

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Afinitor 2,5 mg tabletten
Afinitor 5 mg tabletten
Afinitor 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Afinitor 2,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 74 mg lactose.

Afinitor 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 149 mg lactose.

Afinitor 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 297 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Afinitor 2,5 mg tabletten

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten van ongeveer 10,1 mm lang en 4,1 mm breed, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "LCL" aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde.

Afinitor 5 mg tabletten

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten van ongeveer 12,1 mm lang en 4,9 mm breed met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "5" aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde.

Afinitor 10 mg tabletten

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten van ongeveer 15,1 mm lang en 6,0 mm breed met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "UHE" aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker

Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromataserepressor.

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.

Neuro-endocriene tumoren van gastro-intestinale of long-oorsprong

Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van inoperabele of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde (Graad 1 of Graad 2) niet functionele neuro-endocriene tumoren van gastro-intestinale of long-oorsprong bij volwassenen met progressieve ziekte (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

Voor de verschillende doseringsschema's is Afinitor beschikbaar als 2,5 mg, 5 mg en 10 mg tabletten.

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 volgende voorgeschreven dosis zoals gebruikelijk.

Dosisaanpassing als gevolg van bijwerkingen

Behandeling van ernstige en/of onverdraagbare vermoedelijke bijwerkingen kan dosisverlaging en/of tijdelijke onderbreking van de behandeling met Afinitor noodzakelijk maken. Bij bijwerkingen van Graad 1 is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Als dosisverlaging nodig is, is de aanbevolen dosis 5 mg per dag en dient deze niet lager dan 5 mg per dag te zijn.

Tabel 1 geeft een overzicht van de aanbevelingen voor dosisaanpassing bij specifieke bijwerkingen (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 1 Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis van Afinitor

Bijwerking	Ernst¹	Afinitor dosisaanpassing
Niet-infectieuze pneumonitis	Graad 2	Overweeg onderbreking van de behandeling totdat de klachten verbeteren tot Graad ≤1.

		Herstart de behandeling met 5 mg per dag. Zet de behandeling stop indien er binnen 4 weken geen herstel optreedt.
	Graad 3	Onderbreek de behandeling tot de symptomen verbeteren tot Graad ≤ 1 . Overweeg herstart van de behandeling met 5 mg per dag. Als de toxiciteit Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart de behandeling met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening stopzetten tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Andere niet-hematologische toxiciteit (met uitsluiting van metabole voorvallen)	Graad 2	Als de toxiciteit draaglijk is, is geen aanpassing van de dosis vereist. Als de toxiciteit ondraaglijk wordt, onderbreek de toediening dan tijdelijk tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart de behandeling met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek de behandeling tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 . Overweeg herstart van de behandeling met 5 mg per dag. Als de toxiciteit terugkomt in Graad 3, overweeg dan het stoppen van de behandeling.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Metabole voorvallen (bijv. hyperglykemie, dyslipidemie)	Graad 2	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3	Tijdelijke dosisonderbreking. Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Trombocytopenie	Graad 2 (<75, $\geq 50 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Herstart de behandeling met dezelfde dosis.
	Graad 3 & 4 (<50 $\times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Herstart de behandeling met 5 mg per dag.

Neutropenie	Graad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Herstart de behandeling met dezelfde dosis.
	Graad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
Febriële neutropenie	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) en geen koorts. Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 4	Stop de behandeling.
¹ Gradering op basis van de <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0</i>		

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

- Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A) – de aanbevolen dosis is 7,5 mg per dag.
- Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) – de aanbevolen dosis is 5 mg per dag.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) – Afinitor wordt alleen aanbevolen indien het gewenste voordeel opweegt tegen het risico. In dat geval mag een dosis van 2,5 mg per dag niet worden overschreden.

De dosis moet worden aangepast als de leverstatus (Child-Pugh) van een patiënt tijdens de behandeling verandert (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrie patiënten

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

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 fijn gemalen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere rapamycinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder everolimus. Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is vaak gemeld bij 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. Opportunistische infecties zoals *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumonie (PJP/PCP) moeten worden uitgesloten in de differentiële diagnose van niet-infectieuze pneumonitis (zie “Infecties” hieronder). 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 (Graad 2) of ernstig (Graad 3), kan het gebruik van corticosteroiden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwenen zijn.

Voor patiënten die corticosteroiden nodig hebben voor de behandeling van niet-infectieuze pneumonitis kan profylaxe voor PJP/PCP overwogen worden.

Infecties

Everolimus 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, candidiasis of PJP/PCP 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 sepsis, 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 de behandeling met Afinitor onmiddellijk en blijvend te worden gestaakt en dient de patiënt te worden behandeld met een geschikte antischimmelbehandeling.

Gevallen van PJP/PCP, sommige met fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die everolimus kregen. PJP/PCP kan geassocieerd zijn met het gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of andere immunosuppressieve stoffen. Profylaxe voor PJP/PCP moet worden overwogen wanneer gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of andere immunosuppressieve stoffen vereist zijn.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties die zich openbaarden in symptomen, waaronder onder andere anafylaxie, dyspneu, opvliegers, 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).

Gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer (bijv. ramipril) worden behandeld, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (zie rubriek 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, waaronder mondzweren en orale mucositis, is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Afinitor (zie rubriek 4.8). Stomatitis treedt meestal op tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Een studie met één behandelingsarm bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die behandeld werden met Afinitor en exemestaan doet vermoeden dat een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroid, die als mondspoeling werd gebruikt tijdens de

eerste 8 weken van de behandeling, de incidentie en ernst van stomatitis kan doen afnemen (zie rubriek 5.1). Het behandelen van stomatitis kan daarom profylactisch en/of therapeutisch gebruik van lokale behandelingen omvatten, zoals een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd als mondspoeling. Producten die alcohol, waterstofperoxide, jodium en tijmderivaten bevatten, dienen echter te worden vermeden omdat deze de aandoening kunnen verergeren. Controle op en behandeling van een schimmelinfectie wordt aanbevolen, vooral bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen op basis van een steroïd. 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

Serumcreatinestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteinurie zijn gemeld (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

Hyperglykemie is gemeld (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om de nuchtere serumglucose vóór de start van de behandeling met Afinitor en daarna regelmatig te controleren. Als Afinitor gelijktijdig met andere geneesmiddelen die mogelijk hyperglykemie induceren wordt toegediend, wordt frequentere controle aanbevolen. Indien mogelijk dient optimale glykemische controle te worden bereikt voordat een patiënt op Afinitor wordt ingesteld.

Bloedlipiden

Dislipidemie (waaronder hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie) is gemeld. Controle van cholesterol en triglyceriden in het bloed vóór de start van de behandeling met Afinitor en daarna periodiek, evenals een geschikte medische behandeling, wordt aanbevolen.

Hematologische parameters

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

Functionele carcinoïd tumoren

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie bij patiënten met functionele carcinoïd tumoren, werd Afinitor plus depot octreotide 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 functionele carcinoïd tumoren niet vastgesteld.

Prognostische factoren bij neuro-endocriene tumoren van gastro-intestinale of long-oorsprong

Bij patiënten met niet-functionele gastro-intestinale of neuro-endocriene longtumoren en goede prognostische baselinefactoren, bijv. een primaire tumor met oorsprong in het ileum en normale chromogranine-A-waarden of zonder botaantasting, moet een individuele baten-risicoanalyse worden uitgevoerd voor de start van de behandeling met Afinitor. In de subgroep van patiënten met het ileum als plaats van primaire tumor-oorsprong werd beperkt bewijs met betrekking tot PFS voordeel gerapporteerd (zie rubriek 5.1).

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, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van Afinitor kunnen worden overwogen op basis van de voorspelde AUC (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-/PgP-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

Blootstelling aan everolimus was verhoogd bij patiënten met lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Afinitor wordt alleen aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) als het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er zijn momenteel geen klinische veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de aanbevelingen voor dosisaanpassing voor de behandeling van bijwerkingen bij patiënten met leverinsufficiëntie.

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, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Complicaties bij wondgenezing

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

Complicaties bij bestralingstherapie

Ernstige en hevige stralingsreacties (zoals bestralingsoesofagitis, bestralingspneumonitis en bestralingshuidletsel) waaronder fatale gevallen, zijn gemeld wanneer everolimus werd ingenomen tijdens of kort na bestralingstherapie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het versterken van radiotherapie-toxiciteit bij patiënten die everolimus gebruiken in nauwe temporele relatie met bestralingstherapie.

Bovendien is het radiatie-recallfenomeen (*radiation recall syndrome*, RSS) gemeld bij patiënten die everolimus gebruikten en in het verleden bestralingstherapie hadden ondergaan. In geval van RRS dient het onderbreken of stopzetten van de behandeling met everolimus te worden overwogen.

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 2.

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 2 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C _{max} Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
Sterke CYP3A4-/PgP-remmers		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-voudig (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-voudig (bereik 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-voudig (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 2,5 mg dagelijks worden overwogen. Er
Imatinib	AUC ↑3,7-voudig C _{max} ↑2,2-voudig	
Verapamil	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-voudig (bereik 3-3,8)	

Ciclosporine oraal	AUC ↑2,7-voudig (bereik 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-voudig (bereik 1,3-2,6)	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 (zie rubriek 4.2 en 4.4). Als de matige remmer wordt gestaakt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis Afinitor wordt teruggebracht naar de dosis die werd gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening.
Cannabidiol (PgP-remmer)	AUC ↑2,5-voudig C _{max} ↑2,5-voudig	
Fluconazol	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Diltiazem		
Dronedarone	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
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).	Combinatie dient te worden vermeden.
Sterke en matige CYP3A4-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 of minder 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 met deze dosisaanpassing. Als behandeling met de inductor wordt gestaakt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante enzym de-inductie), vóórdat de dosis Afinitor wordt teruggebracht naar de dosis die is gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening.
Dexamethason	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.	
Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	

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.

Gelijktijdige toediening van everolimus en exemestaan verhoogde de exemestaan C_{min} en de C_{2h} met respectievelijk 45% en 64%. Echter, de bijbehorende oestradiolspiegels bij steady state (4 weken) waren niet verschillend tussen de twee behandelingsgroepen. Bij patiënten met hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker die behandeld werden met deze combinatie, werd geen toename van de bijwerkingen die verband houden met exemestaan waargenomen. De stijging van de exemestaanspiegels heeft waarschijnlijk geen invloed op de werkzaamheid of veiligheid.

Gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer (bijv. ramipril) worden behandeld, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

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.

Stralingsbehandeling

Versterking van de toxiciteit van de bestralingsbehandeling is gemeld bij patiënten die everolimus kregen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie zonder oestrogenen, anticonceptiva op basis van progesteron, hysterectomie, afbinding van eileiders, volledige onthouding, barrièremethoden, intra-uteriene anticonceptie [IUD] en/of sterilisatie van de vrouw/man) terwijl ze everolimus krijgen en tot 8 weken na het beëindigen van de behandeling. Mannelijke patiënten moeten niet belet worden om kinderen te verwekken.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van everolimus bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn reproductieve toxiciteitseffecten gebleken, waaronder embryotoxiciteit en foetustoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Everolimus wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metabolieten echter gemakkelijk over in de melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen die everolimus gebruiken dienen daarom geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en tot 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Het potentieel van everolimus om onvruchtbaarheid te veroorzaken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten is onbekend, echter amenorroe (secundaire amenorroe en andere menstruele onregelmatigheden) en geassocieerde onevenwichtige verdeling van luteïniserend hormoon (LH)/follikelstimulerend hormoon (FSH) werd waargenomen bij vrouwelijke patiënten. Op basis van niet-klinische bevindingen kan de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen aangetast worden door behandeling met everolimus (zie rubriek 5.3).

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

Afinitor heeft geringe of matige invloed hebben 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gepoolde gegevens van 2.879 met Afinitor behandelde patiënten in elf klinische studies, bestaande uit vijf gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studies en zes open-label fase I- en fase II-studies, met betrekking tot de toegelaten indicaties.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 1/10$) uit de gepoolde veiligheidsgegevens waren (in afnemende volgorde): stomatitis, rash, vermoeidheid, diarree, infecties, misselijkheid, verminderde eetlust, bloedarmoede, dysgeusie, pneumonitis, perifeer oedeem, hyperglykemie, asthenie, pruritus, gewichtsafname, hypercholesterolemie, epistaxis, hoest en hoofdpijn.

De meest voorkomende Graad 3-4 bijwerkingen (incidentie $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) waren stomatitis, anemie, hyperglykemie, infecties, vermoeidheid, diarree, pneumonitis, asthenie, trombocytopenie, neutropenie, dyspneu, proteinuria, lymfopenie, bloeding, hypofosfatemie, rash, hypertensie, pneumonie, alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd, en diabetes mellitus. De gradering is volgens CTCAE Versie 3.0 en 4.03.

Tabel met een overzicht van de bijwerkingen

Tabel 3 geeft de frequentiegroepen van bijwerkingen weer van meldingen in de gepoolde analyse beschouwd voor de veiligheidspoolings. Alle gebruikte termen zijn gebaseerd op de hoogste frequentie die werd gemeld in een sleutelstudie. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie en frequentiecategorie. 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 3 Bijwerkingen gemeld in klinische studies

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Infecties ^{a, *}
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Anemie
Vaak	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
Soms	Pancytopenie
Zelden	Zuivere rode bloedcelaplasie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Afgenomen eetlust, hyperglykemie, hypercholesterolemie
Vaak	Hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokaliëmie, dehydratie, hypocalciëmie
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Soms	Ageusie
Oogaandoeningen	
Vaak	Ooglidoedeem
Soms	Conjunctivitis
Hartaandoeningen	
Soms	Congestief hartfalen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Bloeding ^b , hypertensie, lymfoedeem ^g
Soms	Opvliegers, diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Pneumonitis ^c , bloedneus, hoest
Vaak	Dyspneu
Soms	Hemoptyse, longembolie
Zelden	Acute respiratory-distress syndrome
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Stomatitis ^d , diarree, nausea
Vaak	Braken, droge mond, buikpijn, slijmvliesontsteking, orale pijn, dyspepsie, dysfagie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash, pruritus
Vaak	Droge huid, nagelafwijkingen, milde alopecia, acne, erytheem, onychoclasie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, huidexfoliatie, huidlaesies
Zelden	Angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Proteinurie*, bloedcreatinine verhoogd, nierfalen*
Soms	Vaker urineren overdag, acuut nierfalen*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Onregelmatige menstruatie ^e
Soms	Amenorroe ^{e*}

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem
Vaak	Pyrexie
Soms	Non-cardiale borstkaspijn, verstoorde wondgenezing
Onderzoeken	
Zeer vaak	Gewicht verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend ^f	Radiatie-recallfenomeen, versterking van de stralingsreactie
* a b c d e f g	Zie ook paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" Omvat alle bijwerkingen binnen de systeem/orgaanklasse "infecties en parasitaire aandoeningen" inclusief (vaak) pneumonie, urineweginfectie; (soms) bronchitis, herpes zoster, sepsis, abces en geïsoleerde gevallen van opportunistische infecties [bijv. aspergillose, candidiasis, PJP/PCP en hepatitis B (zie ook rubriek 4.4)] en (zelden) virale myocarditis Inclusief verscheidene niet individueel genoteerde gevallen van bloeding op verschillende plaatsen Omvat (zeer vaak) pneumonitis, (vaak) interstitiële longziekte, longinfiltratie en (zelden) alveolaire bloeding, longvergiftiging en alveolitis Omvat (zeer vaak) stomatitis, (vaak) afteuze stomatitis, mond- en tongulceratie en (soms) glossodynie, glossitis Frequentie gebaseerd op aantal vrouwen van 10 tot 55 jaar in de gepoolde gegevens Bijwerking vastgesteld in de postmarketingervaring Bijwerking werd vastgesteld op basis van postmarketingmeldingen. De frequentie werd bepaald op basis van de veiligheidspool van oncologische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Everolimus werd in klinische studies en in spontane postmarketingmeldingen 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).

Op grond van klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van amenorroe (secundaire amenorroe en andere menstruele onregelmatigheden).

In klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van PJP/PCP, sommige met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

In klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd angio-oedeem gemeld met en zonder gelijktijdig gebruik van ACE-remmers (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

In de veiligheidspooling waren 37% van de met Afinitor behandelde patiënten ≥ 65 jaar oud. Het aantal patiënten met een bijwerking die tot stopzetting van het geneesmiddel leidde was hoger bij patiënten ≥ 65 jaar (20% versus 13%). De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting leidden waren pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte), stomatitis, vermoeidheid en dyspneu.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EG02

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. Men neemt aan dat S6K1 het activatie functie domein 1 van de oestrogenreceptor, die verantwoordelijk is voor de ligand-onafhankelijke receptoractivering, fosforyleert. 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

Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III-studie van Afinitor + exemestaan versus placebo + exemestaan, werd uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker met een recidief of progressie na eerdere behandeling met letrozol of anastrozol. Randomisatie was gestratificeerd op basis van gedocumenteerde gevoeligheid voor een voorafgaande hormonale therapie en op basis van de aanwezigheid van viscerale metastasering. Gevoeligheid voor eerdere hormonale therapie werd gedefinieerd als (1) gedocumenteerd klinisch voordeel (complete respons [CR], partiële respons [PR], stabiele ziekte ≥ 24 weken) van ten minste één voorafgaande hormonale therapie in de gevorderde setting of (2) ten minste 24 maanden van adjuvante hormonale therapie voorafgaand aan het recidief.

Het primaire eindpunt voor de studie was de progressievrije overleving (PFS) beoordeeld volgens RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker (lokale radiologie). Ondersteunende PFS-analyses zijn gebaseerd op een onafhankelijk centraal radiologisch onderzoek.

Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), mate van objectieve respons, mate van klinisch voordeel, veiligheid, verandering in de kwaliteit van leven (QoL) en tijd tot ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) verslechtering.

Een totaal van 724 patiënten werd gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar de combinatie everolimus (10 mg per dag) + exemestaan (25 mg per dag) (n=485) of naar de placebo + exemestaan-arm (25 mg per dag) (n=239). Op het moment van de finale OS-analyse was de mediane duur van de behandeling met everolimus 24,0 weken (bereik 1,0-199,1 weken). De mediane duur van

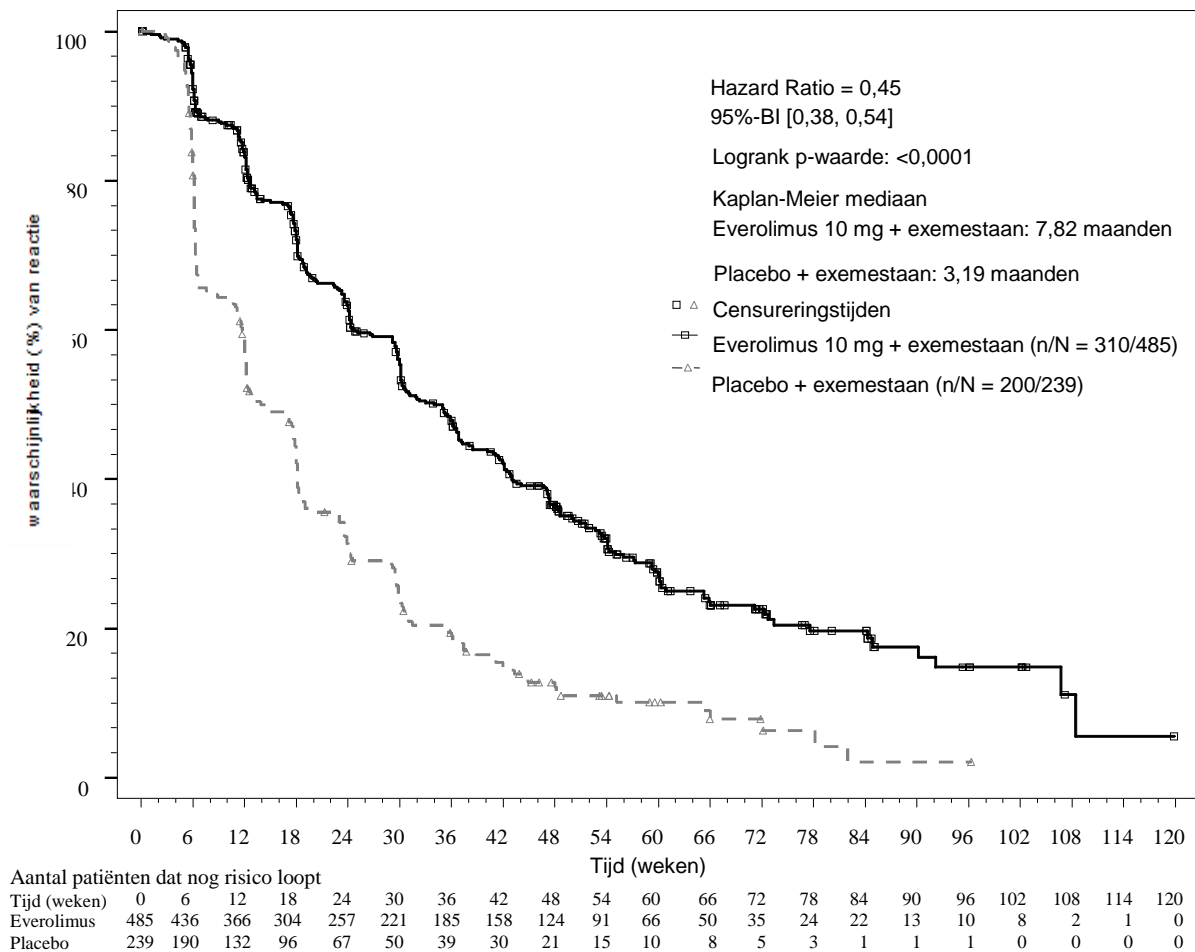
de behandeling met exemestaan was langer in de everolimus + exemestaan-groep na 29,5 weken (1,0-199,1) vergeleken met 14,1 weken (1,0-156,0 weken) voor de placebo + exemestaan-groep.

De werkzaamheidsresultaten voor het primaire eindpunt werden verkregen uit de definitieve PFS-analyse (zie Tabel 4 en Figuur 1). De patiënten in de placebo + exemestaan-arm staken niet over naar everolimus op het moment van progressie.

Tabel 4 BOLERO-2 werkzaamheidsresultaten

Analyse	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Hazard ratio	p-waarde
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95%-BI)				
Onderzoeker radiologische beoordeling	7,8 (6,9 - 8,5)	3,2 (2,8 - 4,1)	0,45 (0,38 - 0,54)	<0,0001
Onafhankelijke radiologische beoordeling	11,0 (9,7 - 15,0)	4,1 (2,9 - 5,6)	0,38 (0,31 - 0,48)	<0,0001
Mediane totale overleving (maanden) (95%-BI)				
Mediane totale overleving	31,0 (28,0 - 34,6)	26,6 (22,6 - 33,1)	0,89 (0,73 - 1,10)	0,1426
Beste totale respons (%) (95%-BI)				
Mate van objectieve respons ^b	12,6% (9,8 - 15,9)	1,7% (0,5 - 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Mate van klinisch voordeel ^c	51,3% (46,8 - 55,9)	26,4% (20,9 - 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a	Plus exemestaan			
^b	Mate van objectieve respons = deel van de patiënten met een volledige of gedeeltelijke respons			
^c	Mate van klinisch voordeel = deel van de patiënten met een volledige of gedeeltelijke respons of stabiele ziekte \geq 24 weken			
^d	Niet van toepassing			
^e	p-waarde wordt verkregen uit de exacte Cochran-Mantel-Haenszel test met een gestratificeerde versie van de Cochran-Armitage permutatietest.			

Figuur 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier progressievrije overlevingscurves (onderzoeker radiologische beoordeling)



Het geschatte PFS-behandelingseffect werd ondersteund door de geplande subgroepanalyse van PFS op basis van de beoordeling door de onderzoeker. Voor alle geanalyseerde subgroepen (leeftijd, gevoeligheid voor een voorafgaande hormonale therapie, het aantal betrokken organen, status van alleen botgerelateerde laesies bij aanvang, de aanwezigheid van viscerale metastasen en over de grote demografische en prognostische subgroepen) werd een positief effect van de behandeling met everolimus + exemestaan gezien, met een geschatte hazard ratio (HR) ten opzichte van placebo + exemestaan uiteenlopend van 0,25 tot 0,60.

Er werden geen verschillen waargenomen in de tijd tot $\geq 5\%$ verslechtering van de algehele en de functionele domeinscores van QLQ-C30 in de twee behandelingsgroepen.

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), een drie-armige gerandomiseerde open-label fase II-studie van everolimus in combinatie met exemestaan versus everolimus alleen versus capecitabine bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve lokaal gevorderde, terugkerende of gemetastaseerde borstkanker na terugkeer of progressie op een eerdere behandeling met letrozol of anastrozol.

Het primaire eindpunt van de studie was om de HR van PFS te schatten voor everolimus + exemestaan versus everolimus alleen. Het belangrijkste secundaire eindpunt was om de HR van PFS te schatten voor everolimus + exemestaan versus capecitabine.

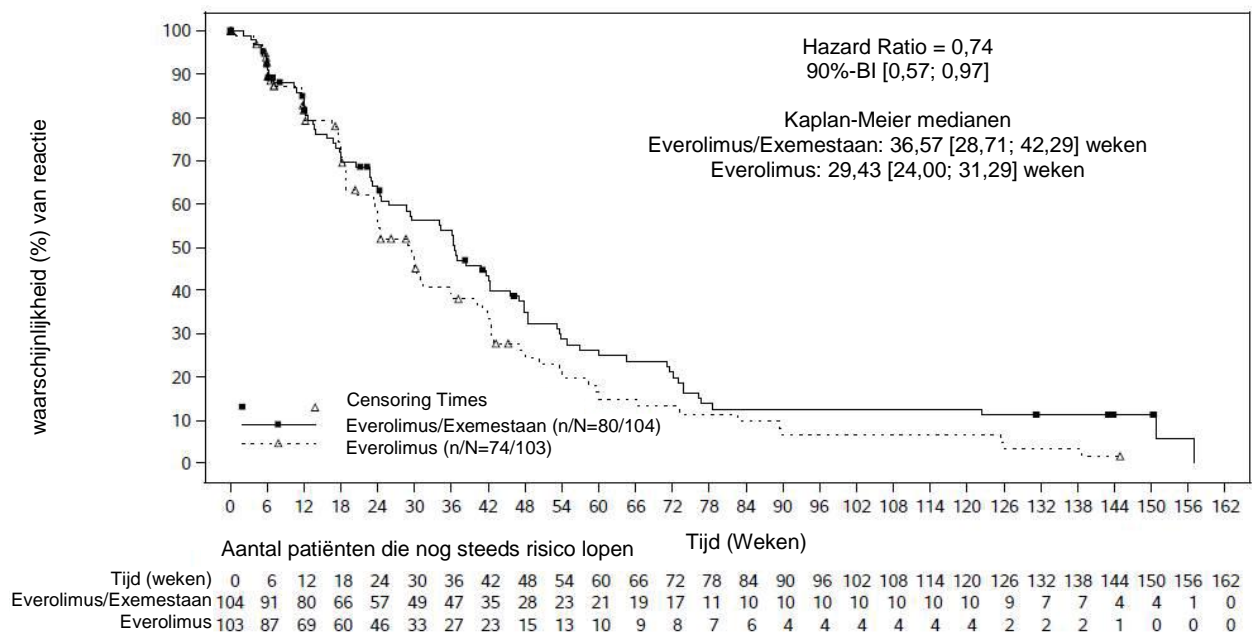
Andere secundaire eindpunten zijn de beoordeling van de OS, de mate van objectieve respons, de mate

van klinisch voordeel, de veiligheid, de tijd tot ECOG performance verslechtering, de tijd tot QoL verslechtering en de behandeltevredenheid (TSQM). Er waren geen formele statistische vergelijkingen gepland.

Een totaal van 309 patiënten werd gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar de combinatie everolimus (10 mg per dag) + exemestaan (25 mg per dag) (n=104), alleen everolimus (10 mg per dag) (n=103) of naar capecitabine (1250 mg/m² dosis tweemaal daags voor 2 weken gevolgd door een week rust, driewekelijkse cyclus) (n=102). Op het moment van het afsluiten van de gegevens was de mediane duur van de behandeling 27,5 weken (bereik 2,0-165,7 weken) in de everolimus + exemestaan-arm, 20 weken (1,3-145,0) in de everolimus-arm en 26,7 weken (1,4-177,1) in de capecitabine-arm.

Het resultaat van de definitieve PFS-analyse met 154 waargenomen PFS-voorvallen op basis van de beoordeling van de lokale onderzoeker liet een geschatte HR van 0,74 (90%-BI: 0,57; 0,97) in het voordeel van de everolimus + exemestaan-arm ten opzichte van de everolimus-arm. De mediane PFS was respectievelijk 8,4 maanden (90%-BI 6,6; 9,7) en 6,8 maanden (90%-BI: 5,5;7,2).

Figuur 2 BOLERO-6 Kaplan-Meier progressievrije overlevingscurves (onderzoeker radiologische beoordeling)



Voor het belangrijkste secundaire eindpunt PFS was de geschatte HR 1,26 (90%-BI: 0,96; 1,66) in het voordeel van capecitabine ten opzichte van de everolimus + exemestaan-arm gebaseerd op een totaal van 148 waargenomen PFS-voorvallen.

De resultaten van het secundaire eindpunt OS waren niet consistent met het primaire eindpunt PFS, waarbij een trend werd waargenomen voor de voorkeur van de arm met everolimus alleen. De geschatte HR was 1,27 (90%-BI: 0,95; 1,70) voor de vergelijking van OS in de everolimus-arm ten opzichte van de everolimus + exemestaan-arm. De geschatte HR voor de vergelijking van OS in de everolimus + exemestaan-arm ten opzichte van de capecitabine-arm was 1,33 (90%-BI: 0,99; 1,79).

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%-BI: 0,27, 0,45, p <0,0001) (zie tabel 5 en figuur 3).

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).

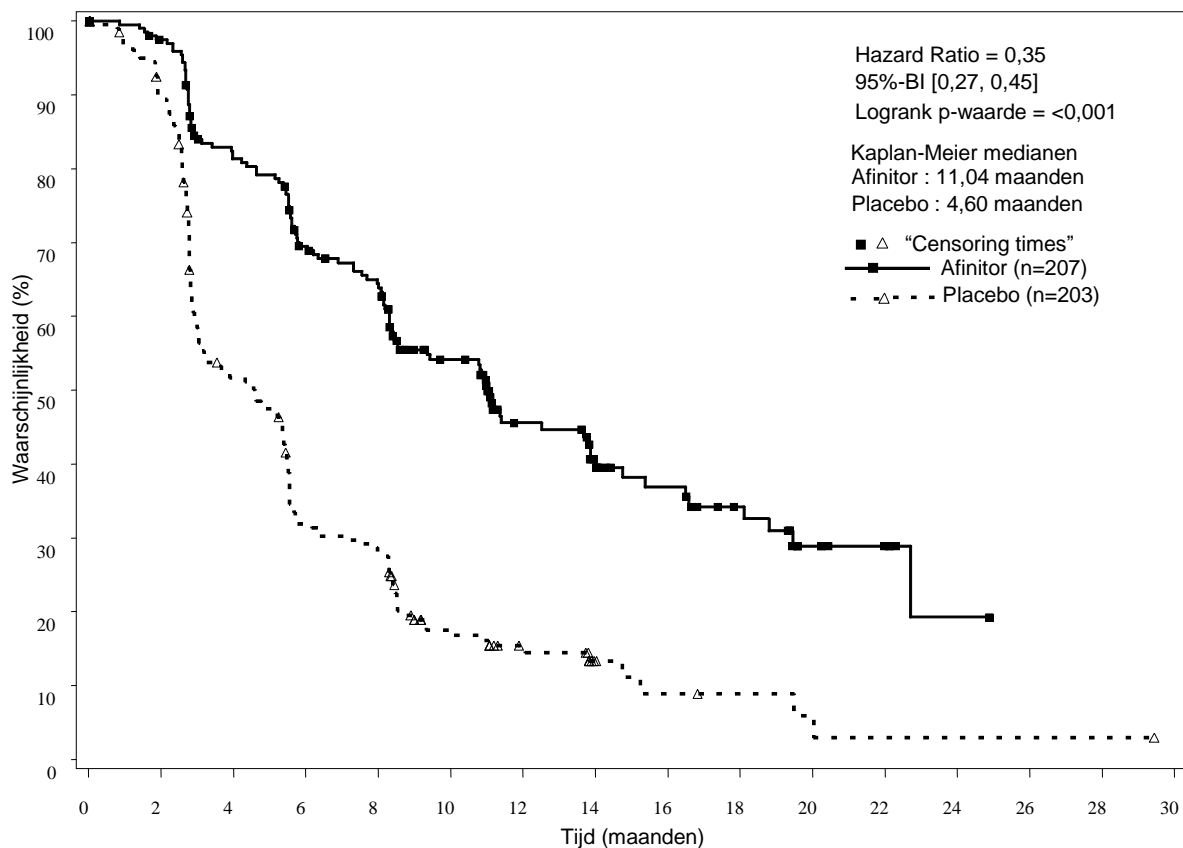
In totaal werden 410 patiënten 1:1 gerandomiseerd om ofwel Afinitor 10 mg/dag te krijgen (n=207) of placebo (n=203). Demografische gegevens waren goed gebalanceerd (mediane leeftijd 58 jaar, 55% mannen, 78,5% Indo-Europese ras). Achtenvijftig procent van de patiënten in beide armen werd eerder behandeld met systemische therapie. De mediane duur van de geblindeerde onderzoeksbehandeling was 37,8 weken (bereik 1,1-129,9 weken) voor patiënten die everolimus kregen en 16,1 weken (bereik 0,4-147,0 weken) voor diegenen die placebo kregen.

Na progressie van de ziekte of na het deblinderen van het onderzoek, stapten 172 van de 203 patiënten (84,7%) die in eerste instantie gerandomiseerd waren naar placebo over naar open-label Afinitor. De mediane duur van de open-labelbehandeling was 47,7 weken bij alle patiënten; 67,1 weken bij de 53 patiënten gerandomiseerd naar everolimus die overstapten naar open-label everolimus en 44,1 weken bij de 172 patiënten gerandomiseerd naar placebo die overstapten naar open-label everolimus.

Tabel 5 RADIANT-3 – Werkzaamheidsresultaten

Populatie	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard ratio (95%-BI)	p-waarde
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95%-BI)				
Onderzoekers radiologische beoordeling	11,04 (8,41 - 13,86)	4,60 (3,06 - 5,39)	0,35 (0,27 - 0,45)	<0,0001
Onafhankelijke radiologische beoordeling	13,67 (11,17 - 18,79)	5,68 (5,39 - 8,31)	0,38 (0,28 - 0,51)	<0,0001
Mediane totale overleving (maanden) (95%-BI)				
Mediane totale overleving	44,02 (35,61 - 51,75)	37,68 (29,14 - 45,77)	0,94 (0,73 - 1,20)	0,300

Figuur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier progressievrije overlevingscurves (onderzoeker radiologische beoordeling)



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

Gevorderde neuro-endocriene tumoren van gastro-intestinale of longoorsprong

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase III-studie van Afinitor plus de beste ondersteunende zorg (BSC) versus placebo plus BSC werd gedaan bij patiënten met gevorderde, goed gedifferentieerde (Graad 1 of Graad 2) niet-functionele neuro-endocriene tumoren van gastro-intestinale of long-oorsprong zonder voorgeschiedenis van of actieve symptomen gerelateerd aan carcinoid syndroom.

Het primaire eindpunt voor de studie was PFS, geëvalueerd door RECIST, gebaseerd op onafhankelijk radiologisch onderzoek. Ondersteunende PFS analyse was gebaseerd op beoordeling door de lokale onderzoeker. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), totaal responspercentage, duur van de respons, veiligheid, kwaliteit van leven (FACT-G) en tijd tot *World Health Organisation performance status* (WHO PS) afname.

In totaal werden 302 patiënten 2:1 gerandomiseerd om ofwel everolimus 10 mg/dag te krijgen (n=205) ofwel placebo (n=97). De demografische en ziekte-eigenschappen waren over het algemeen gebalanceerd (mediane leeftijd 63 jaar [bereik 22 tot 86], 76% Kaukasisch, voorgeschiedenis van somatostatine analogen [SSA] gebruik. De mediane duur van de geblindeerde onderzoeksbehandeling was 40,4 weken voor patiënten die everolimus kregen en 19,6 weken voor diegenen die placebo kregen. Na primaire PFS-analyse stapten 6 patiënten uit de placebo-arm over op open-label everolimus.

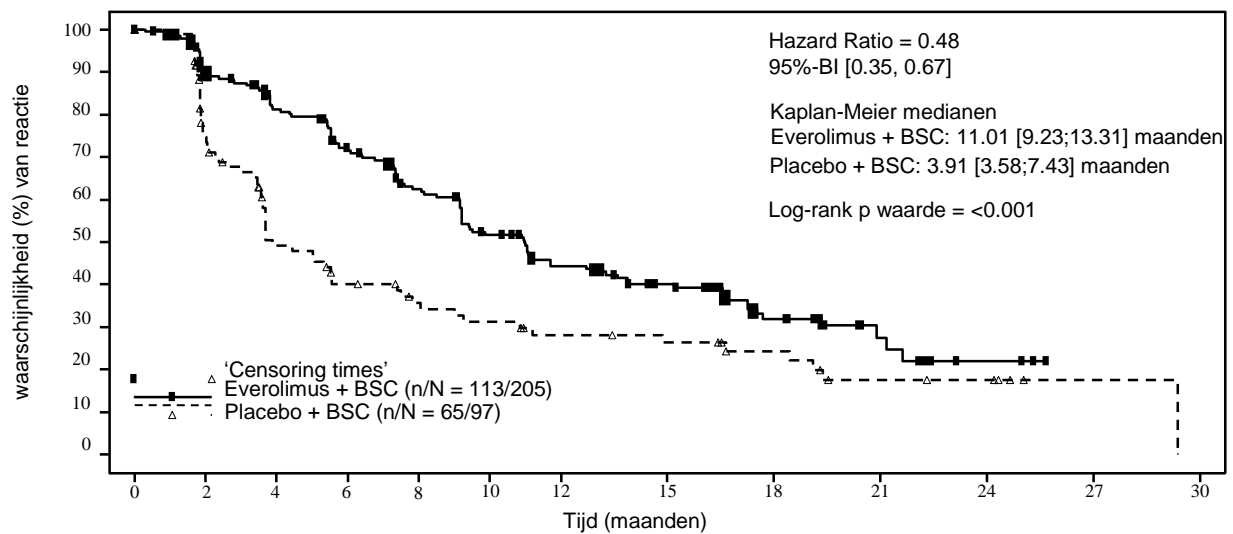
De werkzaamheidsresultaten voor het primaire eindpunt PFS (onafhankelijke radiologische beoordeling) werden verkregen uit de finale PFS-analyse (zie Tabel 6 en Figuur 4). De werkzaamheidsresultaten voor PFS (onderzoeker radiologische beoordeling) werden verkregen uit de definitieve OS-analyse (zie tabel 6).

Tabel 6 RADIANT-4 – Progressie-vrije overlevingresultaten

Populatie	Afinitor n=205	Placebo n=97	Hazard ratio (95%-BI)	p-waarde ^a
Mediane progressie-vrije overleving (maanden) (95%-BI)				
Onafhankelijke radiologische beoordeling	11,01 (9,2 - 13,3)	3,91 (3,6, - 7,4)	0,48 (0,35, - 0,67)	<0,001
Onderzoekers radiologische beoordeling	14,39 (11,24 - 17,97)	5,45 (3,71 - 7,39)	0,40 (0,29 - 0,55)	<0,001

^a Eenzijdige p-waarde van een gestratificeerde log-rank test

Figuur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier progressie-vrije overleving curves (onafhankelijke radiologische beoordeling)

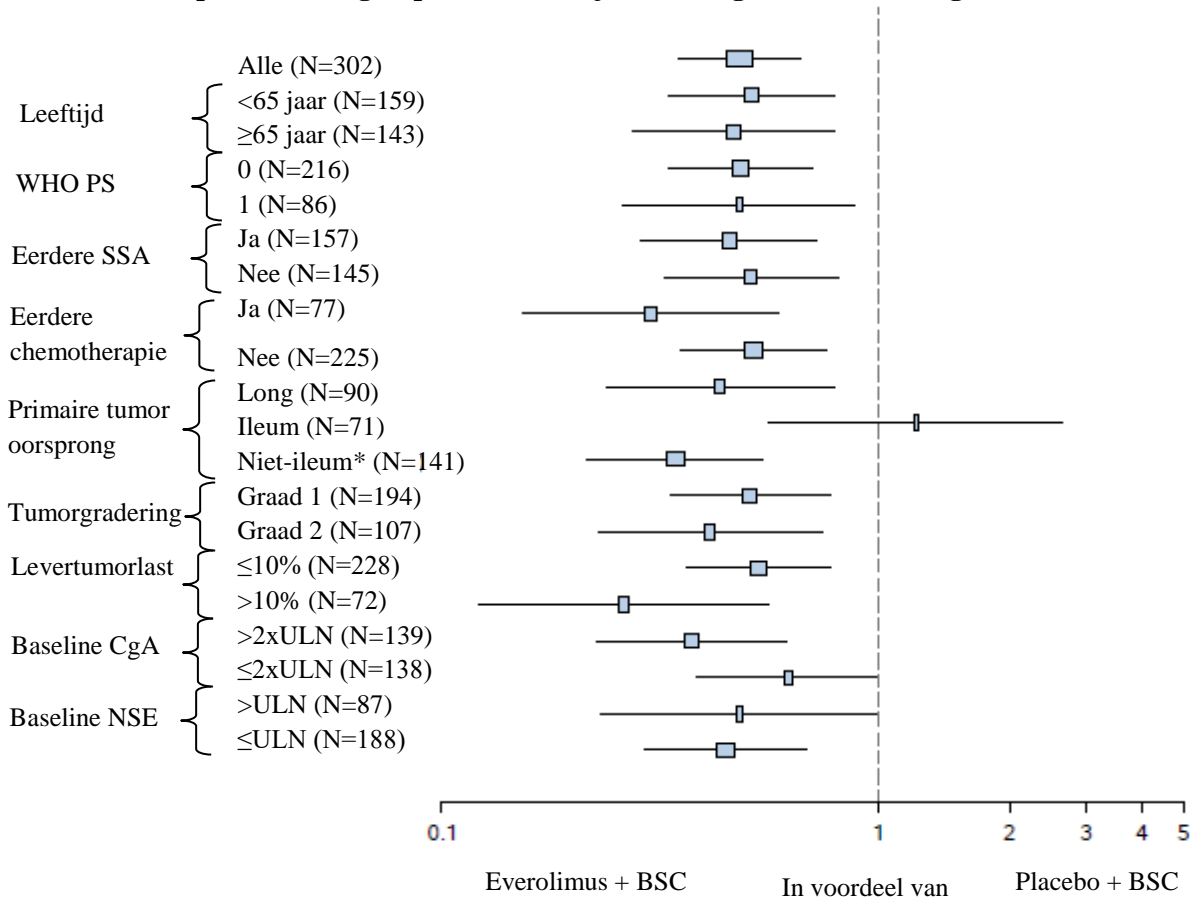


Aantal patiënten die nog steeds risico lopen

Tijd (maanden)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

In ondersteunende analyses werd een positief behandelingseffect waargenomen in alle subgroepen met uitzondering van de subgroep van patiënten met een primaire tumor met oorsprong in het ileum (Ileum: HR=1,22 [95%-BI: 0,56 tot 2,65]; Niet-ileum: HR=0,34 [95%-BI: 0,22 tot 0,54]; Long: HR=0,43 [95%-BI: 0,24 tot 0,79]) (zie Figuur 5).

Figuur 5 RADIANT-4 – Progressie-vrije overleving resultaten per vooraf gespecificeerde patiëntensubgroep (onafhankelijke radiologische beoordeling)



*Niet-ileum: maag, colon, rectum, appendix, caecum, duodenum, jejunum, carcinoom van onbekende primaire oorsprong en overige gastrointestinale oorsprong

ULN: Upper limit of normal

CgA: Chromogranine-A

NSE: Neuron-specific enolase

Hazard ratio (95%-BI) volgens gestratificeerd Cox-model.

De uiteindelijke totale overlevingsanalyse (OS) liet geen statistisch significant verschil zien tussen de patiënten die Afinitor of placebo kregen tijdens de geblindeerde behandelingsperiode van het onderzoek (HR=0,90 [95%-BI: 0,66 tot 1,22]).

Tussen de twee behandelgroepen werd geen verschil waargenomen voor tijd tot definitieve WHO PS-afname (HR=1,02 [95%-BI: 0,65; 1,61]) en voor tijd tot definitieve afname van de kwaliteit van leven (FACT-G totale score HR=0,74 [95%-BI: 0,50, 1,10]).

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.

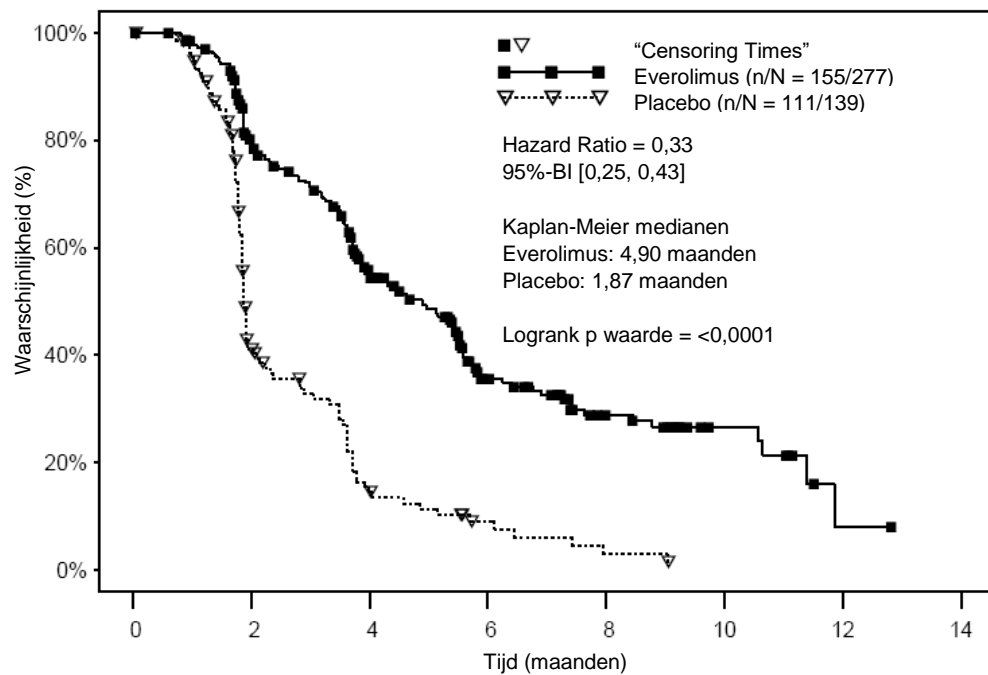
In totaal werden 416 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar Afinitor (n=277) of placebo (n=139). De demografische karakteristieken waren goed gebalanceerd (samengevoegde mediane leeftijd [61 jaar; bereik 27-85], 78% mannelijk, 88% blank, aantal eerdere VEGFR-TKI behandelingen [1-74%, 2-26%]). De mediane duur 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 7 en Figuur 6).

Tabel 7 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 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier progressievrije overlevingscurves (onafhankelijke centrale beoordeling)



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.

Overige studies

Stomatitis is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Afinitor (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In een postmarketingstudie met één behandelingsarm bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker ($n=92$) werd een lokale behandeling van een alcoholvrije orale oplossing met dexamethason 0,5 mg/5 ml toegediend. Deze mondspoeling (4 keer per dag gedurende de eerste 8 weken van de behandeling) werd toegediend aan patiënten vanaf de start van de behandeling met Afinitor (10 mg/dag) en exemestaan (25 mg/dag) om de incidentie en de ernst van stomatitis te verminderen. De incidentie van stomatitis van Graad 2 of hoger na 8 weken was 2,4% ($n=2/85$ beoordeelde patiënten) wat lager is dan gemeld in het verleden. De incidentie van Graad 1 stomatitis was 18,8% ($n=16/85$) en er werden geen gevallen van Graad 3 of 4 stomatitis gemeld. Het algehele veiligheidsprofiel in deze studie was consistent met het profiel van everolimus dat is vastgesteld bij oncologie- en tubereuze sclerose complex (TSC)-toepassingen, met uitzondering van een licht verhoogde frequentie van orale candidiasis, dat gemeld werd bij 2,2% ($n=2/92$) van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Afinitor in alle subgroepen van pediatrische patiënten met neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong, thoracale neuro-endocriene tumoren 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 everolimus 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 bij patiënten met kanker die everolimus 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 PgP-substraat. Na orale toediening is everolimus de belangrijkste component die in menselijk bloed circuleert. Zes hoofdmetabolieten 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 orale klaring (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-gemerkte 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' $AUC_{0-\tau}$ dosisproportioneel over het bereik van 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. 'Steady-state' werd

bereikt binnen 2 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 $AUC_{0-\tau}$ en dalconcentraties vóór de dosis op 'steady-state'.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van everolimus werden onderzocht in twee studies met een enkele orale dosis van Afinitor tabletten bij 8 en 34 personen met een leverfunctiestoornis in vergelijking met personen met een normale leverfunctie.

In de eerste studie was de gemiddelde AUC van everolimus bij 8 personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) twee keer zo hoog als bij 8 personen met een normale leverfunctie.

In de tweede studie bij 34 personen met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in vergelijking met normale personen, was er een 1,6-voudige, een 3,3-voudige en een 3,6-voudige toename van de blootstelling (i.e. AUC_{0-inf}) bij personen met respectievelijk een lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis.

Simulaties van de farmacokinetiek van meervoudige doses ondersteunen de dosisaanbevelingen bij personen met een leverfunctiestoornis op basis van hun Child-Pugh status.

Op basis van de resultaten van deze twee studies is dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een leverfunctiestoornis (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 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, wat een afname van de mannelijke vruchtbaarheid veroorzaakte. Er was bewijs van reversibiliteit.

In reproductiestudies bij dieren werd de vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed. Orale doses van everolimus van $\geq 0,1$ mg/kg (ongeveer 4% van de AUC_{0-24u} bij patiënten die de 10 mg dagelijkse dosis kregen) bij vrouwtjesratten resulteerde echter in een toename van pre-implantatieverlies.

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
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 beneden 25°C.

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.

Afinitor 2,5 mg tabletten

De verpakkingen bevatten 30 of 90 tabletten.

Afinitor 5 mg tabletten

De verpakkingen bevatten 10, 30 of 90 tabletten.

Afinitor 10 mg tabletten

De verpakkingen bevatten 10, 30 of 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

Afinitor 2,5 mg tabletten

EU/1/09/538/009
EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg tabletten

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

Afinitor 10 mg tabletten

EU/1/09/538/004
EU/1/09/538/006
EU/1/09/538/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 augustus 2009
Datum van laatste verlenging: 02 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24 juni 2022

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