

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten  
Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten  
Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten  
Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg everolimus.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 0,98 mg lactose.

### Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 2 mg everolimus.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 1,96 mg lactose.

### Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 3 mg everolimus.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 2,94 mg lactose.

### Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 5 mg everolimus

#### Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 4,90 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

### Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 7,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "D1" aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde.

### Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 9,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "D2" aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde.

### Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 10,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “D3” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

### Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 12,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “D5” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Refractaire epilepsieaanvallen geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC)

Votubia is geïndiceerd als aanvullende behandeling van patiënten van 2 jaar en ouder waarvan de refractaire partiële epilepsieaanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, geassocieerd worden met TSC.

#### Subependymale reuscelastrocytomen (SEGA) geassocieerd met TSC

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met SEGA, geassocieerd met TSC, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep.

Het bewijs is gebaseerd op de analyse van de verandering in SEGA-volume. Bijkomend klinisch voordeel, zoals verbetering van aandoeninggerelateerde symptomen, is niet aangetoond.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Votubia dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met TSC en met therapeutische “drugmonitoring” (TDM).

#### Dosering

Voorzichtige titratie kan nodig zijn om het optimale therapeutische effect te bereiken. Doses die verdragen worden en doeltreffend zijn, variëren per patiënt. Gelijktijdige anti-epileptische behandeling kan het metabolisme van everolimus beïnvloeden en kan bijdragen aan deze variatie (zie rubriek 4.5).

De dosering wordt geïndividualiseerd op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) gebruik makend van de formule van Dubois, waarbij het gewicht (W) in kilogrammen en de lengte (L) in centimeters wordt aangegeven:

$$BSA = (W^{0,425} \times L^{0,725}) \times 0,007184$$

#### Startdosis en doel-dalconcentraties bij SEGA geassocieerd met TSC

De aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA is 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Op basis van farmacokinetische simulaties (zie rubriek 5.2) wordt voor patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m<sup>2</sup> aanbevolen. Verschillende sterktes van Votubia dispergeerbare tabletten kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken.

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten met SEGA komen overeen met deze voor de volwassen populatie met SEGA, met uitzondering van patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar en patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2).

### Startdosis en doel-dalconcentraties bij TSC met refractaire epilepsieaanvallen

De aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met epilepsieaanvallen wordt weergegeven in tabel 1. Verschillende sterktes van Votubia dispergeerbare tabletten kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken.

**Tabel 1** Votubia startdosis voor patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen

Leeftijd	Startdosis zonder gelijktijdige toediening van CYP3A4/PgP- inductor	Startdosis met gelijktijdige toediening van CYP3A4/PgP-inductor
<6 jaar	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 jaar	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten met epilepsieaanvallen zijn consistent met die voor de volwassen populatie, met uitzondering van patiënten van 2 jaar tot 6 jaar (zie tabel 1 hierboven) en patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2).

### Dosiscontrole

De volbloed-dalconcentraties van everolimus moeten ten minste 1 week na het starten van de behandeling worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. De dosis mag verhoogd worden om een hogere dalconcentratie te bereiken binnen het beoogde bereik om een optimale werkzaamheid te verkrijgen, rekening houdend met de verdraagbaarheid.

### Titratie

Een geïndividualiseerde dosering moet getitreerd worden door de dosis in stappen van 1 tot 4 mg te verhogen om de doel-dalconcentratie voor een optimale klinische respons te bereiken. Bij het plannen van de dosistitratie moet rekening gehouden worden met de werkzaamheid, veiligheid, gelijktijdig gebruikte behandeling en de huidige dalconcentratie.

De geïndividualiseerde dosistitratie kan gebaseerd worden op een eenvoudige evenredigheid:

$$\text{Nieuwe everolimusdosis} = \text{huidige dosis} \times (\text{doelconcentratie} / \text{huidige concentratie})$$

Bijvoorbeeld de huidige dosis van een patiënt op basis van BSA is 4 mg met een ‘steady-state’-concentratie van 4 ng/ml. Om een doelconcentratie boven de onderste C<sub>min</sub>-limiet van 5 ng/ml te behalen, bijv. 8 ng/ml, moet de nieuwe everolimusdosis 8 mg zijn (een verhoging van 4 mg ten opzichte van de huidige dagelijkse dosis).

### Langetermijnmonitoring

Voor patiënten met TSC die SEGA hebben, moet het SEGA-volume ongeveer 3 maanden na het starten van de behandeling met Votubia worden geëvalueerd. Bij opeenvolgende dosisaanpassingen dient rekening te worden gehouden met verandering in het SEGA-volume, de bijbehorende dalconcentratie en verdraagbaarheid.

Voor patiënten met TSC die SEGA hebben en patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen geldt dat als eenmaal een stabiele dosis is bereikt, de dalconcentraties elke 3 tot 6 maanden moeten worden gecontroleerd bij patiënten met een veranderende lichaamsoppervlakte of elke 6 tot 12 maanden bij patiënten met een stabiele lichaamsoppervlakte, gedurende de hele behandeling.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

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

### Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

In geval van ernstige en/of ondraaglijke vermoede bijwerkingen kan een verlaging van de dosis en/of

een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Votubia nodig zijn. Voor bijwerkingen van Graad 1 is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Als een dosisverlaging nodig is, is de aanbevolen dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagdosis. Voor dosisverlagingen lager dan de laagste beschikbare sterkte, moet een dosering op alternerende dagen worden overwogen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de aanbevelingen voor dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen (zie ook rubriek 4.4).

**Tabel 2 Aanbevelingen voor Votubia dosisaanpassingen**

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst<sup>1</sup></b>	<b>Votubia dosisaanpassing</b>
Niet-infectieuze pneumonitis	Graad 2	Overweeg onderbreking van de behandeling totdat de klachten verbeteren tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Zet de behandeling stop indien er binnen 4 weken geen herstel optreedt.
	Graad 3	Onderbreek Votubia tot de symptomen verbeteren tot Graad ≤1. Overweeg herstart van Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening onderbreken tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
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 Votubia met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek Votubia tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Overweeg herstart van Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met Votubia.

Metabole voorvallen (bijv. hyperglykemie, dyslipidemie)	Graad 2	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3	Tijdelijke dosisonderbreking. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Trombocytopenie	Graad 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Herstart Votubia met dezelfde dosis.
	Graad 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
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 $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Herstart Votubia met dezelfde dosis.
	Graad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
Febriele neutropenie	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) en geen koorts. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
<sup>1</sup> Gradering op basis van de <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0</i>		

### Therapeutische “drugmonitoring”

Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is **noodzakelijk**. Dalconcentraties moeten ten minste 1 week na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosiswijziging of wijziging van farmaceutische vorm, na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2). Dalconcentraties moeten 2 tot 4 weken na het starten of wijzigen van gelijktijdig toegediende CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.4 en 4.5) geëvalueerd worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen. Waar mogelijk moet dezelfde test en hetzelfde laboratorium voor therapeutische drugmonitoring gebruikt worden gedurende de hele behandeling.

### Overschakelen tussen farmaceutische vormen

Votubia is beschikbaar in twee farmaceutische vormen: tabletten en dispergeerbare tabletten. Votubia tabletten en Votubia dispergeerbare tabletten mogen **niet** afwisselend gebruikt worden. De twee farmaceutische vormen mogen niet gecombineerd worden om de gewenste dosis te bereiken. De geschikte farmaceutische vorm voor de te behandelen indicatie moet worden gekozen en dezelfde vorm moet consistent worden gebruikt.

Bij het overschakelen van de ene naar de andere farmaceutische vorm moet de dosis aangepast worden naar de dichtstbijzijnde milligramsterke van de nieuwe farmaceutische vorm en moet de everolimus dalconcentratie ten minste 1 week later gecontroleerd worden (zie rubriek “Therapeutische drugmonitoring” hierboven).

### Speciale patiëntgroepen

#### *Ouderen*

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornissen*

Patiënten <18 jaar:

Votubia wordt niet aanbevolen voor patiënten <18 jaar met SEGA of refractaire epilepsieaanvallen en een leverfunctiestoornis.

Patiënten ≥18 jaar:

- Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A): 75% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): 50% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): Votubia wordt alleen aanbevolen als het gewenste voordeel opweegt tegen het risico. In dit geval mag 25% van de dosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte) niet worden overschreden.

Volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen te worden beoordeeld ten minste 1 week na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid, de werkzaamheid en het farmacokinetisch profiel van Votubia bij kinderen jonger dan 1 jaar met TSC die SEGA hebben zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

De veiligheid, de werkzaamheid en het farmacokinetisch profiel van Votubia bij kinderen jonger dan 2 jaar met TSC en refractaire epilepsieaanvallen zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

In klinische studies werd geen invloed van Votubia op de groei en puberteitsontwikkeling gevonden.

### Wijze van toediening

Votubia moet eenmaal daags oraal worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

Votubia dispergeerbare tabletten mogen alleen als een suspensie worden ingenomen en mogen niet in hun geheel doorgeslikt, gekauwd of fijn gemalen worden. De suspensie kan ofwel in een doseerspuit voor orale toediening ofwel in een klein glas bereid worden. Er moet op worden gelet dat de volledige dosis wordt ingenomen.

De suspensie moet onmiddellijk na de bereiding worden toegediend. Indien de suspensie niet is toegediend binnen 30 minuten na de bereiding wanneer een orale spuit gebruikt wordt of 60 minuten wanneer een klein glas gebruikt wordt, moet de suspensie worden weggegooid en moet een nieuwe suspensie bereid worden (zie rubriek 6.3). Alleen water mag gebruikt worden als vehiculum.

Voor bijkomende details over de bereiding, zie rubriek 6.6.

### **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 zeer vaak beschreven bij patiënten die everolimus nemen voor gevorderd niercelcarcinoom (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 klachten 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 rubriek “Infecties” hieronder). Patiënten moeten 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 behandeling met Votubia voorzetten zonder dosisaanpassingen. Als de symptomen matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat verbetering van de symptomen optreedt. Het gebruik van corticosteroïden kan geïndiceerd zijn. Votubia mag opnieuw worden gestart met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend.

In gevallen waarin de symptomen van niet-infectieuze pneumonitis ernstig zijn, dient de behandeling met Votubia te worden gestaakt en kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwijnen. Votubia mag opnieuw opgestart worden met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend, afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Voor patiënten die corticosteroïden nodig hebben voor de behandeling van niet-infectieuze pneumonitis kan profylaxe voor pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (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 pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B-virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met sepsis (met inbegrip van septische shock), respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal bij volwassenen en pediatrie patiënten (zie rubriek 4.8).

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie bij gebruik van Votubia. Reeds bestaande infecties dienen op een juiste manier behandeld te worden en dienen helemaal genezen te zijn voordat behandeling met Votubia mag worden gestart. Wees alert op infectieverschijnselen tijdens het gebruik van Votubia; stel onmiddellijk een geschikte behandeling in als een infectieuze oorzaak is vastgesteld en overweeg onderbreking of beëindiging van de behandeling met Votubia.

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

Gevalen van pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP), sommige met fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die everolimus kregen. PJP/PCP kan geassocieerd zijn met het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressieve stoffen. Profylaxe voor PJP/PCP moet

worden overwogen wanneer gelijktijdig gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressieve stoffen vereist zijn.

### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties die zich openbaarden in symptomen, waaronder onder andere anafylaxie, dyspneu, blozen, pijn op de borst of angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) 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 Votubia (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 (everolimus) en exemestaan doet vermoeden dat een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd, 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 (bij volwassenen) en/of therapeutisch gebruik van lokale behandelingen omvatten, zoals een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd als mondspoeling. Producten die alcohol, waterstofperoxide, jodium en tijnlderivaten 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).

### Bloedingen

Ernstige gevallen van bloedingen, waarvan sommige met een fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met everolimus in het kader van oncologische aandoeningen. Er zijn geen ernstige gevallen van renale bloedingen gemeld in het kader van TSC.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met Votubia, in het bijzonder bij gelijktijdige behandeling met actieve stoffen die de trombocyt functie beïnvloeden of die het risico op bloedingen kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingstoornissen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen en klachten van bloeden tijdens de behandelingsperiode, vooral als er een combinatie van risicofactoren voor bloedingen bestaat.

### Gevallen van nierfalen

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

### Laboratoriumtesten en controles

#### Nierfunctie

Serumcreatininstijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Controle van de nierfunctie, waaronder meting van bloed ureum-stikstof (BUN), urine-eiwit of serumcreatinine, wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna op regelmatige tijdstippen.



### Bloedglucose

Hyperglykemie is gemeld bij patiënten die Votubia gebruiken (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om de nuchtere serumglucose vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna regelmatig te controleren. Frequentere monitoring is aanbevolen wanneer Votubia wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die hyperglykemie kunnen induceren. Indien mogelijk dient optimale glykemische controle te worden bereikt voordat een patiënt op Votubia wordt ingesteld.

### Bloedlipiden

Dyslipidemie (met inbegrip van hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie) is gemeld bij patiënten die Votubia gebruiken. Monitoring van cholesterol en triglyceriden in het bloed voorafgaand aan het starten met een behandeling met Votubia en daarna op regelmatige tijdstippen, alsook behandeling met de juiste medische therapie is ook aanbevolen.

### Hematologische parameters

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

### 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. Controle van de dalconcentraties van everolimus en dosisaanpassingen van Votubia kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

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

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

### Leverfunctiestoornissen

Votubia wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij patiënten:

- **≥18 jaar met SEGA of refractaire epilepsieaanvallen** en gelijktijdig een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).
- **<18 met SEGA of refractaire epilepsieaanvallen** en gelijktijdig een leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B en C) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Vaccinaties

Het gebruik van levende vaccins dient tijdens de behandeling met Votubia te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Voor pediatrie patiënten die geen onmiddellijke behandeling nodig hebben, wordt het aangeraden om het aanbevolen kindervaccinatieschema met levende virusvaccins af te ronden voor de start van de therapie in overeenstemming met de lokale behandelingsrichtlijnen.

### Complicaties bij wondgenezing

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

### Lactose

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

### 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 3.

### 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 3 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometrisch gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<b>Sterke CYP3A4-/PgP-remmers</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3-voudig (bereik 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1-voudig (bereik 2,6-7,0)	Gelijktijdige behandeling van Votubia en sterke remmers wordt niet aanbevolen.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie is te verwachten.	
<b>Telitromycine, claritromycine</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Matige CYP3A4-/PgP-remmers</b>		
<b>Erytromycine</b>	AUC ↑4,4-voudig (bereik 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-voudig (bereik 0,9-3,5)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7-voudig C <sub>max</sub> ↑2,2-voudig	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-voudig (bereik 1,3-3,8)	Verminder de dagelijkse dosis met ongeveer 50% indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben. Verdere dosisverminderingen kunnen nodig zijn om bijwerkingen te beheersen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Dalconcentraties van everolimus moeten ten minste 1 week na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis Votubia wordt teruggebracht naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De everolimus dalconcentratie moet ten minste 1 week later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
<b>Ciclosporine oraal</b>	AUC ↑2,7-voudig (bereik 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-voudig (bereik 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiol (PgP-remmer)</b>	AUC ↑2,5-voudig C <sub>max</sub> ↑2,5-voudig	
<b>Fluconazol</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedarone</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Grapefruit-/pompelmoessap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (effect varieert sterk).	Combinatie dient te worden vermeden.

<b>Sterke en matige CYP3A4-inductoren</b>		
<b>Rifampicine</b>	AUC ↓63% (bereik 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (bereik 10-70%)	Vermijd het gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren.
<b>Dexamethason</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	<p>SEGA-patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-inductoren krijgen, kunnen een hogere dosis Votubia nodig hebben om dezelfde blootstelling te bereiken als patiënten die geen sterke inductoren innemen. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml zoals hieronder beschreven.</p> <p>Patiënten met epilepsieaanvallen die bij aanvang van de behandeling met everolimus gelijktijdig krachtige CYP3A4-inductoren krijgen (bijv. enzyminducerende anti-epileptica carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) moeten een verhoogde startdosis krijgen om een dalconcentratie van 5 tot 15 ng/ml te bereiken (zie tabel 1).</p> <p>Voor patiënten die bij aanvang van de behandeling met everolimus niet gelijktijdig krachtige inductoren krijgen, kan een verhoogde Votubia-dosis nodig zijn bij gelijktijdige toediening. Als de concentratie lager is dan 5 ng/ml, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd in stappen van 1 tot 4 mg, waarbij de dalconcentratie en de verdraagbaarheid moeten worden gecontroleerd alvorens de dosis te verhogen.</p> <p>Bij toevoeging van een andere gelijktijdige krachtige CYP3A4-inductor hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het starten met de aanvullende inductor. Pas de dosis aan in stappen van 1 tot 4 mg als nodig om de doel-dalconcentratie te handhaven.</p> <p>Bij het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast.</p>
<b>Anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	

		Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren. Als alle krachtige inductoren gestopt worden, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante afname in enzyminductie), vóórdat de dosis Votubia teruggebracht wordt naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De dalconcentraties van everolimus moeten 2 tot 4 weken later bepaald worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
<b>Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	Preparaten die sint-janskruid bevatten, dienen niet te worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus.

#### Stoffen waarvan de 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 doses 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 aan systemisch toegediende CYP3A4-substraten te verwachten (zie rubriek 4.4).

In EXIST-3 (studie CRAD001M2304) verhoogde everolimus de pre-doseringsconcentratie van de anti-epileptica carbamazepine, clobazam en de clobazammetaboliet N-desmethylclobazam met ongeveer 10%. De verhoging van de pre-doseringsconcentratie van deze anti-epileptica is mogelijk niet klinisch significant, maar een dosisaanpassing voor anti-epileptica met een smalle therapeutische index, bijv. carbamazepine, kan worden overwogen. Everolimus had geen impact op de pre-doseringsconcentraties van anti-epileptica die een substraat zijn van CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamaat en zonisamide).

#### Gelijktijdig gebruik van 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).

#### Gelijktijdig ketogeen dieet

Het effect van een ketogeen dieet kan gemedieerd worden door mTOR inhibitie. Door het ontbreken van klinische gegevens kan de mogelijkheid van een bijkomend effect op de bijwerkingen niet worden uitgesloten wanneer everolimus wordt gegeven in combinatie met een ketogeen dieet.

## Vaccinaties

De immuunrespons op vaccinaties kan worden beïnvloed en daarom kan vaccinatie minder werkzaam zijn tijdens de behandeling met Votubia. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens behandeling met Votubia. 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 bij 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 moet niet belet worden om kinderen te verwekken.

### Zwangerschap

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

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

### 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. Secundaire amenorroe en een geassocieerde onevenwichtige verdeling van luteïniserend hormoon (LH)/follikelstimulerend hormoon (FSH) werd echter waargenomen bij vrouwelijke patiënten (zie ook rubriek 5.3 voor preklinische waarnemingen bij het mannelijke en vrouwelijke voortplantingssysteem). Op basis van niet-klinische bevindingen, kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetast worden door een behandeling met everolimus (zie rubriek 5.3).

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

Votubia heeft geringe of matige invloed 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 Votubia.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pivotale fase III-studies, waaronder dubbelblinde en open-label behandelingsperiodes, en een niet-gerandomiseerde, open-label, eenarmige fase II-studie dragen bij aan het veiligheidsprofiel van Votubia (n=612, waaronder 409 patiënten < 18 jaar; mediane blootstellingsduur 36,8 maanden [bereik 0,5 tot 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie waarbij een aanvullende behandeling van lage en hoge everolimus-blootstelling (laag dalbereik [LT] van 3-7 ng/ml [n=117] en hoog dalbereik [HT] van 9-15 ng/ml [n=130]) werd vergeleken met placebo (n=119) bij patiënten met TSC en refractaire partiële epilepsieaanvallen die 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten. De mediane duur van de dubbelblinde periode was 18 weken. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (361 patiënten die ten minste één dosis everolimus ingenomen hebben) was 30,4 maanden (bereik 0,5 tot 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=79) versus placebo (n=39) bij patiënten met TSC plus renale angiomyolipomen (n=113) of sporadische lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renale angiomyolipomen (n=5). De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 48,1 weken (bereik 2 tot 115) voor patiënten die behandeld werden met Votubia en 45,0 weken (bereik 9 tot 115) voor de patiënten in de placebogroep. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (112 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 46,9 maanden (bereik 0,5 tot 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=78) versus placebo (n=39) bij patiënten met een TSC die SEGA hebben, ongeacht de leeftijd. De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 52,2 weken (bereik 24 tot 89) bij de patiënten die Votubia kregen, en 46,6 weken (bereik 14 tot 88) bij de patiënten die placebo kregen. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (111 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 47,1 maanden (bereik 1,9 tot 58,3).
- CRAD001C2485: Dit was een prospectieve, open-label en eenarmige fase II-studie van everolimus bij patiënten met SEGA (n=28). De mediane duur van de blootstelling was 67,8 maanden (bereik 4,7 tot 83,2).

De ongewenste effecten die beschouwd worden geassocieerd te zijn met het gebruik van Votubia (bijwerkingen), gebaseerd op de evaluatie en medische beoordeling van alle gemelde ongewenste effecten uit bovengenoemde studies, worden hieronder beschreven.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 1/10$ ) van de gepoolde veiligheidsgegevens zijn (in afnemende volgorde): stomatitis, pyrexie, nasofaryngitis, diarree, infectie van de bovenste luchtwegen, braken, hoesten, rash, hoofdpijn, amenorroe, acne, pneumonie, urineweginfectie, sinusitis, onregelmatige menstruatie, faryngitis, verminderde eetlust, vermoeidheid, hypercholesterolemie en hypertensie.

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 (incidentie  $\geq 1\%$ ) waren pneumonie, stomatitis, amenorroe, neutropenie, pyrexie, onregelmatige menstruatie, hypofosfatemie, diarree en cellulitis. De graden volgen CTCAE Versie 3.0 en 4.03.

### Getabuleerde lijst van de bijwerkingen

Tabel 4 toont de incidentie van bijwerkingen gebaseerd op samengevoegde gegevens van patiënten die blootgesteld werden aan everolimus in de drie TSC-studies (waaronder zowel de dubbelblinde studies als de open-label vervolgstudie, waar van toepassing). Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie. Frequentiecategorieën 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 4 Bijwerkingen gemeld in TSC-studies**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, pneumonie <sup>a</sup> , urineweginfectie, sinusitis, faryngitis
Vaak	Middenoorontsteking, cellulitis, streptokokkenfaryngitis, virale gastro-enteritis, gingivitis
Soms	Herpes zoster, sepsis, virale bronchitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	Anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypercholesterolemie
Vaak	Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Insomnia, agressie, prikkelbaarheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Dysgeusie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Lymfoedeem
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoesten
Vaak	Epistaxis, pneumonitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Stomatitis <sup>b</sup> , diarree, braken
Vaak	Constipatie, nausea, buikpijn, flatulentie, pijn in de mond, gastritis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Rash <sup>c</sup> , acne
Vaak	Droge huid, acneïforme dermatitis, pruritus, alopecia
Soms	Angio-oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Soms	Rabdomyolyse
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Proteïnurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Amenorroe <sup>d</sup> , onregelmatige menstruatie <sup>d</sup>
Vaak	Menorragie, ovariumcyste, vaginale hemorragie
Soms	Uitgestelde menstruatie <sup>d</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd luteïniserend hormoon, gewichtstoename
Soms	Verhoogd follikelstimulerend hormoon in het bloed



<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Niet bekend <sup>e</sup>	Radiatie-recallfenomeen, versterking van de stralingsreactie
<sup>a</sup>	Omvat pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP/PCP)
<sup>b</sup>	Omvat (zeer vaak) stomatitis, mondzweren, aften,(vaak) zweren op de tong, zweren op de lippen en (soms) pijnlijk tandvlees, glossitis
<sup>c</sup>	Omvat (zeer vaak) rash; (vaak) erythemateuze rash, erytheem en (soms) gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, maculaire rash.
<sup>d</sup>	Frequentie gebaseerd op een aantal vrouwen tussen 10 en 55 jaar in de gepoolde gegevens terwijl ze werden behandeld
<sup>e</sup>	Bijwerking vastgesteld in de postmarketingervaring

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

In klinische studies werd everolimus geassocieerd met gevallen van bloedingen. In zeldzame gevallen werd, bij behandeling van oncologische aandoeningen, een fatale afloop vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er werden geen ernstige gevallen van renale bloedingen gemeld in het kader van TSC.

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

Aanvullende relevante bijwerkingen die werden waargenomen in oncologische klinische studies en in spontane postmarketingrapporten, waren hartfalen, longembolie, diepe veneuze trombose, verstoorde wondgenezing en hyperglykemie.

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

### Pediatrie patiënten

In de fase II-sleutelstudie waren 22 van de 28 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar en in de fase III-sleutelstudie waren 101 van de 117 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar. In de fase III-sleutelstudie bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen waren 299 van de 366 patiënten jonger dan 18 jaar. De algemene aard, de frequentie en de ernst van de waargenomen bijwerkingen waren bij kinderen en adolescenten over het algemeen in overeenstemming met deze waargenomen bij volwassenen, met uitzondering van infecties die met een hogere frequentie en grotere ernst gemeld werden bij kinderen jonger dan 6 jaar. Een totaal van 49 van de 137 patiënten (36%) jonger dan 6 jaar had Graad 3/4 infecties, in vergelijking met 53 van de 272 patiënten (19%) in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en 27 van de 203 patiënten (13%) van 18 jaar of ouder. In een groep van 409 patiënten jonger dan 18 jaar die everolimus kregen, werden twee fatale gevallen gemeld die te wijten waren aan een infectie.

### Ouderen

In de oncologische veiligheidspooling was 37% van de patiënten behandeld met everolimus  $\geq 65$  jaar. Het aantal oncologische patiënten met een bijwerking die geleid heeft tot het stoppen met everolimus was groter bij patiënten  $\geq 65$  jaar (20% versus 13%). De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de behandeling waren pneumonitis (inclusief interstitiële longaandoeningen), vermoeidheid, dyspneu en stomatitis.

## 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](http://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 bij volwassenen.

Het is noodzakelijk om de bloedspiegels van everolimus te controleren bij het vermoeden van een overdosering. Algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden geïnitieerd in alle gevallen van een overdosis. Everolimus wordt niet als voldoende dialyseerbaar beschouwd (minder dan 10% werd verwijderd binnen 6 uur hemodialyse).

### Pediatrische patiënten

Een beperkt aantal pediatrische patiënten werd blootgesteld aan doses hoger dan 10 mg/m<sup>2</sup>/dag. Er werden geen verschijnselen van acute toxiciteit gemeld in deze gevallen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Everolimus is een selectieve remmer van mTOR ("mammalian target of rapamycin"). mTOR is een belangrijk 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 (4EBP-1) dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus kan het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte verlagen. Bij patiënten met TSC verhoogt behandeling met everolimus VEGF-A-gehalten en verlaagt de VEGF-D-gehalten. 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.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze sclerose complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Verlies van ofwel TSC1 ofwel TSC2 leidt tot verhoogde rheb-GTP niveaus, een GTP-ase van de RAS-familie, die een activering van mTOR C1 bewerkstelligt. mTORC1 activering leidt tot een "downstream" signaaltransductie cascade van kinase, met inbegrip van de activering van de S6 kinasen. Bij het TSC-syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam. Naast pathologische veranderingen in het hersenweefsel (zoals corticale tubers) die epilepsieaanvallen kunnen veroorzaken, is de mTOR-route ook betrokken bij de pathogenese van epilepsie in TSC. De mTOR reguleert de eiwitsynthese en meerdere 'downstream' celfuncties die van invloed kunnen zijn op het neuronale vermogen tot excitatie en de epileptogenese. Overactivering van mTOR resulteert in neuronale dysplasie, afwijkende axonogenese en vorming van dendrietten, verhoogde exciterende synapsstromen, afgenomen myelinisatie en verstoring van de corticale laminaire structuur, wat afwijkingen in de neuronale

ontwikkeling en functie veroorzaakt. Uit preklinische studies met modellen van mTOR-dysregulatie in de hersenen is gebleken dat een behandeling met een mTOR-remmer, zoals everolimus, de overleving kan verlengen, epilepsieaanvallen kan onderdrukken, de ontwikkeling van nieuwe epilepsieaanvallen en vroegtijdig overlijden kan voorkomen. Samengevat: everolimus is zeer actief in dit neuronale model van TSC met voordelen die blijkbaar kunnen worden toegeschreven aan de effecten op de mTORC1-remming. Het exacte werkingsmechanisme van de daling van epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC is echter niet volledig opgehelderd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Fase III-studie bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen

EXIST-3 (studie CRAD001M2304), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, driearmige fase III-studie met parallelle groepen naar Votubia versus placebo als aanvullende behandeling werd uitgevoerd bij TSC-patiënten met refractaire partiële epilepsieaanvallen. In de studie werden partiële epilepsieaanvallen gedefinieerd als alle door een elektro-encefalogram (EEG) bevestigde sensorische epilepsieaanvallen of motorische epilepsieaanvallen waarin geen gegeneraliseerd begin werd aangetoond bij een eerder EEG. De patiënten werden voorafgaand aan opname in de studie behandeld met een gelijktijdige en stabiele dosis van 1 tot 3 anti-epileptica. De studie bestond uit drie fasen: een baseline-observatiefase van 8 weken; een dubbelblinde, placebogecontroleerde kernbehandelingsfase van 18 weken (bestaande uit titratie- en onderhoudsperioden), een verlengingsfase van  $\geq 48$  weken waarbij alle patiënten Votubia kregen en een post-verlengingsfase van  $\leq 48$  weken waarbij alle patiënten Votubia kregen.

Bij deze studie werden twee verschillende primaire eindpunten onafhankelijk getest: 1) het responspercentage, gedefinieerd als een afname van de frequentie van partiële epilepsieaanvallen van ten minste 50% ten opzichte van baseline tijdens de onderhoudsperiode van de kernfase; en 2) het percentage afname van de frequentie van partiële epilepsieaanvallen ten opzichte van baseline tijdens de onderhoudsperiode van de kernfase.

De secundaire eindpunten waren het uitblijven van epilepsieaanvallen, het deel van de patiënten met een afname van de aanvalsfrequentie van  $\geq 25\%$  ten opzichte van baseline, verdeling van de afname van de aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline ( $\leq -25\%$ ,  $> -25\%$  tot  $< 25\%$ ;  $\geq 25\%$  tot  $< 50\%$ ;  $\geq 50\%$  tot  $< 75\%$ ;  $\geq 75\%$  tot  $< 100\%$ ; 100%), langetermijnevaluatie van de aanvalsfrequentie en de totale kwaliteit van leven.

Er werden in totaal 366 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1,09:1 naar Votubia (n=117) laag dalbereik (LT) (3 tot 7 ng/ml), Votubia (n=130) hoog dalbereik (HT) (9 tot 15 ng/ml) of placebo (n=119). De mediane leeftijd voor de totale populatie was 10,1 jaar (bereik: 2,2-56,3; 28,4%  $< 6$  jaar, 30,9% 6 tot  $< 12$  jaar, 22,4% 12 tot  $< 18$  jaar en 18,3%  $> 18$  jaar). De mediane duur van de behandeling voor alle drie armen was 18 weken in de kernfase en 90 weken (21 maanden) als het gaat om zowel de kernfase als de verlengingsfase.

Bij baseline had 19,4% van de patiënten last van focale epilepsieaanvallen met behoud van bewustzijn (sensorisch eerder bevestigd via EEG of motorisch), 45,1% had focale epilepsieaanvallen met verminderd bewustzijn (voornamelijk niet-motorisch), 69,1% had focale motorische epilepsieaanvallen (d.w.z. focale motorische epilepsieaanvallen met verminderd bewustzijn en/of secundaire gegeneraliseerde epilepsieaanvallen) en 1,6% had gegeneraliseerde epilepsieaanvallen (eerder bevestigd middels EEG). De mediane baseline-aanvalsfrequenties over alle behandelingsarmen waren 35, 38 en 42 epilepsieaanvallen per 28 dagen voor respectievelijk de Votubia LT-, Votubia HT- en placebogroep. De meerderheid van de patiënten (67%) faalde op 5 of meer anti-epileptica voorafgaand aan de studie en 41,0% en 47,8% van de patiënten gebruikten respectievelijk 2 en  $\geq 3$  anti-epileptica tijdens de studie. Uit de baselinegegevens blijkt een lichte tot matige mentale retardatie bij patiënten in de leeftijd van 6-18 jaar (scores van 60-70 op de *Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization Domain*-scores).

De werkzaamheidsresultaten van het primaire eindpunt worden samengevat in Tabel 5.

**Tabel 5**      **EXIST-3 – Responspercentage aanvalsfrequentie (primaire eindpunt)**

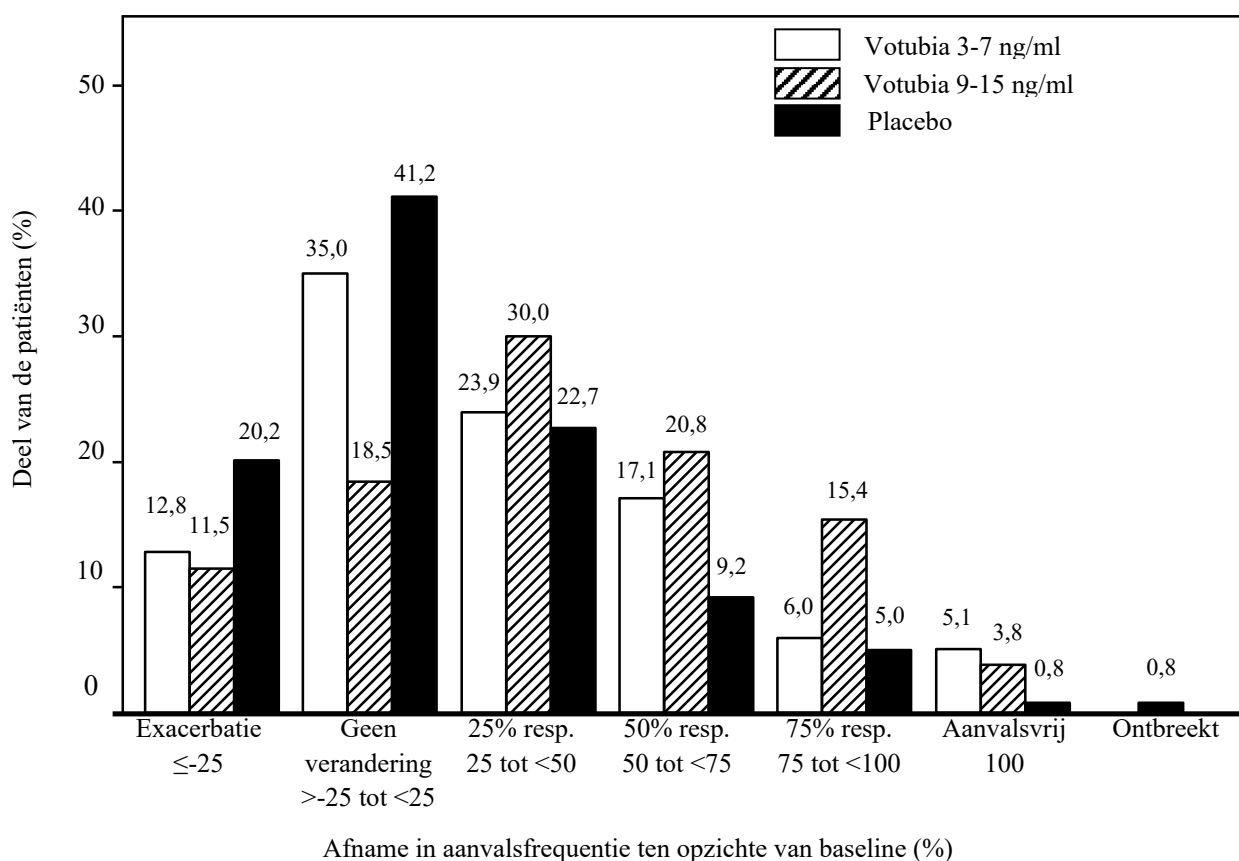
Statistisch	Votubia		Placebo N=119
	LT-doel van 3-7 ng/ml N=117	HT-doel van 9-15 ng/ml N=130	
<b>Responders – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Responspercentage 95% BI <sup>a</sup>	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
<b>Odds ratio (versus placebo) <sup>b</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
95% BI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-waarde (versus placebo) <sup>c</sup>	0,008	< 0,001	
Statistisch significant volgens Bonferroni-Holm procedure <sup>d</sup>	Ja	Ja	
Niet-responders – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)
<sup>a</sup> Exacte 95% BI verkregen met Clopper-Pearson methode			
<sup>b</sup> Odds ratio en de bijbehorende 95% BI verkregen met logistische regressie, gestratificeerd op leeftijdsubgroep. Odds ratio > 1 is ten gunste van de everolimus-arm.			
<sup>c</sup> p-waarden berekend op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd op leeftijd-subgroep			
<sup>d</sup> Groepsgewijs foutpercentage (FWER) van 2,5% eenzijdig			

Er werden consistente resultaten gevonden bij de ondersteunende analyse van het mediane percentage afname van de aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline (ander primair eindpunt): 29,3% (95% BI: 18,8; 41,9) in de Votubia LT-arm, 39,6% (95% BI: 35,0; 48,7) in de Votubia HT-arm en 14,9% (95% BI: 0,1; 21,7) in de placebo-arm. De p-waarden van de superioriteit versus placebo bedroegen 0,003 (LT) en <0,001 (HT).

Het percentage aanvalsvrij (het aandeel van patiënten dat aanvalsvrij werd gedurende de onderhoudsperiode van de kernfase) was 5,1% (95% BI: 1,9; 10,8) en 3,8% (95% BI: 1,3; 8,7) in respectievelijk de Votubia LT- en HT-arm versus 0,8% (95% BI: 0,0; 4,6) van de patiënten in de placebo-arm.

Er werden hogere percentages responders gezien voor alle responscategorieën in de Votubia LT- en HT armen vergeleken met placebo (afbeelding 1). Daarnaast hadden bijna tweemaal zo veel patiënten in de placebo-arm last van een exacerbatie van epilepsieaanvallen vergeleken met de Votubia LT- en HT-armen.

**Afbeelding 1**      **EXIST-3 – Verdeling van de afname van aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline**



Er werd een homogeen en consistent everolimus-effect waargenomen over alle subgroepen die werden geëvalueerd voor de primaire werkzaamheidseindpunten op basis van: leeftijdscategorieën (tabel 6), geslacht, ras en etniciteit, aanvalstypes, aanvalsfrequentie bij baseline, aantal en naam gelijktijdig gebruikte anti-epileptica en TSC-kenmerken (angiomyolipoom, SEGA, corticale-tuberstatus). Het effect van everolimus op infantiele/epileptische spasmen of op epilepsieaanvallen geassocieerd met het Lennox-Gastaut-syndroom is niet onderzocht en is niet vastgesteld voor generaliseerde epilepsieaanvallen en proefpersonen zonder corticale tubers.

**Tabel 6**      **EXIST-3 – Responspercentage aanvalsfrequentie per leeftijdscategorie**

Leeftijdscategorie	Votubia		Placebo N=119
	LT-doel van 3-7 ng/ml N=117	HT-doel van 9-15 ng/ml N=130	
<b>&lt;6 jaar</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Responspercentage (95% BI) <sup>a</sup>	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
<b>6 tot &lt;12 jaar</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Responspercentage (95% BI) <sup>a</sup>	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
<b>12 tot &lt;18 jaar</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Responspercentage (95% BI) <sup>a</sup>	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
<b>≥18 jaar</b> <sup>b</sup>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Responspercentage (95% BI) <sup>a</sup>	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

<sup>a</sup> Exact 95% BI verkregen met Clopper-Pearson methode  
<sup>b</sup> Geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij oudere patiënten

Op het einde van de kernfase werd de totale levenskwaliteit ('*quality of life*') bij patiënten in de leeftijd van 2 tot <11 jaar (gemeten als de gemiddelde wijziging ten opzichte van baseline voor totale Quality Of Life score [totale score] in de '*Childhood Epilepsy Questionnaire* [QOLCE]') zowel in elke

Votubia-behandelingsarm als in de placebo-arm behouden.

Een vermindering van de frequentie van aanvallen werd in stand gehouden gedurende een evaluatieperiode van ongeveer 2 jaar. Op basis van een sensitiviteitsanalyse rekening houdend met patiënten die vroegtijdig gestopt zijn met everolimus als niet-responders, werd respectievelijk een respons rate van 38,4% (95% BI: 33,4; 43,7) en 44,4% (95% BI: 38,2; 50,7) waargenomen na 1 en 2 jaar blootstelling aan everolimus.

#### Fase III-studie bij SEGA-patiënten

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde fase III-studie met Votubia werd uitgevoerd bij patiënten met SEGA, ongeacht de leeftijd. De patiënten werden in een 2:1-verhouding gerandomiseerd naar Votubia of een overeenstemmende placebo. Aanwezigheid van minstens één SEGA-laesie met een langste diameter van  $\geq 1,0$  cm bij meting met MRI (op basis van lokale radiologische beoordeling) was vereist voor inclusie. Bovendien waren serieel radiologisch bewijs van groei van SEGA, aanwezigheid van een nieuwe SEGA-laesie met een langste diameter van  $\geq 1,0$  cm of optreden of verergering van hydrocefalie vereist voor inclusie in de studie.

Het primaire eindpunt van werkzaamheid was de mate van respons van SEGA bij evaluatie door een onafhankelijke, centrale radioloog. De analyse werd gestratificeerd volgens het gebruik van enzyminducerende anti-epileptica bij randomisatie (ja/nee).

Belangrijke secundaire eindpunten in hiërarchische volgorde waren de absolute verandering van de totale frequentie van epilepsieaanvallen op een 24-uurs EEG vanaf het begin van de studie tot week 24, de tijd tot progressie van SEGA en de mate van respons van de huidlaesies.

In totaal werden 117 patiënten gerandomiseerd, 78 naar Votubia en 39 naar placebo. De twee behandelingsgroepen waren evenwichtig qua demografische en initiële ziektekenmerken en geschiedenis van voorgaande anti-SEGA behandelingen. In de totale populatie was 57,3% mannelijk en 93,2% van het Kaukasische ras. De mediane leeftijd voor de totale populatie was 9,5 jaar (leeftijdsspreiding voor de Votubia-arm: 1,0 tot 23,9; leeftijdsspreiding voor de placebo-arm: 0,8 tot 26,6), 69,2% van de patiënten was 3 tot <18 jaar oud en 17,1% was < 3 jaar bij inclusie.

Van de deelnemende patiënten had 79,5% bilaterale SEGA's, 42,7% had  $\geq 2$  SEGA-doellaesies, 25,6% had een lagere groei, 9,4% had bewijs van diepe parenchymale invasie, 6,8% had radiologisch bewijs van hydrocefalus en 6,8% had eerder een SEGA-gerelateerde operatie ondergaan. 94,0% had huidlaesies bij de start van de studie en 37,6% had renale angiomyolipoomlaesies (minstens één angiomyolipoom met een langste diameter van  $\geq 1$  cm).

De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 9,6 maanden (spreiding 5,5 tot 18,1) bij de patiënten die Votubia kregen en 8,3 maanden (spreiding 3,2 tot 18,3) bij de patiënten die placebo kregen.

De resultaten toonden aan dat Votubia superieur was ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt van beste totale SEGA-respons ( $p < 0,0001$ ). Het responspercentage was 34,6% (95% BI: 24,2 - 46,2) in de Votubiagroep vergeleken met 0% (95% BI: 0,0 - 9,0) in de placebogroep (Tabel 7). Bovendien hadden alle 8 patiënten in de Votubiagroep die bij de start van de studie radiologisch bewijs van hydrocefalus vertoonden een afname in het ventrikelvolume.

Patiënten die aanvankelijk werden behandeld met placebo kregen de mogelijkheid om over te schakelen op everolimus wanneer progressie van SEGA optrad en zodra duidelijk werd dat behandeling met everolimus superieur was aan behandeling met placebo. Alle patiënten die ten minste één dosis everolimus hadden ontvangen, werden gevolgd tot stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel of tot voltooiing van de studie. In de uiteindelijke analyse was de mediane duur van de blootstelling onder al deze patiënten 204,9 weken (bereik: 8,1 tot 253,7). Het beste totale SEGA-responspercentage was in de uiteindelijke analyse gestegen tot 57,7% (95% BI: 47,9; 67,0).

Gedurende het gehele verloop van de studie was bij geen enkele patiënt een chirurgische ingreep vanwege SEGA noodzakelijk.

**Tabel 7**    **EXIST-1 - SEGA-respons**

	Primaire analyse <sup>3</sup>			Uiteindelijke analyse <sup>4</sup>
	Votubia	Placebo	p-waarde	Votubia n=111
	n=78	n=39		
SEGA-responspercentage <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% BI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
<b>Beste totale SEGA-respons (%)</b>				
Respons	34,6	0		57,7
Stabiele ziekte	62,8	92,3		39,6
Progressie	0	7,7		0
Niet te evalueren	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> Volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling.

<sup>2</sup> Een SEGA-respons werd bevestigd met een herhaalde scan. Een respons werd gedefinieerd als een daling  $\geq 50\%$  van de som van SEGA-volume ten opzichte van de beginwaarde, plus geen eenduidige verergering van non-target SEGA-laesies, plus afwezigheid van nieuwe SEGA met een langste diameter van  $\geq 1$  cm, plus geen nieuwe of verergering van hydrocefalus.

<sup>3</sup> Primaire analyse voor dubbelblinde fase

<sup>4</sup> In de uiteindelijke analyse werden patiënten opgenomen die overschakelden vanuit de placebogroep; de mediane duur van blootstelling aan everolimus bedroeg 204,9 weken

In alle geëvalueerde subgroepen werden consistente therapeutische effecten waargenomen (d.w.z. gebruik van enzyminducerende anti-epileptica versus niet-gebruik van enzyminducerende anti-epileptica, geslacht en leeftijd) in de primaire analyse.

Tijdens de dubbelblinde fase was een afname van SEGA-volume duidelijk binnen 12 weken behandeling met Votubia: 29,7% (22/74) van de patiënten vertoonde een afname van het volume met  $\geq 50\%$  en 73,0% (54/74) vertoonde een afname van het volume met  $\geq 30\%$ . Een aanhoudende afname was duidelijk na 24 weken, 41,9% (31/74) van de patiënten vertoonde een afname van het SEGA-volume met  $\geq 50\%$  en 78,4% (58/74) van de patiënten vertoonde een afname van  $\geq 30\%$ .

In de studiepopulatie die werd behandeld met everolimus (n=111), inclusief patiënten die overschakelden vanuit de placebogroep, bleef de tumorrespons die al na 12 weken behandeling met everolimus optrad, op latere tijdstippen aanhouden. Het deel van de patiënten dat ten minste 50% afname in SEGA-volume vertoonde, bedroeg in week 96 en 192 na het starten van de behandeling met everolimus respectievelijk 45,9% (45/98) en 62,1% (41/66). Evenzo bedroeg het deel van de patiënten dat ten minste 30% afname in SEGA-volume vertoonde in week 96 en 192 na het starten van de behandeling met everolimus respectievelijk 71,4% (70/98) en 77,3% (51/66).

Een analyse van het eerste belangrijke secundaire eindpunt, een verandering van de epilepsiefrequentie, was niet overtuigend; hoewel positieve resultaten werden waargenomen wat de twee andere secundaire eindpunten betreft (tijd tot progressie van SEGA en responspercentage van de huidlaesies), was het verschil formeel niet statistisch significant.

De mediane tijd tot progressie van SEGA volgens de centrale radiologische beoordeling werd in beide behandelingsgroepen niet bereikt. Progressies werden alleen waargenomen in de placebogroep (15,4%;  $p=0,0002$ ). Geschatte progressievrije percentages na 6 maanden waren 100% in de Votubiagroep en 85,7% in de placebogroep. De langetermijn-follow-up van patiënten die waren gerandomiseerd naar everolimus en patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo en daarna overschakelden op everolimus, vertoonde duurzame responses.

Op het moment van de primaire analyse gaf Votubia een klinisch betekenisvolle verbetering in de respons van huidlaesies ( $p=0,0004$ ): het responspercentage was 41,7% (95% BI: 30,2 - 53,9) in de Votubiagroep en 10,5% (95% BI: 2,9 - 24,8) in de placebogroep. In de uiteindelijke analyse was het responspercentage voor huidlaesies gestegen tot 58,1% (95% BI: 48,1; 67,7).

#### Fase II-studie bij patiënten met SEGA

Een prospectieve, open-label, fase II-studie (studie CRAD001C2485) met één behandelingsarm werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van Votubia na te gaan bij patiënten met SEGA. Radiologisch bewijs van opeenvolgende SEGA-groei was een inclusiecriteria voor deelname aan de studie.

De verandering van het SEGA-volume gedurende de primaire behandeling van 6 maanden, volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling, was het primaire eindpunt voor werkzaamheid. Na de primaire behandelingsfase konden patiënten worden opgenomen in een extensiefase waarbij het SEGA-volume elke 6 maanden werd beoordeeld.

In totaal kregen 28 patiënten een behandeling met Votubia; de mediane leeftijd was 11 jaar (spreiding 3 tot 34), 61% mannelijk, 86% Indo-Europees. Dertien patiënten (46%) hadden een secundaire, kleinere SEGA, waarvan 12 in de contralaterale ventrikel.

Het primaire SEGA-volume was gereduceerd na 6 maanden in vergelijking met baseline ( $p<0,001$  [zie Tabel 8]). Geen van de patiënten ontwikkelde nieuwe SEGA-laesies, verslechterende hydrocefalie of verhoogde intracraniale druk en bij geen enkele patiënt was chirurgische resectie of een andere therapie vereist voor SEGA.

**Tabel 8 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd**

SEGA volume (cm <sup>3</sup> )	Onafhankelijke centrale beoordeling						
	Baseline n=28	Maand 6 n=27	Maand 12 n=26	Maand 24 n=24	Maand 36 n=23	Maand 48 n=24	Maand 60 n=23
<b>Primair tumorvolume</b>							
Gemiddelde (standaard- af wijking)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Mediaan	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spreiding	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
<b>Reductie t.o.v. baseline</b>							
Gemiddelde (standaard- af wijking)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediaan		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spreiding		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
<b>Percentage reductie t.o.v. baseline, n (%)</b>							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Geen wijziging		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Toename		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)



De betrouwbaarheid en consistentie van de primaire analyse werd ondersteund door de:

- verandering van het primaire SEGA-volume volgens de beoordeling door de lokale onderzoeker ( $p < 0,001$ ), met 75,0% en 39,3% van de patiënten die een vermindering toonden van respectievelijk  $\geq 30\%$  en  $\geq 50\%$
- verandering van het totale SEGA-volume volgens de onafhankelijke centrale beoordeling ( $p < 0,001$ ) of de beoordeling door de lokale onderzoeker ( $p < 0,001$ ).

Eén patiënt voldeed aan het vooraf bepaalde criterium voor het slagen van de behandeling ( $>75\%$  vermindering van het SEGA-volume). De studietherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief was duidelijk bij de volgende evaluatie na 4,5 maanden, waarna de behandeling opnieuw werd gestart.

Langetermijnfollow-up tot een mediane duur van 67,8 maanden (spreiding: 4,7 tot 83,2) toonde een aanhoudende werkzaamheid.

### Overige studies

Stomatitis is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Votubia (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. De 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 (everolimus, 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 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 Votubia in alle subgroepen van pediatrische patiënten met angiomylipoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De vergunninghouder heeft het pediatrich implementatieplan voor Votubia voor refractaire epilepsieaanvallen afgerond. Deze samenvatting van de productkenmerken werd aangepast met de resultaten van de studies met Votubia in de pediatrische populatie (zie rubriek 5.2).

## **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.

### Voedseleffecten

Bij gezonde personen verminderden vetrijke maaltijden de systemische blootstelling aan Votubia 10 mg tabletten (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de piekbloedconcentratie  $C_{\max}$  met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de  $C_{\max}$  met 42%.

Bij gezonde personen die een enkelvoudige dosis van 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergeerbare tabletten in suspensie namen, verminderden vetrijke maaltijden de AUC met 11,7% en de piekbloedconcentratie  $C_{\max}$  met 59,8%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 29,5% en de  $C_{\max}$  met 50,2%.

Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase 24 uur na de dosis van één van beide doseervormen.

#### Relatieve biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie

In een relatieve biologische beschikbaarheidsstudie was de  $AUC_{0-\text{inf}}$  van 5 x 1 mg everolimus tabletten toegediend als een suspensie in water equivalent aan 5 x 1 mg everolimus tabletten toegediend als intacte tabletten en  $C_{\text{max}}$  van 5 x 1 mg everolimus tabletten in suspensie was 72% van 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten.

In een bio-equivalentiestudie was de  $AUC_{0-\text{inf}}$  van de 5 mg dispergeerbare tablet toegediend als een suspensie in water equivalent aan 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten en  $C_{\text{max}}$  van de 5 mg dispergeerbare tablet in suspensie was 64% van 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten.

#### 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 volbloed is alleen te vinden in het plasma van patiënten met kanker die Votubia 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.

Niet-klinische studies bij ratten wijzen erop dat:

- er een snelle opname is van everolimus in de hersenen gevolgd door een trage uitvloeijing
- de radioactieve metabolieten van [3H]everolimus de bloed-hersenbarrière niet significant passeren
- er een dosisafhankelijke hersenpenetratie is van everolimus, wat overeenstemt met de hypothese van verzadiging van een effluxpomp aanwezig in de capillaire endotheelcellen in de hersenen
- de gelijktijdige toediening van de PgP-remmer cyclosporine de blootstelling aan everolimus in de hersencortex verhoogt, wat overeenstemt met de remming van PgP ter hoogte van de bloed-hersenbarrière.

Er zijn geen klinische gegevens over de distributie van everolimus in de menselijke hersenen.

Niet-klinische studies bij ratten toonden de distributie in de hersenen aan na zowel intraveneuze als orale toediening.

#### 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 hydrolyseproducten met geopende ring, en een fosfatidylcholine-conjugaat van everolimus. Deze metabolieten waren ook geïdentificeerd in diersoorten die gebruikt waren in toxiciteitsonderzoeken, en hadden ongeveer 100 keer minder activiteit dan everolimus. Daarom wordt verondersteld dat everolimus de grootste bijdrage levert aan de algehele farmacologische activiteit.

#### Eliminatie

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

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

## 'Steady-state' farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de 'steady-state'  $AUC_{0-\tau}$  dosisproportioneel over het bereik van een 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 patiëntgroepen

### Leverfunctiestoornissen

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van Votubia werden onderzocht in twee orale dosisstudies van Votubia tabletten bij 8 en 34 volwassen 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 populatiefarmacokinetische 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.

### Pediatrische patiënten

Bij patiënten met SEGA was de everolimus  $C_{min}$  ongeveer dosisproportioneel binnen het dosisbereik van 1,35 mg/m<sup>2</sup> tot 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

Bij patiënten met SEGA waren de geometrisch gemiddelde  $C_{min}$ -waarden, genormaliseerd naar een mg/m<sup>2</sup> dosis, respectievelijk 54% en 40% lager bij patiënten in de leeftijd <10 jaar en 10-18 jaar dan die werden waargenomen bij volwassenen (leeftijd >18 jaar), wat erop wijst dat de everolimusklaring hoger was bij jongere patiënten. Beperkte gegevens bij patiënten <3 jaar oud (n=13) wijzen erop dat BSA-genormaliseerde klaring ongeveer tweemaal hoger is bij patiënten met een klein lichaamsoppervlak (BSA van 0,556 m<sup>2</sup>) dan bij volwassenen. Daarom wordt er aangenomen dat steady-state eerder bereikt kan worden bij patiënten <3 jaar oud (zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen).

De farmacokinetiek van everolimus bij patiënten jonger dan 1 jaar is niet onderzocht. Er zijn echter gegevens bekend dat de CYP3A4-activiteit verlaagd is bij de geboorte en toeneemt gedurende het eerste levensjaar, wat invloed zou kunnen hebben op de klaring in deze patiëntenpopulatie.

Een populatiefarmacokinetische analyse van 111 patiënten met SEGA met een leeftijd variërend van 1,0 tot 27,4 jaar (inclusief 18 patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met een BSA van 0,42 m<sup>2</sup> tot 0,74 m<sup>2</sup>) toonde aan dat de BSA-genormaliseerde klaring in het algemeen hoger is bij jongere patiënten. Modelsimulaties van populatiefarmacokinetiek toonden aan dat een aanvangsdosis van 7 mg/m<sup>2</sup> nodig zou zijn om een  $C_{min}$  te behalen binnen het 5 tot 15 ng/ml gebied bij patiënten jonger

dan 3 jaar. Een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m<sup>2</sup> wordt daarom aanbevolen voor patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met SEGA (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen die Votubia dispergeerbare tabletten krijgen, werd bij jongere patiënten een trend gezien naar een lagere C<sub>min</sub> genormaliseerd naar dosis (als mg/m<sup>2</sup>). De mediane C<sub>min</sub> genormaliseerd naar mg/m<sup>2</sup> dosis was lager voor de jongere leeftijdsgroepen, hetgeen erop duidt dat de everolimusklaring (genormaliseerd naar lichaamsoppervlak) hoger was bij jongere patiënten.

Bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen werden concentraties van Votubia onderzocht bij 9 patiënten in de leeftijd tussen 1 en 2 jaar. Doses van 6 mg/m<sup>2</sup> (absoluut dosesbereik 1-5 mg) werden toegediend en resulteerden in minimale concentraties tussen 2 en 10 ng/ml (mediaan 5 ng/ml; totaal van >50 metingen). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met TSC-aanvallen jonger dan 1 jaar.

#### 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 Indo-Europese patiënten met kanker met een vergelijkbare leverfunctie. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen bleek uit een conditionele logistische regressieanalyse op basis van de kernfase van studie CRAD001M2304 om de waarschijnlijkheid van aanvalsrespons versus genormaliseerde tijd (TN)-C<sub>min</sub>, te schatten, gestratificeerd op leeftijdsubgroep, dat een 2-voudige toename in TN-C<sub>min</sub> geassocieerd was met een 2,172-voudige toename (95% BI: 1,339; 3,524) van de kans op een aanvalsrespons over het waargenomen TN- C<sub>min</sub>-bereik van 0,97 ng/ml tot 16,40 ng/ml. De baseline-aanvalsfrequentie was een significante factor in de aanvalsrespons (met een odds ratio van 0,978 [95% BI: 0,959; 0,998]). Deze resultaten waren consistent met de resultaten van een lineair regressiemodel dat de log van de absolute aanvalsfrequentie tijdens de onderhoudsperiode van de kernfase voorspelt, dat er voor een 2-voudige toename in TN-C<sub>min</sub> sprake was van een statistisch significante afname met 28% (95% BI: 12%, 42%) van de absolute aanvalsfrequentie. Baseline-aanvalsfrequentie en TN-C<sub>min</sub> waren beide significante factoren ( $\alpha=0,05$ ) voor het voorspellen van de absolute aanvalsfrequentie in het lineaire regressiemodel.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van everolimus werd onderzocht bij muizen, ratten, minivarkens, apen en konijnen. De belangrijkste doelorganen waren mannelijke en vrouwelijke reproductiesystemen (testiculaire tubulaire degeneratie, verminderd spermagehalte epididymis, en uterus-atrofie) bij diverse diersoorten; longen (toegenomen alveolaire macrofagen) bij ratten en muizen; pancreas (degranulatie en vacuolisatie van exocriene cellen, bij respectievelijk apen en minivarkens, en degeneratie van eilandjescellen bij apen), en ogen (anterieure segment lensopaciteiten) alleen bij ratten. Bij ratten en muizen werden geringe renale veranderingen waargenomen (zoals exacerbatie van het leeftijdgerelateerde lipofuscine in tubulair epitheel en toename in hydronefrose, respectievelijk exacerbatie van onderliggende laesies). Er waren geen aanwijzingen voor nefrotoxiciteit 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 de therapeutische range of daarboven, met uitzondering van de

bevindingen bij ratten, welke optraden bij therapeutische blootstelling als gevolg van een hoge distributie naar weefsel.

In een fertiliteitsonderzoek bij mannelijke ratten werd de testiculaire morfologie beïnvloed bij 0,5 mg/kg en hoger. De beweeglijkheid van sperma, de hoeveelheid sperma en de testosteron plasmaconcentraties waren afgenomen bij 5 mg/kg. Deze waarde ligt binnen de therapeutische range en veroorzaakte een mogelijk reversibele afname van de mannelijke vruchtbaarheid.

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

Everolimus passeerde de placenta en toonde foetotoxiciteit. Bij ratten veroorzaakte everolimus embryo- en foetotoxiciteit bij systemische blootstelling onder therapeutische plasmaspiegels. Dit manifesteerde zich in mortaliteit en afgenomen gewicht van de foetus. De incidentie van skeletvariaties en malformaties (bijv. gespleten borstbeen) was toegenomen bij doses van 0,3 en 0,9 mg/kg. Bij konijnen bleek duidelijke embryotoxiciteit door toegenomen incidentie van late resorptie.

In toxiciteitstudies bij juveniele ratten, omvatte de systemische toxiciteit onder andere verminderde voedselconsumptie en gewichtstoename, evenals vertraagde (mijlpaalgerelateerde) groei en ontwikkeling, met volledig of gedeeltelijk herstel hiervan na het staken van de toediening. Met de mogelijke uitzondering van de rat-specifieke lens-bevindingen (waarbij jonge dieren meer vatbaar lijken), lijkt er in vergelijking met volwassen dieren geen significant verschil te zijn in de gevoeligheid van juveniele dieren voor de bijwerkingen van everolimus. Toxiciteitstudies met juveniele apen toonden geen enkele relevante toxiciteit aan.

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 4,3 en 0,2 keer de geschatte klinische blootstelling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Butylhydroxytolueen (E321)  
Magnesiumstearaat  
Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Crospovidon type A  
Mannitol  
Microkristallijn cellulose  
Watervrij colloïdaal silicium

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

2 jaar.

#### Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

3 jaar.

#### Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

3 jaar.

#### Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

3 jaar.

Er werd aangetoond dat de suspensie, klaar voor gebruik, gedurende 30 minuten stabiel is bij gebruik van een orale spuit en 60 minuten bij gebruik van een klein glas. De suspensie moet onmiddellijk na de bereiding worden toegediend. Indien de suspensie niet binnen 30 minuten na bereiding is toegediend bij gebruik van een orale spuit en binnen 60 minuten bij gebruik van een klein glas, moet de suspensie worden weggegooid en moet een nieuwe suspensie bereid worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC, geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met 10 x 1 dispergeerbare tabletten.

#### Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 dispergeerbare tabletten.

#### Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten.

#### Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten.

#### Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Instructies voor gebruik en bereiding

##### Gebruik van een doseerspuit voor orale toediening

De voorgeschreven dosis Votubia dispergeerbare tabletten moet in een 10 ml doseerspuit voor orale toediening met een schaalverdeling van 1 ml worden gebracht. Een totaal van 10 mg Votubia dispergeerbare tabletten per spuit, waarbij maximaal 5 dispergeerbare tabletten gebruikt worden, mag niet overschreden worden. Als een hogere dosis of een groter aantal tabletten vereist is, moet een tweede spuit worden klaargemaakt. De dispergeerbare tabletten mogen niet gebroken of verpulverd worden. Ongeveer 5 ml water en 4 ml lucht moeten in de spuit getrokken worden. De gevulde spuit moet

gedurende 3 minuten in een bakje geplaatst worden (met de spuitmond naar boven) tot de Votubia dispergeerbare tabletten in suspensie zijn. Vlak voor de toediening moet de spuit voorzichtig 5 keer worden omgekeerd. Na toediening van de bereide suspensie moet ongeveer 5 ml water en 4 ml lucht in dezelfde spuit getrokken worden en moet de inhoud rondgedraaid worden om de resterende deeltjes in suspensie te brengen. De volledige inhoud van de spuit moet worden toegediend.

#### Gebruik van een klein glas

De voorgeschreven dosis Votubia dispergeerbare tabletten moet in een klein glas (maximum inhoud 100 ml) gelegd worden met ongeveer 25 ml water. Een totaal van 10 mg Votubia dispergeerbare tabletten per glas, waarbij maximaal 5 dispergeerbare tabletten gebruikt worden, mag niet overschreden worden. Als een hogere dosis of een groter aantal tabletten vereist is, moet een tweede glas klaargemaakt worden. De dispergeerbare tabletten mogen niet gebroken of verpulverd worden. Er moeten 3 minuten verstrijken om de suspensie te vormen. De inhoud moet zachtjes met een lepel geroerd worden en dan onmiddellijk worden toegediend. Na toediening van de bereide suspensie moet 25 ml water worden toegevoegd en met dezelfde lepel geroerd worden om alle resterende deeltjes weer in suspensie te brengen. De volledige inhoud van het glas moet worden toegediend.

Volledige en geïllustreerde gebruiksinstructies zijn te vinden aan het eind van de bijsluiters "Gebruiksaanwijzing".

#### Belangrijke informatie voor zorgverleners

De mate van absorptie van everolimus bij topicale blootstelling is niet bekend. Daarom wordt zorgverleners aanbevolen om contact met de suspensie te vermijden. De handen moeten zorgvuldig gewassen worden voor en na bereiding van de suspensie.

#### Verwijdering

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**

### Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/016

### Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/009-011

### Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/014-015

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 september 2011

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

**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>.