

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 2,5 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

### Hulpstoffen

Elke tablet bevat 74 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscelastrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerosis Complex (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 “drug monitoring” (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 aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA wordt weergegeven in Tabel 1.

**Tabel 1 Aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA**

Lichaamsoppervlak (BSA)	Dagelijkse dosering bij aanvang
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 tot $2,1 \text{ m}^2$	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

De volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen ongeveer 2 weken na het starten van de behandeling te worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. Bij concentraties lager dan 5 ng/ml mag de dagelijkse dosis, afhankelijk van de verdraagbaarheid, iedere 2 weken met 2,5 mg verhoogd worden. De dosis van Votubia moet verminderd worden bij dalconcentraties >15 ng/ml.

Het SEGA volume moet 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.

De behandeling van ernstige of onverdraagbare bijwerkingen kan een tijdelijke dosisvermindering en/of een onderbreking van de behandeling vereisen (zie rubriek 4.4). Indien een dosisvermindering vereist is voor patiënten die 2,5 mg per dag krijgen, moet een dosering om de dag overwogen worden.

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

#### Therapeutische “drug monitoring”

Therapeutische drug monitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is noodzakelijk voor patiënten die behandeld worden voor SEGA. Dalconcentraties moeten ongeveer 2 weken na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosiswijziging, en na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-inductoren- of remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Speciale patiëntgroepen

##### Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij kinderen in de leeftijd van 0 tot minder dan 3 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De mogelijkheid van groei-/ontwikkelingsvertraging bij langetermijnbehandeling is niet bekend (zie rubriek 5.3).

De dosisaanbevelingen voor pediatrie patiënten van 3 jaar en ouder met SEGA komen overeen met die voor de volwassen SEGA-populatie.

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij pediatrie patiënten met kanker is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### Ouderen (≥65 jaar)

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

##### Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

##### Leverfunctiestoornissen

Bij leverfunctiestoornissen dient de dosis met ongeveer 50% verminderd worden, om een dalconcentratie-streefwaarde van 5 tot 15 ng/ml te behouden.

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C):

Everolimus is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze patiëntenpopulatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Wijze van toediening

Votubia moet eenmaal daags oraal worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Votubia tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. De tabletten mogen niet worden fijngekauwd of fijn gemalen. Voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken, kan (kunnen) de Votubia-tablet (of tabletten) volledig gedispergeerd worden in een glas met ongeveer 30 ml water door zacht te roeren onmiddellijk voor het opdrinken. Na het doorslikken van de dispersie, moet elk residu opnieuw gedispergeerd worden in hetzelfde volume water en doorgeslikt worden (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder 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. 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 corticosteroiden 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 corticosteroiden 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.

#### 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 of candidiasis, en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B-virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken voor oncologische aandoeningen. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal.

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie 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.

#### Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties 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).

#### Orale ulceraties

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

#### Gevallen van nierfalen

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

#### Laboratoriumtesten en controles

##### Nierfunctie

Serumcreatinestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld in klinisch onderzoek (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 en lipiden

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

##### Hematologische parameters

Verlaagd hemoglobine en verlaagde aantallen lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn gemeld in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om het complete bloedbeeld vóór de start van de behandeling met 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, kunnen dosisaanpassingen van Votubia nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met **sterke** CYP3A4-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.

#### Leverfunctiestoornissen

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

### Vaccinaties

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

### Lactose

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

### 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.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 2.

### CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

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

### CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

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

**Tabel 2 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus**

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometrisch gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<b><i>Sterke CYP3A4-/PgP-remmers</i></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)	<p>Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden.</p> <p>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).</p> <p>Dalconcentraties van everolimus moeten ongeveer 2 weken na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, moet de dosis van Votubia teruggebracht worden naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de matige CYP3A4- of PgP-remmer en de everolimus dalconcentratie moet ongeveer 2 weken later opnieuw bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)</p>
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-voudig (bereik 1,3-3,8)	
<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>Fluconazol</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Diltiazem</b>		
<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 CYP3A4-/PgP-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>Corticosteroiden (bijv. dexamethason, prednison en prednisolon)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	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. Als de concentraties lager zijn dan 5 ng/ml, mag de dagelijkse dosis elke 2 weken verhoogd worden met 2,5 mg, waarbij het dalniveau gecontroleerd en de verdraagbaarheid geëvalueerd moet worden vóór het verhogen van de dosis. Als de krachtige remmer gestopt wordt, moet de dosis Votubia teruggebracht worden naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de krachtig CYP3A4-inductor en moeten de dalconcentraties van everolimus ongeveer 2 weken later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
<b>Antiepileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	

#### 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; everolimus kan derhalve de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig toegediende stoffen die CYP3A4-en/of PgP-substraten zijn.

#### Vaccinaties

De immunrespons 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.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie zonder oestrogenen, anticonceptieva 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.

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 tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Mannelijke patiënten moeten niet belet worden om kinderen te verwekken.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metaboliëten echter gemakkelijk over in de melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen die everolimus gebruiken, dienen daarom geen borstvoeding te geven.

#### 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).

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Votubia is gebaseerd op een fase II-studie voor de behandeling van SEGA (n=28) en een gerandomiseerde fase III-studie voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (everolimus, n=274; placebo, n=137) en in verdere studies bij kankerpatiënten. In de fase II-sleutelstudie werden 16 van de 28 SEGA-patiënten blootgesteld aan Votubia gedurende  $\geq 21$  maanden. De totale blootstelling was 49,0 patiëntjaren. De mediane leeftijd van de patiënten was 11 jaar (bereik 3-34). In de niercelcarcinoomstudie werd een totaal van 165 patiënten blootgesteld aan everolimus 10 mg/dag gedurende  $\geq 4$  maanden. De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar (bereik 27-85). De mediane duur van de blinde studiebehandeling was 141 dagen (bereik 19-451) voor patiënten die everolimus kregen en 60 dagen (bereik 21-295) voor deze die placebo kregen.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 10\%$ ) bij SEGA-patiënten waren infecties, verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), stomatitis, verhoogd cholesterol, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogde triglyceriden, verlaagd hemoglobine, pyrexie, verlaagd glucose, acneïforme dermatitis, verhoogd glucose, diarree, verlaagd aantal bloedplaatjes, acne, hoesten en verhoogd creatinine. De enige graad 3 bijwerkingen waren infecties (op zichzelf staande gevallen van sinusitis, pneumonie, tandontsteking en virale bronchitis) en op zichzelf staande gevallen van stomatitis, verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT)-concentraties en een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC). Er werden geen graad 4 bijwerkingen gemeld. De graden volgen CTCAE Versie 3.0.

b) Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 3 toont de incidentie van bijwerkingen gemeld in minstens één van de sleutelstudies, waarbij de hoogst gemelde frequentie wordt weergegeven. 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 3 Bijwerkingen gemeld in de fase II-studie voor de behandeling van SEGA en in fase III-studies**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Infecties <sup>a,*</sup> , infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, middenoorontsteking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Witte bloedcellen verlaagd, aantal bloedplaatjes verlaagd <sup>b</sup> , hemoglobine verlaagd <sup>b</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Glucose verlaagd <sup>b</sup> , cholesterol verhoogd <sup>b</sup> , triglyceriden verhoogd <sup>b</sup> , glucose verhoogd <sup>b</sup> , fosfaat verlaagd <sup>b</sup> , anorexia
Vaak	Dehydratie
Soms	Nieuwe gevallen van diabetes mellitus
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Angst, slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Smaakafwijking
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Oculaire hyperemie, conjunctivitis, ooglidooedeem
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Congestief hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie
Soms	Blozen, diepe veneuze trombose
Niet bekend	Bloeding
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Pneumonitis <sup>c</sup> , dyspneu, bloedneus, hoesten
Vaak	Ontsteking van de farynx, ademhalingsstoornis, haemoptyse
Soms	Longembolie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Stomatitis <sup>d</sup> , diarree, slijmvliesontsteking, braken, misselijkheid
Vaak	Gastritis, droge mond, buikpijn, dysfagie, dyspepsie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd <sup>b</sup> , aspartaataminotransferase verhoogd <sup>b</sup>
Vaak	Bilirubine verhoogd <sup>b</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Rash, acne, acneïforme dermatitis, droge huid, pruritus
Vaak	Pityriasis rosea, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, erytheem, huidexfoliatie, nagelafwijking, onychoclasia
Soms	Angio-oedeem
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Creatinine verhoogd <sup>b</sup>
Vaak	Nierfalen (inclusief acuut nierfalen)*, proteïnurie*

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Secundaire amenorroe / LH/FSH onevenwicht
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie
Vaak	Borstkaspijn
Soms	Verstoorde wondgenezing
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Verlaagd bloed immunoglobuline G (IgG), gewicht verlaagd
*	zie ook subrubriek “c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”
a	Omvat alle gebeurtenissen binnen de systeem/orgaanklasse “infecties en parasitaire aandoeningen” (zoals pneumonie, sepsis en opportunistische infecties [bijv. aspergillose en candidiasis (zie ook rubriek 4.4)]). Het protocol van de studie bij patiënten met SEGA schreef voor om alle infecties te classificeren als bijwerkingen
b	Frequentie is gebaseerd op de bepaling van abnormale laboratoriumwaarden (als onderdeel van routinematige laboratoriumonderzoeken)
c	Omvat interstitiële longziekte, longinfiltratie, pulmonale alveolaire bloeding, longvergiftiging en alveolitis
d	Omvat afteuze stomatitis, en mond- en tongulceratie

#### c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

#### d) Pediatrische patiënten

In de fase II-sleutelstudie waren 22 van de 28 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen.

### **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 proteïne kinase (S6K1) en eukaryotische elongatiefactor 4E-bindend eiwit (4EBP-1) dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus verlaagt het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte, hetgeen de tumorangiogeneseprocessen versterkt. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze-sclerosecomplex 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 Tubereuze Sclerose Complex syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam. TSC1-mutaties vertegenwoordigen 20-25% van alle geïdentificeerde mutaties en TSC2-mutaties vertegenwoordigen de rest.

In een neuronaal model van TSC bij muizen waarbij TSC1 in de meeste neuronen is weggenomen tijdens de corticale ontwikkeling, verbeterde everolimus de mediane overleving van 33 dagen tot meer dan 100 dagen. Gedrag, fenotype en gewichtstoename verbeterden aanzienlijk. Er was penetratie in de hersenen, met een accumulatie in de tijd bij herhaalde behandeling en een effectieve vermindering van het gehalte aan fosfo-S6, een “downstream” mTORC1-marker. Neurofilament-abnormaliteiten, myelinisatie en celvergroting verbeterden door de behandeling, hoewel dysplastische neuronale kenmerken bleven bestaan en er slechts beperkte veranderingen waren in de dichtheid en de lengte van de zogenaamde “dendritic spines”. Opvallend is dat muizen behandeld met everolimus gedurende slechts 23 dagen (postnatale dagen 7-30) een aanhoudende verbetering van het fenotype toonden met een mediane overleving van 78 dagen. Samengevat is everolimus een zeer doeltreffende therapie voor dit neuronale model van TSC, waarbij het voordeel duidelijk valt toe te schrijven aan effecten op de mTORC1 en Akt signaaltransductie en als gevolg daarvan op de celgrootte en myelinisatie. Hoewel voorzichtigheid is aangewezen, wijzen de resultaten op de mogelijkheid dat everolimus voordeel zou kunnen bieden bij de behandeling van TSC-gerelateerde hersenaandoeningen, met inbegrip van spasmen bij kinderen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectieve, open-label, fase II-studie 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 4]). 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 4 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd**

SEGA-volume (cm <sup>3</sup> )	Onafhankelijke centrale beoordeling					
	Baseline	3 maanden	6 maanden	12 maanden	18 maande n	24 maande n
	N=28	N=26	N=27	N=26	N=18	N=8
Gemiddelde	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Spreiding	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,33-5,20	0,33-3,66
Vermindering ten opzicht van baseline						
Gemiddelde		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Spreiding		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Procentuele afname ten opzichte van baseline, n (%)						
≥50%		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
≥30%		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
>0%		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Geen verandering		0	0	0	1 (6)	0
Tumorgroei ten opzichte van baseline		1 (4)	0	0	1 (6)	0

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 studitherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief trad binnen 3 maanden op, waarna de behandeling opnieuw werd gestart.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votubia in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met subependymaal reuscelastrocytoma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde “voorwaardelijke toelating”. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel ieder jaar beoordelen en zo nodig zal deze SPC worden aangepast.

## 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 (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de piekplasmaconcentratie  $C_{max}$  met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de  $C_{max}$  met 42%. Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase.

### Distributie

De bloed/plasma-ratio van everolimus, die concentratieafhankelijk is over het bereik van 5 tot 5.000 ng/ml, bedraagt 17% tot 73%. Ongeveer 20% van de everolimusconcentratie in 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.

### 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-gemerkte everolimus in combinatie met ciclosporine, werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces, terwijl 5% werd uitgescheiden in de urine. Het ongewijzigde geneesmiddel werd niet gevonden in urine of feces.

### ‘Steady-state’ farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de ‘steady-state’  $AUC_{0-\tau}$  dosisproportioneel over het bereik van een 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. ‘Steady-state’ werd bereikt binnen twee weken. De  $C_{max}$  is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De  $t_{max}$  trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen  $AUC_{0-\tau}$  en dalconcentraties vóór de dosis op ‘steady-state’.

### Speciale patiëntgroepen

#### Leverfunctiestoornissen

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

#### Nierfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

De intra-patiënt 'steady-state' dalconcentraties waren dosisproportioneel bij dagelijkse doses van 1,5 tot 14,6 mg/m<sup>2</sup>.

### 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 populatie farmacokinetiek analyse is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

## **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 maagarmkanaal 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. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed, everolimus passeerde wel 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. Over een mogelijke groei- en ontwikkelingsvertraging bij de langetermijnbehandeling van SEGA-patiënten is niets bekend.

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  
Lactose watervrij

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

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

Verpakkingen van 10, 30 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/11/710/001-003

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

02.09.2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 5 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

### Hulpstoffen

Elke tablet bevat 149 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscelastrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerosis Complex (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 “drug monitoring” (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 aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA wordt weergegeven in Tabel 1.

**Tabel 1 Aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA**

Lichaamsoppervlak (BSA)	Dagelijkse dosering bij aanvang
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 tot $2,1 \text{ m}^2$	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

De volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen ongeveer 2 weken na het starten van de behandeling te worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. Bij concentraties lager dan 5 ng/ml mag de dagelijkse dosis, afhankelijk van de verdraagbaarheid, iedere 2 weken met 2,5 mg verhoogd worden. De dosis van Votubia moet verminderd worden bij dalconcentraties >15 ng/ml.

Het SEGA volume moet 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.

De behandeling van ernstige of onverdraagbare bijwerkingen kan een tijdelijke dosisvermindering en/of een onderbreking van de behandeling vereisen (zie rubriek 4.4). Indien een dosisvermindering vereist is voor patiënten die 2,5 mg per dag krijgen, moet een dosering om de dag overwogen worden.

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

#### Therapeutische “drug monitoring”

Therapeutische drug monitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is noodzakelijk voor patiënten die behandeld worden voor SEGA. Dalconcentraties moeten ongeveer 2 weken na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosiswijziging, en na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-inductoren- of remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Speciale patiëntgroepen

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij kinderen in de leeftijd van 0 tot minder dan 3 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De mogelijkheid van groei-/ontwikkelingsvertraging bij langetermijnbehandeling is niet bekend (zie rubriek 5.3).

De dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder met SEGA komen overeen met die voor de volwassen SEGA-populatie.

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij pediatrische patiënten met kanker is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### Ouderen (≥65 jaar)

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

##### Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

##### Leverfunctiestoornissen

Bij leverfunctiestoornissen dient de dosis met ongeveer 50% verminderd worden, om een dalconcentratie-streefwaarde van 5 tot 15 ng/ml te behouden.

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C):

Everolimus is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze patiëntenpopulatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Wijze van toediening

Votubia moet eenmaal daags oraal worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Votubia tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. De tabletten mogen niet worden fijngekauwd of fijngemalen. Voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken, kan (kunnen) de Votubia-tablet (of tabletten) volledig gedispergeerd worden in een glas met ongeveer 30 ml water door zacht te roeren onmiddellijk voor het opdrinken. Na het doorslikken van de dispersie, moet elk residu opnieuw gedispergeerd worden in hetzelfde volume water en doorgeslikt worden (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder 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. 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 corticosteroiden 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 corticosteroiden 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.

#### 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 of candidiasis, en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B-virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken voor oncologische aandoeningen. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal.

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie 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.

#### Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties 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).

#### Orale ulceraties

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

#### Gevallen van nierfalen

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

#### Laboratoriumtesten en controles

##### Nierfunctie

Serumcreatinestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld in klinisch onderzoek (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 en lipiden

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

##### Hematologische parameters

Verlaagd hemoglobine en verlaagde aantallen lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn gemeld in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om het complete bloedbeeld vóór de start van de behandeling met 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, kunnen dosisaanpassingen van Votubia nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met **sterke** CYP3A4-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.

#### Leverfunctiestoornissen

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

### Vaccinaties

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

### Lactose

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

### 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.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 2.

### CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

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

### CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

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

**Tabel 2 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus**

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometrisch gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<b><i>Sterke CYP3A4-/PgP-remmers</i></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.  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 ongeveer 2 weken na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, moet de dosis van Votubia teruggebracht worden naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de matige CYP3A4- of PgP-remmer en de everolimus dalconcentratie moet ongeveer 2 weken later opnieuw bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-voudig (bereik 1,3-3,8)	
<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>Fluconazol</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Diltiazem</b>		
<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 CYP3A4-/PgP-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>Corticosteroiden (bijv. dexamethason, prednison en prednisolon)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	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. Als de concentraties lager zijn dan 5 ng/ml, mag de dagelijkse dosis elke 2 weken verhoogd worden met 2,5 mg, waarbij het dalniveau gecontroleerd en de verdraagbaarheid geëvalueerd moet worden vóór het verhogen van de dosis. Als de krachtige remmer gestopt wordt, moet de dosis Votubia teruggebracht worden naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de krachtig CYP3A4-inductor en moeten de dalconcentraties van everolimus ongeveer 2 weken later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
<b>Antiepileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	

#### 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; everolimus kan derhalve de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig toegediende stoffen die CYP3A4-en/of PgP-substraten zijn.

#### 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.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie zonder oestrogenen, anticonceptieva 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.

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 tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Mannelijke patiënten moeten niet belet worden om kinderen te verwekken.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metaboliëten echter gemakkelijk over in de melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen die everolimus gebruiken, dienen daarom geen borstvoeding te geven.

#### 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).

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Votubia is gebaseerd op een fase II-studie voor de behandeling van SEGA (n=28) en een gerandomiseerde fase III-studie voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (everolimus, n=274; placebo, n=137) en in verdere studies bij kankerpatiënten. In de fase II-sleutelstudie werden 16 van de 28 SEGA-patiënten blootgesteld aan Votubia gedurende  $\geq 21$  maanden. De totale blootstelling was 49,0 patiëntjaren. De mediane leeftijd van de patiënten was 11 jaar (bereik 3-34). In de niercelcarcinoomstudie werd een totaal van 165 patiënten blootgesteld aan everolimus 10 mg/dag gedurende  $\geq 4$  maanden. De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar (bereik 27-85). De mediane duur van de blinde studiebehandeling was 141 dagen (bereik 19-451) voor patiënten die everolimus kregen en 60 dagen (bereik 21-295) voor deze die placebo kregen.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 10\%$ ) bij SEGA-patiënten waren infecties, verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), stomatitis, verhoogd cholesterol, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogde triglyceriden, verlaagd hemoglobine, pyrexie, verlaagd glucose, acneïforme dermatitis, verhoogd glucose, diarree, verlaagd aantal bloedplaatjes, acne, hoesten en verhoogd creatinine. De enige graad 3 bijwerkingen waren infecties (op zichzelf staande gevallen van sinusitis, pneumonie, tandontsteking en virale bronchitis) en op zichzelf staande gevallen van stomatitis, verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT)-concentraties en een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC). Er werden geen graad 4 bijwerkingen gemeld. De graden volgen CTCAE Versie 3.0.

b) Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 3 toont de incidentie van bijwerkingen gemeld in minstens één van de sleutelstudies, waarbij de hoogst gemelde frequentie wordt weergegeven. 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 3 Bijwerkingen gemeld in de fase II-studie voor de behandeling van SEGA en in fase III-studies**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Infecties <sup>a,*</sup> , infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, middenoorontsteking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Witte bloedcellen verlaagd, aantal bloedplaatjes verlaagd <sup>b</sup> , hemoglobine verlaagd <sup>b</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Glucose verlaagd <sup>b</sup> , cholesterol verhoogd <sup>b</sup> , triglyceriden verhoogd <sup>b</sup> , glucose verhoogd <sup>b</sup> , fosfaat verlaagd <sup>b</sup> , anorexia
Vaak	Dehydratie
Soms	Nieuwe gevallen van diabetes mellitus
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Angst, slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Smaakafwijking
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Oculaire hyperemie, conjunctivitis, ooglidooedeem
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Congestief hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie
Soms	Blozen, diepe veneuze trombose
Niet bekend	Bloeding
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Pneumonitis <sup>c</sup> , dyspneu, bloedneus, hoesten
Vaak	Ontsteking van de farynx, ademhalingsstoornis, haemoptyse
Soms	Longembolie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Stomatitis <sup>d</sup> , diarree, slijmvliesontsteking, braken, misselijkheid
Vaak	Gastritis, droge mond, buikpijn, dysfagie, dyspepsie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd <sup>b</sup> , aspartaataminotransferase verhoogd <sup>b</sup>
Vaak	Bilirubine verhoogd <sup>b</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Rash, acne, acneïforme dermatitis, droge huid, pruritus
Vaak	Pityriasis rosea, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, erytheem, huidexfoliatie, nagelafwijking, onychoclasia
Soms	Angio-oedeem
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Creatinine verhoogd <sup>b</sup>
Vaak	Nierfalen (inclusief acuut nierfalen)*, proteïnurie*

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Secundaire amenorroe / LH/FSH onevenwicht
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie
Vaak	Borstkaspijn
Soms	Verstoorde wondgenezing
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Verlaagd bloed immunoglobuline G (IgG), gewicht verlaagd
*	zie ook subrubriek “c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”
a	Omvat alle gebeurtenissen binnen de systeem/orgaanklasse “infecties en parasitaire aandoeningen” (zoals pneumonie, sepsis en opportunistische infecties [bijv. aspergillose en candidiasis (zie ook rubriek 4.4)]). Het protocol van de studie bij patiënten met SEGA schreef voor om alle infecties te classificeren als bijwerkingen
b	Frequentie is gebaseerd op de bepaling van abnormale laboratoriumwaarden (als onderdeel van routinematige laboratoriumonderzoeken)
c	Omvat interstitiële longziekte, longinfiltratie, pulmonale alveolaire bloeding, longvergiftiging en alveolitis
d	Omvat afteuze stomatitis, en mond- en tongulceratie

#### c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

#### d) Pediatrische patiënten

In de fase II-sleutelstudie waren 22 van de 28 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen.

### **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 opgeregeerd 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 proteïne kinase (S6K1) en eukaryotische elongatiefactor 4E-bindend eiwit (4EBP-1) dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus verlaagt het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte, hetgeen de tumorangiogeneseprocessen versterkt. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze-sclerosecomplex 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 Tubereuze Sclerose Complex syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam. TSC1-mutaties vertegenwoordigen 20-25% van alle geïdentificeerde mutaties en TSC2-mutaties vertegenwoordigen de rest.

In een neuronaal model van TSC bij muizen waarbij TSC1 in de meeste neuronen is weggenomen tijdens de corticale ontwikkeling, verbeterde everolimus de mediane overleving van 33 dagen tot meer dan 100 dagen. Gedrag, fenotype en gewichtstoename verbeterden aanzienlijk. Er was penetratie in de hersenen, met een accumulatie in de tijd bij herhaalde behandeling en een effectieve vermindering van het gehalte aan fosfo-S6, een “downstream” mTORC1-marker. Neurofilament-abnormaliteiten, myelinisatie en celvergroting verbeterden door de behandeling, hoewel dysplastische neuronale kenmerken bleven bestaan en er slechts beperkte veranderingen waren in de dichtheid en de lengte van de zogenaamde “dendritic spines”. Opvallend is dat muizen behandeld met everolimus gedurende slechts 23 dagen (postnatale dagen 7-30) een aanhoudende verbetering van het fenotype toonden met een mediane overleving van 78 dagen. Samengevat is everolimus een zeer doeltreffende therapie voor dit neuronale model van TSC, waarbij het voordeel duidelijk valt toe te schrijven aan effecten op de mTORC1 en Akt signaaltransductie en als gevolg daarvan op de celgrootte en myelinisatie. Hoewel voorzichtigheid is aangewezen, wijzen de resultaten op de mogelijkheid dat everolimus voordeel zou kunnen bieden bij de behandeling van TSC-gerelateerde hersenaandoeningen, met inbegrip van spasmen bij kinderen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectieve, open-label, fase II-studie 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 4]). 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 4 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd**

SEGA-volume (cm <sup>3</sup> )	Onafhankelijke centrale beoordeling					
	Baseline	3 maanden	6 maanden	12 maanden	18 maande n	24 maande n
	N=28	N=26	N=27	N=26	N=18	N=8
Gemiddelde	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Spreiding	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,33-5,20	0,33-3,66
Vermindering ten opzicht van baseline						
Gemiddelde		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Spreiding		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Procentuele afname ten opzichte van baseline, n (%)						
≥50%		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
≥30%		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
>0%		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Geen verandering		0	0	0	1 (6)	0
Tumorgroei ten opzichte van baseline		1 (4)	0	0	1 (6)	0

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 studitherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief trad binnen 3 maanden op, waarna de behandeling opnieuw werd gestart.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votubia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met subependymaal reuscelastrocytoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde “voorwaardelijke toelating”. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel ieder jaar beoordelen en zo nodig zal deze SPC worden aangepast.

## 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 (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de piekplasmaconcentratie  $C_{max}$  met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de  $C_{max}$  met 42%. Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase.

### Distributie

De bloed/plasma-ratio van everolimus, die concentratieafhankelijk is over het bereik van 5 tot 5.000 ng/ml, bedraagt 17% tot 73%. Ongeveer 20% van de everolimusconcentratie in 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.

### 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-gemerkte everolimus in combinatie met ciclosporine, werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces, terwijl 5% werd uitgescheiden in de urine. Het ongewijzigde geneesmiddel werd niet gevonden in urine of feces.

### ‘Steady-state’ farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de ‘steady-state’  $AUC_{0-\tau}$  dosisproportioneel over het bereik van een 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. ‘Steady-state’ werd bereikt binnen twee weken. De  $C_{max}$  is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De  $t_{max}$  trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen  $AUC_{0-\tau}$  en dalconcentraties vóór de dosis op ‘steady-state’.

### Speciale patiëntgroepen

#### Leverfunctiestoornissen

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

#### Nierfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

De intra-patiënt 'steady-state' dalconcentraties waren dosisproportioneel bij dagelijkse doses van 1,5 tot 14,6 mg/m<sup>2</sup>.

### 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 populatie farmacokinetiek analyse is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

## **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 maagdkanaal 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. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed, everolimus passeerde wel 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. Over een mogelijke groei- en ontwikkelingsvertraging bij de langetermijnbehandeling van SEGA-patiënten is niets bekend.

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  
Lactose watervrij

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

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

Verpakkingen van 30 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/11/710/004-005

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

02.09.2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 10 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

### Hulpstoffen

Elke tablet bevat 297 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met subependymale reuscelastrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerosis Complex (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 “drug monitoring” (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 aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA wordt weergegeven in Tabel 1.

**Tabel 1 Aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA**

Lichaamsoppervlak (BSA)	Dagelijkse dosering bij aanvang
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 tot $2,1 \text{ m}^2$	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

De volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen ongeveer 2 weken na het starten van de behandeling te worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. Bij concentraties lager dan 5 ng/ml mag de dagelijkse dosis, afhankelijk van de verdraagbaarheid, iedere 2 weken met 2,5 mg verhoogd worden. De dosis van Votubia moet verminderd worden bij dalconcentraties >15 ng/ml.

Het SEGA volume moet 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.

De behandeling van ernstige of onverdraagbare bijwerkingen kan een tijdelijke dosisvermindering en/of een onderbreking van de behandeling vereisen (zie rubriek 4.4). Indien een dosisvermindering vereist is voor patiënten die 2,5 mg per dag krijgen, moet een dosering om de dag overwogen worden.

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

#### Therapeutische “drug monitoring”

Therapeutische drug monitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is noodzakelijk voor patiënten die behandeld worden voor SEGA. Dalconcentraties moeten ongeveer 2 weken na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosiswijziging, en na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-inductoren- of remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij kinderen in de leeftijd van 0 tot minder dan 3 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De mogelijkheid van groei-/ontwikkelingsvertraging bij langetermijnbehandeling is niet bekend (zie rubriek 5.3).

De dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder met SEGA komen overeen met die voor de volwassen SEGA-populatie.

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij pediatrische patiënten met kanker is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### *Ouderen (≥65 jaar)*

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornissen*

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

##### *Leverfunctiestoornissen*

Bij leverfunctiestoornissen dient de dosis met ongeveer 50% verminderd worden, om een dalconcentratie-streefwaarde van 5 tot 15 ng/ml te behouden.

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C):

Everolimus is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze patiëntenpopulatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Wijze van toediening

Votubia moet eenmaal daags oraal worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Votubia tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. De tabletten mogen niet worden fijngekauwd of fijn gemalen. Voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken, kan (kunnen) de Votubia-tablet (of tabletten) volledig gedispergeerd worden in een glas met ongeveer 30 ml water door zacht te roeren onmiddellijk voor het opdrinken. Na het doorslikken van de dispersie, moet elk residu opnieuw gedispergeerd worden in hetzelfde volume water en doorgeslikt worden (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder 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. 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 corticosteroiden 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 corticosteroiden 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.

#### 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 of candidiasis, en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B-virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken voor oncologische aandoeningen. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal.

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie 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.

#### Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties 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).

#### Orale ulceraties

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

#### Gevallen van nierfalen

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

#### Laboratoriumtesten en controles

##### Nierfunctie

Serumcreatinestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld in klinisch onderzoek (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 en lipiden

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

##### Hematologische parameters

Verlaagd hemoglobine en verlaagde aantallen lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn gemeld in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om het complete bloedbeeld vóór de start van de behandeling met 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, kunnen dosisaanpassingen van Votubia nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met **sterke** CYP3A4-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.

#### Leverfunctiestoornissen

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

### Vaccinaties

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

### Lactose

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

### 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.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 2.

### CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

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

### CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

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

**Tabel 2 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus**

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometrisch gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<b><i>Sterke CYP3A4-/PgP-remmers</i></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.  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 ongeveer 2 weken na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, moet de dosis van Votubia teruggebracht worden naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de matige CYP3A4- of PgP-remmer en de everolimus dalconcentratie moet ongeveer 2 weken later opnieuw bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-voudig (bereik 1,3-3,8)	
<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>Fluconazol</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Diltiazem</b>		
<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 CYP3A4-/PgP-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>Corticosteroiden (bijv. dexamethason, prednison en prednisolon)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	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. Als de concentraties lager zijn dan 5 ng/ml, mag de dagelijkse dosis elke 2 weken verhoogd worden met 2,5 mg, waarbij het dalniveau gecontroleerd en de verdraagbaarheid geëvalueerd moet worden vóór het verhogen van de dosis. Als de krachtige remmer gestopt wordt, moet de dosis Votubia teruggebracht worden naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de krachtig CYP3A4-inductor en moeten de dalconcentraties van everolimus ongeveer 2 weken later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
<b>Antiepileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	

#### 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; everolimus kan derhalve de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig toegediende stoffen die CYP3A4- en/of PgP-substraten zijn.

#### 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.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie zonder oestrogenen, anticonceptieva 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.

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 tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Mannelijke patiënten moeten niet belet worden om kinderen te verwekken.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metaboliëten echter gemakkelijk over in de melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen die everolimus gebruiken, dienen daarom geen borstvoeding te geven.

#### 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).

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Votubia is gebaseerd op een fase II-studie voor de behandeling van SEGA (n=28) en een gerandomiseerde fase III-studie voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (everolimus, n=274; placebo, n=137) en in verdere studies bij kankerpatiënten. In de fase II-sleutelstudie werden 16 van de 28 SEGA-patiënten blootgesteld aan Votubia gedurende  $\geq 21$  maanden. De totale blootstelling was 49,0 patiëntjaren. De mediane leeftijd van de patiënten was 11 jaar (bereik 3-34). In de niercelcarcinoomstudie werd een totaal van 165 patiënten blootgesteld aan everolimus 10 mg/dag gedurende  $\geq 4$  maanden. De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar (bereik 27-85). De mediane duur van de blinde studiebehandeling was 141 dagen (bereik 19-451) voor patiënten die everolimus kregen en 60 dagen (bereik 21-295) voor deze die placebo kregen.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 10\%$ ) bij SEGA-patiënten waren infecties, verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), stomatitis, verhoogd cholesterol, verlaagd aantal witte bloedcellen, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogde triglyceriden, verlaagd hemoglobine, pyrexie, verlaagd glucose, acneïforme dermatitis, verhoogd glucose, diarree, verlaagd aantal bloedplaatjes, acne, hoesten en verhoogd creatinine. De enige graad 3 bijwerkingen waren infecties (op zichzelf staande gevallen van sinusitis, pneumonie, tandontsteking en virale bronchitis) en op zichzelf staande gevallen van stomatitis, verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT)-concentraties en een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC). Er werden geen graad 4 bijwerkingen gemeld. De graden volgen CTCAE Versie 3.0.

b) Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 3 toont de incidentie van bijwerkingen gemeld in minstens één van de sleutelstudies, waarbij de hoogst gemelde frequentie wordt weergegeven. 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 3 Bijwerkingen gemeld in de fase II-studie voor de behandeling van SEGA en in fase III-studies**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Infecties <sup>a,*</sup> , infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, middenoorontsteking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Witte bloedcellen verlaagd, aantal bloedplaatjes verlaagd <sup>b</sup> , hemoglobine verlaagd <sup>b</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Glucose verlaagd <sup>b</sup> , cholesterol verhoogd <sup>b</sup> , triglyceriden verhoogd <sup>b</sup> , glucose verhoogd <sup>b</sup> , fosfaat verlaagd <sup>b</sup> , anorexia
Vaak	Dehydratie
Soms	Nieuwe gevallen van diabetes mellitus
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Angst, slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Smaakafwijking
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Oculaire hyperemie, conjunctivitis, ooglidooedeem
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Congestief hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie
Soms	Blozen, diepe veneuze trombose
Niet bekend	Bloeding
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Pneumonitis <sup>c</sup> , dyspneu, bloedneus, hoesten
Vaak	Ontsteking van de farynx, ademhalingsstoornis, haemoptyse
Soms	Longembolie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Stomatitis <sup>d</sup> , diarree, slijmvliesontsteking, braken, misselijkheid
Vaak	Gastritis, droge mond, buikpijn, dysfagie, dyspepsie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd <sup>b</sup> , aspartaataminotransferase verhoogd <sup>b</sup>
Vaak	Bilirubine verhoogd <sup>b</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Rash, acne, acneïforme dermatitis, droge huid, pruritus
Vaak	Pityriasis rosea, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, erytheem, huidexfoliatie, nagelafwijking, onychoclasia
Soms	Angio-oedeem
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Creatinine verhoogd <sup>b</sup>
Vaak	Nierfalen (inclusief acuut nierfalen)*, proteïnurie*

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Secundaire amenorroe / LH/FSH onevenwicht
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie
Vaak	Borstkaspijn
Soms	Verstoorde wondgenezing
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Verlaagd bloed immunoglobuline G (IgG), gewicht verlaagd
*	zie ook subrubriek “c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”
a	Omvat alle gebeurtenissen binnen de systeem/orgaanklasse “infecties en parasitaire aandoeningen” (zoals pneumonie, sepsis en opportunistische infecties [bijv. aspergillose en candidiasis (zie ook rubriek 4.4)]). Het protocol van de studie bij patiënten met SEGA schreef voor om alle infecties te classificeren als bijwerkingen
b	Frequentie is gebaseerd op de bepaling van abnormale laboratoriumwaarden (als onderdeel van routinematige laboratoriumonderzoeken)
c	Omvat interstitiële longziekte, longinfiltratie, pulmonale alveolaire bloeding, longvergiftiging en alveolitis
d	Omvat afteuze stomatitis, en mond- en tongulceratie

#### c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

#### d) Pediatrische patiënten

In de fase II-sleutelstudie waren 22 van de 28 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen.

### **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 proteïne kinase (S6K1) en eukaryotische elongatiefactor 4E-bindend eiwit (4EBP-1) dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus verlaagt het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte, hetgeen de tumorangiogeneseprocessen versterkt. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze-sclerosecomplex 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 Tubereuze Sclerose Complex syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam. TSC1-mutaties vertegenwoordigen 20-25% van alle geïdentificeerde mutaties en TSC2-mutaties vertegenwoordigen de rest.

In een neuronaal model van TSC bij muizen waarbij TSC1 in de meeste neuronen is weggenomen tijdens de corticale ontwikkeling, verbeterde everolimus de mediane overleving van 33 dagen tot meer dan 100 dagen. Gedrag, fenotype en gewichtstoename verbeterden aanzienlijk. Er was penetratie in de hersenen, met een accumulatie in de tijd bij herhaalde behandeling en een effectieve vermindering van het gehalte aan fosfo-S6, een “downstream” mTORC1-marker. Neurofilament-abnormaliteiten, myelinisatie en celvergroting verbeterden door de behandeling, hoewel dysplastische neuronale kenmerken bleven bestaan en er slechts beperkte veranderingen waren in de dichtheid en de lengte van de zogenaamde “dendritic spines”. Opvallend is dat muizen behandeld met everolimus gedurende slechts 23 dagen (postnatale dagen 7-30) een aanhoudende verbetering van het fenotype toonden met een mediane overleving van 78 dagen. Samengevat is everolimus een zeer doeltreffende therapie voor dit neuronale model van TSC, waarbij het voordeel duidelijk valt toe te schrijven aan effecten op de mTORC1 en Akt signaaltransductie en als gevolg daarvan op de celgrootte en myelinisatie. Hoewel voorzichtigheid is aangewezen, wijzen de resultaten op de mogelijkheid dat everolimus voordeel zou kunnen bieden bij de behandeling van TSC-gerelateerde hersenaandoeningen, met inbegrip van spasmen bij kinderen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectieve, open-label, fase II-studie 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 4]). 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 4 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd**

SEGA-volume (cm <sup>3</sup> )	Onafhankelijke centrale beoordeling					
	Baseline	3 maanden	6 maanden	12 maanden	18 maande n	24 maande n
	N=28	N=26	N=27	N=26	N=18	N=8
Gemiddelde	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Spreiding	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,33-5,20	0,33-3,66
Vermindering ten opzicht van baseline						
Gemiddelde		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Spreiding		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Procentuele afname ten opzichte van baseline, n (%)						
≥50%		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
≥30%		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
>0%		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Geen verandering		0	0	0	1 (6)	0
Tumorgroei ten opzichte van baseline		1 (4)	0	0	1 (6)	0

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 studitherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief trad binnen 3 maanden op, waarna de behandeling opnieuw werd gestart.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votubia in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met subependymaal reuscelastrocytoma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde “voorwaardelijke toelating”. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel ieder jaar beoordelen en zo nodig zal deze SPC worden aangepast.

## 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 (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de piekplasmaconcentratie  $C_{max}$  met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de  $C_{max}$  met 42%. Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase.

### Distributie

De bloed/plasma-ratio van everolimus, die concentratieafhankelijk is over het bereik van 5 tot 5.000 ng/ml, bedraagt 17% tot 73%. Ongeveer 20% van de everolimusconcentratie in 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.

### 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-gemerkte everolimus in combinatie met ciclosporine, werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces, terwijl 5% werd uitgescheiden in de urine. Het ongewijzigde geneesmiddel werd niet gevonden in urine of feces.

### ‘Steady-state’ farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de ‘steady-state’  $AUC_{0-\tau}$  dosisproportioneel over het bereik van een 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. ‘Steady-state’ werd bereikt binnen twee weken. De  $C_{max}$  is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De  $t_{max}$  trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen  $AUC_{0-\tau}$  en dalconcentraties vóór de dosis op ‘steady-state’.

### Speciale patiëntgroepen

#### Leverfunctiestoornissen

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

#### Nierfunctiestoornissen

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

### Pediatrische patiënten

De intra-patiënt 'steady-state' dalconcentraties waren dosisproportioneel bij dagelijkse doses van 1,5 tot 14,6 mg/m<sup>2</sup>.

### 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 populatie farmacokinetiek analyse is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

## **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 maagarmkanaal 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. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed, everolimus passeerde wel 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 skeletvariëaties 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. Over een mogelijke groei- en ontwikkelingsvertraging bij de langetermijnbehandeling van SEGA-patiënten is niets bekend.

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  
Lactose watervrij

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

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

Verpakkingen van 30 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/11/710/006-007

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

02.09.2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Neurenberg  
Duitsland

## B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

## C. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- ***Geneesmiddelenbewakingssysteem***

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

- ***Risk Management Plan (RMP)***

De vergunninghouder zal de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uitvoeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door het Committee for Medicinal Products (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

- ***PSURs***

Het schema voor de indiening van de PSUR moet het schema volgen van de indiening van de PSUR voor Afinitor.

- **Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel**

Niet van toepassing.

- **Specifieke verplichtingen voor de afronding van maatregelen na goedkeuring voor de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Dit zijnde een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen en ingevolge Artikel 14(7) van de regelgeving (EC) Nr. 726/2004, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de volgende maatregelen afronden binnen de daarvoor aangegeven termijn:

Beschrijving	Leveringsdatum
De aanvrager zal er zich toe verbinden om langetermijnopvolging van de duur van de respons en de tijd tot progressie te verschaffen voor de studies C2485 and M2301.	31/03/2015
De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal de lopende sleutelstudie M2301 afronden en de tussentijdse en de finale veiligheids- en werkzaamheidsgegevens verschaffen binnen de daarvoor aangegeven termijn. Binnen de tussentijdse analyseperiode zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• de incidentie van bijwerkingen analyseren in functie van de plasmageneesmiddelconcentratie met en zonder inducer, gestratificeerd volgens leeftijd,</li> <li>• de strategie voor de startdosis herbekijken, met gebruik van wat bekend is over de relatie tussen <math>C_{min}</math> en de dosis in deze patiëntenpopulatie, alsook de ervaring opgedaan over de noodzaak voor dosisaanpassingen gedurende de studie C2485,</li> <li>• een nieuwe simulatie verschaffen die het gemiddelde van en het betrouwbaarheidsinterval rond <math>C_{min}</math> voorspelt als het resultaat van de aanbevolen dosering in geschikte subgroepen van patiënten, ermee rekening houdend dat de populatie-farmacokinetische analyse van everolimus bij kinderen de aanvrager kan leiden naar een andere leeftijdsstratificatie dan in de huidige analyse (d.w.z., een cut-off van 10 jaar zou niet optimaal kunnen zijn).</li> </ul>	Tussentijds CSR te leveren op 30/12/2011 Finaal CSR te leveren op 30/09/2012

- ***Verplichting tot het uitvoeren van maatregelen post-vergunning***

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal binnen de daarvoor aangegeven termijn, de volgende maatregelen afronden:

Beschrijving	Leveringsdatum
De aanvrager zal zich ertoe verbinden om de populatiefarmacokinetiek van everolimus in kinderen (CL/F, zichtbare volumes, $C_{max}$ , $C_{min}$ , AUC, etc) nauwkeurig te documenteren, met inbegrip van (maar niet beperkt tot) de impact van leeftijd, gewicht, BSA, gelijktijdige toediening van enzym-inductoren om het huidige schaarse begrip van de beschikbaarheid van everolimus in deze patiëntengroep te complementeren.	31/12/2012
De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal het genotoxische potentieel van de onzuiverheden in het actieve bestanddeel everolimus opnieuw evalueren.	31/05/2012

**ANNEX III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 2,5 mg tabletten  
Everolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 tabletten  
30 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET RANGE EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/11/710/001	10 tabletten
EU/1/11/710/002	30 tabletten
EU/1/11/710/003	100 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Votubia 2,5 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 2,5 mg tabletten  
Everolimus

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 5 mg tabletten  
Everolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET RANGE EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/11/710/004	30 tabletten
EU/1/11/710/005	100 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Votubia 5 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 5 mg tabletten  
Everolimus

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 10 mg tabletten  
Everolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET RANGE EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/11/710/006	30 tabletten
EU/1/11/710/007	100 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Votubia 10 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 10 mg tabletten  
Everolimus

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

**Votubia 2,5 mg tabletten**  
**Votubia 5 mg tabletten**  
**Votubia 10 mg tabletten**  
Everolimus

### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

## 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Votubia is een geneesmiddel tegen tumoren dat de groei van bepaalde cellen in het lichaam kan vertragen. De werkzame stof everolimus kan de grootte verminderen van de subependymale reuscelastrocytomen (SEGA), hersentumoren die worden veroorzaakt door een genetische aandoening, genaamd Tubereuze Sclerose Complex (TSC).

Votubia wordt gebruikt voor de behandeling van SEGA samengaand met TSC bij volwassenen en kinderen van 3 jaar of ouder, die niet geopereerd kunnen worden.

## 2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Votubia zal enkel aan u of uw kind worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met SEGA, die ook over laboratoriumtesten beschikt om de hoeveelheid Votubia in uw bloed te testen. Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op. Deze kunnen verschillen van de algemene informatie in deze bijsluiter. Vraag het uw arts, als u vragen heeft over Votubia of als u wilt weten waarom het aan u is voorgeschreven.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

Als u eerder al een allergische reactie heeft gehad, vraag uw arts dan om advies.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Vertel uw arts voordat u Votubia inneemt:**

- als u problemen heeft met uw lever of als u ooit een ziekte heeft gehad die uw lever kan hebben aangetast. Als dit het geval is, kan uw arts u mogelijk een andere dosis Votubia voorschrijven of de behandeling stoppen, voor een korte periode of permanent.
- als u suikerziekte heeft (hoge suikerspiegels in uw bloed). Votubia kan bloedsuikerspiegels verhogen en suikerziekte verergeren. Dit kan erin resulteren dat u insuline en/of een oraal geneesmiddel tegen suikerziekte nodig heeft. Informeer uw arts als u erge dorst heeft of vaker moet plassen.
- als u een vaccin toegediend moet krijgen terwijl u Votubia gebruikt omdat de vaccinatie minder werkzaam kan zijn.
- als u een hoog cholesterolgehalte heeft. Votubia kan cholesterol en/of andere vetten in uw bloed verhogen.
- als u onlangs een grote operatie heeft ondergaan of als u een operatieve wond heeft die nog niet genezen is. Votubia kan de kans op problemen met wondgenezing vergroten.
- als u een infectie heeft. Het kan nodig zijn om uw infectie te behandelen vóór het starten met Votubia.
- als u eerder hepatitis B heeft gehad, omdat dit weer kan optreden tijdens de behandeling met Votubia (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Votubia kan ook:

- zweren in de mond veroorzaken (orale zweren).
- uw immuunsysteem verzwakken. Daarom loopt u kans op het krijgen van een infectie terwijl u Votubia gebruikt. Als u koorts heeft of andere verschijnselen van een infectie, neem dan contact op met uw arts.
- uw nierfunctie beïnvloeden. Daarom zal uw arts uw nierfunctie controleren wanneer u Votubia gebruikt.
- kortademigheid, hoesten en koorts veroorzaken (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

**Informeer uw arts onmiddellijk** als u deze symptomen ervaart.

U zult bloedonderzoeken ondergaan voor en periodiek tijdens uw behandeling. Hierbij wordt de hoeveelheid bloedcellen in uw lichaam gecontroleerd (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) om te zien of Votubia ongewenste effecten heeft op deze cellen. Bloedonderzoek zal ook worden uitgevoerd om uw nierfunctie (creatininespiegel), leverfunctie (aminotransferasespiegels), bloedglucose en cholesterol te controleren, omdat Votubia deze ook kan beïnvloeden.

Regelmatige bloedtesten zijn ook nodig om te meten hoe veel Votubia er in uw bloed zit, want dit zal uw arts helpen om te bepalen hoe veel Votubia u moet innemen.

Votubia mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 3 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Votubia kan de manier waarop sommige geneesmiddelen werken beïnvloeden. Als u andere geneesmiddelen naast Votubia gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts de dosis van Votubia of van de andere geneesmiddelen aanpast.

Gebruikt u naast Votubia nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan, of gaat u ermee starten? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Vertel uw arts met name als u geneesmiddelen gebruikt die één van de volgende werkzame stoffen bevatten:

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met Votubia verhogen:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol of fluconazol en andere antischimmelmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties.
- claritromycine, telithromycine of erytromycine, antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties.
- ritonavir, efavirenz of nevirapine, en andere geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie/aids.
- verapamil of diltiazem, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen of hoge bloeddruk.
- ciclosporine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de afstoting door het lichaam van getransplanteerde organen tegen te gaan.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Votubia verminderen:

- rifampicine, voor de behandeling van tuberculose.
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenproduct voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen.
- dexamethason, prednison of prednisolon, corticosteroïden die gebruikt worden om verschillende aandoeningen te behandelen waaronder ontstekings- of immuunproblemen.
- fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital en andere anti-epileptica voor het tegengaan van toevallen of stuipen.

Alle geneesmiddelen die hierboven vermeld staan, moeten worden vermeden tijdens uw behandeling met Votubia. Als u één van deze middelen gebruikt, kan uw arts u een ander geneesmiddel voorschrijven of uw dosering Votubia veranderen.

Indien u geneesmiddelen tegen epilepsie (anti-epileptica) neemt, kan door een verandering van de dosis van het anti-epilepticum (verhoging of verlaging) een verandering van de dosis van Votubia nodig zijn. Uw arts zal hierover beslissen. Indien de dosis van uw anti-epilepticum verandert, neem dan contact op met uw arts.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U dient Votubia elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel in te nemen. Vermijd grapefruit/pompelmoes en grapefruit-/pompelmoessap terwijl u Votubia gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Votubia kan schade toebrengen aan een ongeboren baby of een baby die borstvoeding krijgt.

Votubia wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vertel uw arts als u zwanger bent of als u denkt zwanger te zijn.

Vrouwen die zwanger kunnen raken, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 8 weken na beëindiging van de behandeling met Votubia. Als u, ondanks deze maatregelen, denkt dat u zwanger bent, vraag uw arts dan om advies **voordat** u verder gaat met het gebruik van Votubia.

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Votubia. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Vruchtbaarheid**

Votubia kan de vruchtbaarheid bij de man en bij de vrouw beïnvloeden. Bespreek het met uw arts als u kinderen wenst te krijgen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u zich ongewoon moe voelt (vermoeidheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking), wees dan voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

### **Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden**

Votubia bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal bepalen welke dosis Votubia u moet innemen afhankelijk van de grootte van uw lichaam en andere medicatie die u gebruikt. Bloedtesten zijn nodig gedurende de behandeling met Votubia om de hoeveelheid Votubia in uw bloed te meten en de beste dagelijkse dosis voor u te vinden. Volg zorgvuldig de instructies van uw arts op over hoeveel Votubia u moet innemen.

Als u bepaalde bijwerkingen ervaart (zie rubriek 4) terwijl u Votubia gebruikt, kan uw arts uw dosering verlagen of de behandeling stoppen, hetzij voor een korte periode, hetzij permanent.

Neem Votubia eenmaal per dag in, elke dag om dezelfde tijd. Neem het consequent met of zonder voedsel in.

Slik de tablet(ten) in hun geheel door met een glas water. Kauw niet op de tablet(ten) en maak ze niet fijn.

Indien u de tablet(ten) niet kunt doorslikken, kunt u ze omroeren in een glas water:

- Doe het benodigde aantal tabletten in een glas water (ongeveer 30 ml).
- Roer de inhoud van het glas voorzichtig om tot de tablet(ten) uit elkaar vallen en drink de inhoud dan onmiddellijk op.
- Hervul het glas met dezelfde hoeveelheid water (ongeveer 30 ml), roer de overgebleven inhoud voorzichtig om en drink alles op om zeker te zijn dat u de volledige dosis Votubia krijgt.
- Indien nodig, drink extra water om het restant in uw mond door te slikken.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

- Als u te veel Votubia heeft ingenomen of als iemand anders per ongeluk uw tabletten heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar een arts of ziekenhuis. Een spoedbehandeling kan nodig zijn.
- Neem de verpakking en deze bijsluiter mee, zodat de arts weet wat er is ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft gemist, neem de volgende dosis dan volgens schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

### Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Votubia tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Votubia bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt zijn gedefinieerd:

Zeer vaak:	treedt op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak:	treedt op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
Soms:	treedt op bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
Zelden:	treedt op bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
Zeer zelden:	treedt op bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

### Informeer onmiddellijk uw arts als u ernstige bijwerkingen ervaart:

- **Long- of ademhalingsproblemen** (zeer vaak): nieuwe symptomen of verergering ervan, zoals hoesten, pijn op de borst of plotseling opkomen van kortademigheid of bloed ophoesten. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die longembolie heet en zich voordoet als één of meer bloedvaten in uw longen verstopt raken.
- **Infecties** (zeer vaak) waaronder borstkasinfecties, ernstige infecties die gewoonlijk bekend staan als bloedvergiftiging en infecties die normaal alleen bij patiënten met orgaantransplantaties worden gezien, zoals schimmelinfecties, met symptomen zoals koorts, rillingen of andere tekenen van een infectie.
- **Nieraandoeningen**: verandering in frequentie of het afwezig zijn van plassen kunnen symptomen zijn van nierfalen en zijn waargenomen bij sommige patiënten die Votubia kregen.
- Zwelling van voornamelijk het gezicht en de hals, leidend tot ademhalingsproblemen (symptomen van een allergische reactie).

Andere bijwerkingen van Votubia zijn:

### Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

- **Mondontsteking**, pijn of een onaangenaam gevoel of open wondjes. **Vertel het uw arts** als u één van deze bijwerkingen heeft, omdat u behandeling met een mondspoeling of gel nodig zou kunnen hebben. Sommige mondspoelingen en gels kunnen zweertjes verergeren, dus controleer altijd bij uw arts voordat u iets uitprobeert.
- Hoog cholesterol en andere bloedvetten
- Leverproblemen (leidend tot een verhoging van leverenzymen in het bloed) of een afwijkende leverfunctietest (toename in bilirubine)
- Afwijkende nierfunctietest (toename in creatinine)
- Middenoorontsteking, sinusontsteking
- Hoesten
- Diarree
- Acne, huiduitslag of pukkels op uw lichaam die op acne lijken, roodheid van de huid
- Koorts
- Veranderingen in het bloedsuikergehalte (hoog of laag)
- Bloedarmoede (verlaagd hemoglobinegehalte), leidend tot een bleke huid of zich vermoeid voelen
- Verminderd aantal bloedplaatjes die het bloed helpen stollen

- Verminderd aantal witte bloedcellen, wat het risico op infectie kan verhogen
- Misselijkheid, verlies van eetlust, smaakverandering
- Zich zwak voelen
- Neusbloedingen

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

- Zwelling van uw armen, handen, voeten, enkels of andere lichaamsdelen (tekenen van vochtophoping)
- Zich slaperig of moe voelen, slaapproblemen (slapeloosheid)
- Zich angstig voelen
- Hoofdpijn
- Rode ogen (conjunctivitis)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Keelontsteking
- Overgeven, ontsteking van de maagwand (gastritis), ontsteking van de slijmvliezen
- Droge huid, roze jeukende huiduitslag op het lichaam (pityriasis rosea), huiduitslag, jeuk
- Eiwit in de urine aangetoond door een laboratoriumtest
- Verminderd aantal antilichamen in het bloed
- Huiduitslag en pijn op de handpalmen of voetzolen (hand-voetsyndroom), huidschilfering, breken van uw nagels, nagelverkleuringen
- Droge mond
- Gewichtsverlies
- Brandend maagzuur of indigestie (dyspepsie), moeite met slikken, pijn op de borst, maagpijn
- Nierfalen, eiwit in de urine
- Dehydratatie (uitdroging)
- Afscheiding uit het oog met jeuk, roodheid en zwelling
- Ophoesten van bloed
- Uitblijven van menstruatie

#### **Soms voorkomende bijwerkingen**

- Smaakverlies
- Opvliegers
- Symptomen van hartfalen zoals kortademigheid, bemoeilijkte ademhaling terwijl men ligt, zwelling van voeten of benen
- Verstopping van een bloedvat (ader) in het been (diepe veneuze trombose). Klachten kunnen bestaan uit zwelling en/of pijn in één van uw benen, meestal in de kuit, roodheid of warme huid op de aangetaste plaats
- Nieuwe gevallen van suikerziekte
- Problemen met wondgenezing
- Longembolie

Bij sommige patiënten die Votubia gebruiken, is hepatitis B reactivatie gezien. Vertel het uw arts als u symptomen van hepatitis B ervaart tijdens de behandeling met Votubia. De eerste symptomen kunnen koorts, huiduitslag, gewrichtspijn en tekenen van ontsteking omvatten. Andere symptomen kunnen zijn: vermoeidheid, verlies van eetlust, misselijkheid, geelzucht (geelverkleuring van de huid) en pijn rechts boven in de buik. Lichtgekleurde ontlasting of donkergekleurde urine kunnen ook tekenen van hepatitis zijn.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterfolie. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
- Gebruik geen verpakking die is beschadigd of tekenen van knoeien vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is everolimus.  
Elke tablet Votubia 2,5 mg bevat 2,5 mg everolimus.  
Elke tablet Votubia 5 mg bevat 5 mg everolimus.  
Elke tablet Votubia 10 mg bevat 10 mg everolimus.
- De andere stoffen in dit middel zijn butylhydroxytolueen (E321), magnesiumstearaat, lactose monohydraat, hypromellose, crospovidon type A en lactose watervrij.

### Hoe ziet Votubia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Votubia 2,5 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, langwerpige tabletten. Ze hebben de inscriptie “LCL” aan één zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 5 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, langwerpige tabletten. Ze hebben de inscriptie “5” aan één zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 10 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, langwerpige tabletten. Ze hebben de inscriptie “UHE” aan één zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 2.5 mg is beschikbaar in verpakkingen met 10, 30 of 100 tabletten. Votubia 5 mg en Votubia 10 mg zijn beschikbaar in verpakkingen met 30 of 100 tabletten. Niet alle verpakkingsgrootten of sterkten hoeven in uw land op de markt te zijn gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Deze bijsluiter is goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal ieder jaar de nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

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