen med beste støttebehandling, hos pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom som hadde sykdomsprogresjon ved eller etter behandling med VEGFR-TKI (vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptortyrosinkinasehemmer) (sunitinib, sorafenib, eller både sunitinib og sorafenib). Tidligere behandling med bevacizumab og interferon- α var også tillatt. Pasientene var inndelt etter Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostisk faktor (gruppene gunstig vs. middels vs. dårlig risiko) og tidligere kreftbehandling (1 vs. 2 tidligere VEGFR-TK1er).

Progresjonsfri overlevelse, dokumentert ved bruk av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) og vurdert via en blindet, uavhengig sentral vurdering, var det primære endepunktet. Sekundære endepunkter inkluderte sikkerhet, objektiv tumorresponsrate, total overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og livskvalitet. Etter at progresjon var dokumentert radiologisk kunne pasientene avblindes av studielegen, de som var randomisert til placebo kunne få åpen behandling med everolimus 10 mg/dag. The Independent Data Monitoring Committee anbefalte å avslutte denne studien ved den andre interimanalysen, fordi det primære endepunktet var nådd.

Totalt ble 416 pasienter randomisert 2:1 for behandling med Afinitor (n=277) eller placebo (n=139). Demografi var godt balansert (sammenslått median for alder [61 år; variasjonsbredde 27-85], 78 % menn, 88 % kaukasisk, antall tidligere VEGFR-TKI-behandlinger [1-74 %, 2-26 %]).

Med hensyn til det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse, viste Afinitorgruppen en statistisk signifikant reduksjon i risiko for progresjon eller død på 67 % i forhold til placebogruppen (se tabell 3 og figur 1).

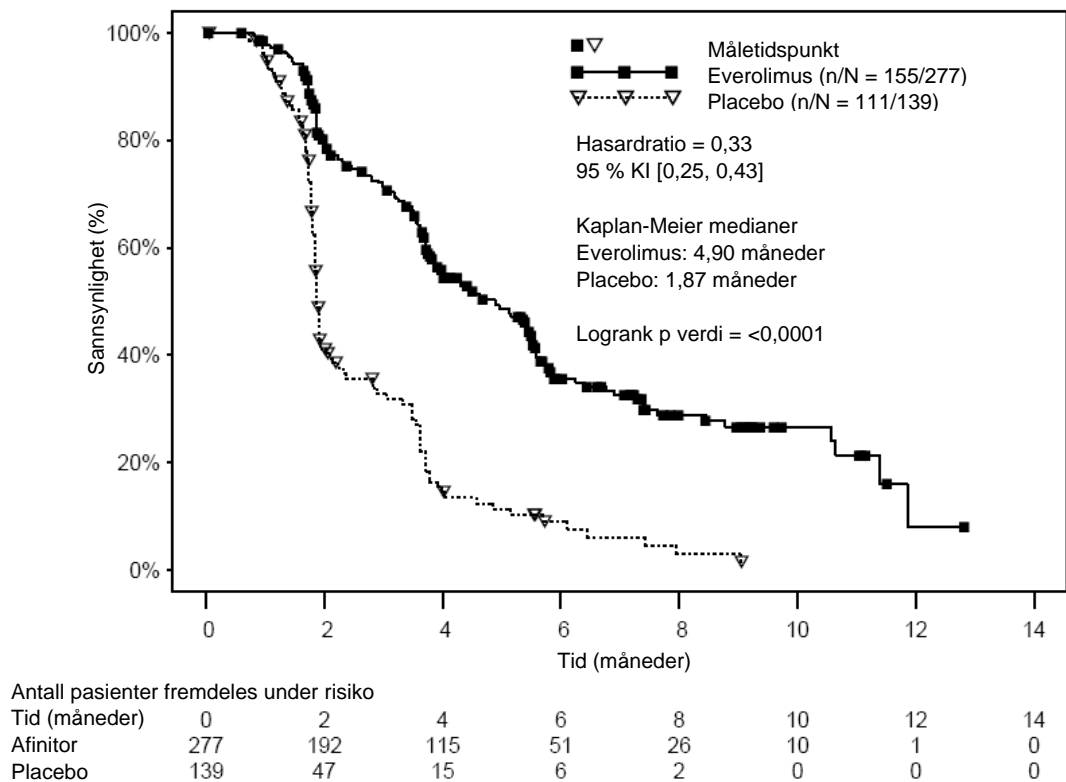
Tabell 3 Progresjonsfri overlevelse

Populasjon	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hasardratio (95%KI)	p-verdi
		Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95% KI)			
Primæranalyse					
Alle (blindet uavhengig sentral vurdering)	416	4.9 (4,0-5,5)	1.9 (1,8-1,9)	0.33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Støttende/sensitivitetsanalyser					

Alle (lokal vurdering av studielege)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognostisk faktor (blindet uavhengig sentral gjennomgang)</i>					
Gunstig risiko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Middels risiko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Dårlig risiko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Stratifisert log-rank-test

Figur 1 KaplanMeier-kurver: progresjonsfri overlevelse



Andel pasienter med PFS etter seks måneder var 36 % for behandling med Afinitor sammenlignet med 9 % for placebo.

Bekreftet objektiv tumorrespons ble observert hos 5 pasienter (2 %) etter behandling med Afinitor, men ikke hos noen av pasientene behandlet med placebo. Derfor reflekterer den progresjonsfrie overlevesfordelen primært populasjonen med sykdomsstabilisering (tilsvarende 67 % av gruppen behandlet med Afinitor).

Ingen statistisk signifikant behandlingsrelatert forskjell i total overlevelse ble observert (hasardratio 0,87; konfidensintervall: 0,65-1,17; p=0,177). Bytte til åpen behandling med Afinitor etter sykdomsprogresjon hos pasienter i placebogruppen gjorde det vanskelig å vurdere behandlingsrelatert forskjell i total overlevelse.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Afinitor i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med nyrecellekarsinom (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos pasienter med langtkomne solide tumorer er maksimal konsentrasjon av everolimus (C_{\max}) nådd etter median tid på 1 time etter daglig administrasjon av 5 og 10 mg everolimus i fastende tilstand eller med et lett fett-fritt måltid. C_{\max} er doseproposjonal mellom 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hemmer av Pgp.

Effekter av mat:

Hos friske personer reduserte måltider med høyt fettinnhold systemisk eksponering av Afinitor 10 mg (målt som AUC) med 22 % og maks plasmakonsentrasjon C_{\max} med 54 %. Lette fettmåltider reduserte AUC med 32 % og C_{\max} med 42 %. Mat hadde imidlertid tilsynelatende ingen effekt på postabsorpsjonsfasens konsentrasjon/tid-profil.

Distribusjon

Forholdet blod/plasma for everolimus, som er konsentrasjonsavhengig i området 5 til 5000 ng/ml, er 17 % til 73 %. Ca. 20 % av everolimuskonsentrasjonen i fullblod foreligger i plasma hos kreftpasienter behandlet med Afinitor 10 mg/dag. Binding til plasmaproteiner er ca. 74 % både hos friske personer og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med langtkomne solide tumorer var V_d 191 liter i det tilsynelatende sentrale kompartiment og 517 liter i det tilsynelatende perifere kompartiment.

Metabolisme

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og Pgp. Etter oral administrasjon er everolimus hovedkomponenten som sirkulerer i humant blod. Seks hovedmetabolitter av everolimus er påvist i humant blod, inkludert tre monohydroksylerte metabolitter, to ringåpnede hydrolyse-produkter og et fosfatidylkolkonjugat av everolimus. Disse metabolittene ble også påvist hos dyrearter brukt i toksisitetstudier og hadde ca. 100 ganger lavere aktivitet enn everolimus. Everolimus er derfor antatt å bidra til hovedandelen av den totale farmakologiske aktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig CL/F av everolimus etter daglig dose på 10 mg hos pasienter med langtkomne solide tumorer var 24,5 l/t. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for everolimus er ca. 30 timer.

Ingen spesifikke studier på utskillelse har blitt utført med kreftpasienter. Det er imidlertid data tilgjengelig fra studier med transplanterte pasienter. Etter administrasjon av en enkeltdose radioaktivt merket everolimus til pasienter som også ble behandlet med ciclosporin, ble 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces, mens 5 % ble utskilt i urinen. Modersubstansen ble ikke påvist i urin eller fæces.

Steady-state farmakokinetikk

Etter administrasjon av everolimus til pasienter med langtkomne solide tumorer var steady-state $AUC_{0-\tau}$ doseproposjonal i intervallet 5 til 10 mg daglig dose. Steady-state ble nådd innen to uker. C_{\max} er doseproposjonal mellom 5 mg og 10 mg. t_{\max} oppnås 1-2 timer etter doseinntak. Det var signifikant korrelasjon mellom $AUC_{0-\tau}$ og nullprøvekonsentrasjon ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Gjennomsnittlig AUC for everolimus hos 8 individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) var det dobbelte av den som ble funnet hos 8 individer med normal leverfunksjon. AUC var positivt korrelert med konsentrasjonen av bilirubin i serum og med forlengelse av protrombintid og var negativt korrelert med konsentrasjonen av serumalbumin. Den innvirkning alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) har på farmakokinetikken til everolimus har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

I en populasjons-farmakokinetisk analyse av 170 pasienter med langtkomne solide tumorer, ble ingen signifikant påvirkning av kreatininclearance (25-178 ml/min) målt på CL/F for everolimus. Nedsatt nyrefunksjon etter transplantasjon (kreatininclearance fra 11 til 107 ml/min) påvirket ikke farmakokinetikken til everolimus hos transplanterte pasienter.

Eldre pasienter

I en populasjons-farmakokinetisk vurdering av kreftpasienter, ble det ikke påvist at alder (27-85 år) hadde signifikant påvirkning på oral clearance av everolimus.

Etnisk bakgrunn

Oral clearance (CL/F) er tilsvarende hos japanske og kaukasiske kreftpasienter med tilsvarende leverfunksjon. Basert på analyse av populasjonsfarmakokinetikk, er oral clearance (CL/F) i gjennomsnitt 20 % høyere hos svarte transplanterte pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til everolimus ble vurdert hos mus, rotter, minigriser, aper og kaniner. Målorganene var i hovedsak mannlig og kvinnelig reproduksjonssystem (degenerasjon av testistubuli, redusert spermieantall i bitestiklene og atrofi av livmor) hos flere arter; lunger (økt antall alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolisering av eksokrine celler hos henholdsvis aper og minigriser, og degenerering av øyceller hos aper) og øyne (fortetninger i linsens fremre suturlinje) kun hos rotter. Mindre endringer i nyre ble sett hos rotter (forverring av aldersrelatert lipofuscin i tubulært epitel, økt hydronefrose) og mus (forverring av tidligere skader). Det var ingen indikasjon på nyretoksisitet hos aper og minigriser.

Everolimus viste seg å spontant forverre bakgrunnsykdommer (kronisk myokarditt hos rotter, coxsackie-virusinfeksjon i plasma og hjerte hos aper, koksidiøse i gastrointestinaltraktus hos minigriser, hudlesjoner hos mus og aper). Disse funnene ble generelt observert ved systemisk eksponering innenfor terapeutisk nivå eller over, med unntak av funnene hos rotte, som forekom under terapeutisk nivå på grunn av høy fordeling til vev.

I en fertilitetsstudie med hannrotter ble testiklenes morfologi påvirket ved 0,5 mg/kg og over, og spermimotilitet, antall spermier og plasmanivå av testosteron ble redusert ved 5 mg/kg, som er innenfor det terapeutiske området, og medførte redusert fertilitet hos hannene. Det ble påvist reversibilitet. Hunnens fertilitet ble ikke påvirket, men everolimus krysset placenta og var toksisk for fosteret. Hos rotter forårsaket everolimus embryo/foster-toksisitet ved systemisk eksponering under terapeutisk nivå. Dette ble vist ved mortalitet og redusert fostervekt. Insidensen av skjelettendringer og malformasjoner (f.eks. spaltet sternum) økte ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner ble embryotoksisitet vist ved en økning i sen resorpsjon.

Gentoksisitetsstudier som dekket relevante gentoksisitetsendepunkter, viste ingen tegn på klastogen eller mutagen virkning. Administrasjon av everolimus i opptil 2 år indikerte ikke onkogent potensiale hos mus og rotter opp til høyeste dose, tilsvarende henholdsvis 4,3 og 0,2 ganger estimert klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Butylert hydroksytoluen (E321)
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Hypromellose

Krysspovidon type A
Laktose, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av aluminium/polyamid/aluminium/PVC inneholdende 10 tabletter

Pakning inneholdende 10, 30, 60 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/538/004/NO
EU/1/09/538/005/NO
EU/1/09/538/006/NO
EU/1/09/538/008/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

03.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

2010-04-27

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>