

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Everolimus Teva 2,5 mg, tabletten

Everolimus Teva 5 mg, tabletten

Everolimus Teva 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 74 mg lactose.

Elke tablet bevat 149 mg lactose.

Elke tablet bevat 297 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

2,5 mg: Witte, langwerpige, platte tabletten met een schuin aflopende rand, ongeveer 10 mm lang en 4 mm breed met de inscriptie "EV" aan de ene zijde en "2,5" aan de andere zijde.

5 mg: Witte, langwerpige, platte tabletten met een schuin aflopende rand, ongeveer 12 mm lang en 5 mm breed met de inscriptie "EV" aan de ene zijde en "5" aan de andere zijde.

10 mg: Witte, langwerpige, platte tabletten met een schuin aflopende rand, ongeveer 15 mm lang en 6 mm breed met de inscriptie "EV" aan de ene zijde en "10" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker

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

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 2

aromatase-remmer.

Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong

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

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

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

Niercelcarcinoom

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

Renaal angiomyolipoom geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC)

Everolimus Teva is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met renaal angiomyolipoom, geassocieerd met TSC die een risico lopen op complicaties (gebaseerd op factoren zoals grootte van de tumor of aanwezigheid van een aneurysma of aanwezigheid van meerdere of bilaterale tumoren), maar bij wie onmiddellijke chirurgie niet noodzakelijk is. Het bewijs is gebaseerd op een analyse van de verandering van de som van de volumes van de angiomyolipomen.

Subependymaal reuscelastrocytoma (SEGA) geassocieerd met TSC

Everolimus Teva is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met SEGA, geassocieerd met TSC, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep. Het bewijs is gebaseerd op de analyse van de verandering in SEGA-volume. Bijkomend klinisch voordeel, zoals verbetering van aandoeninggerelateerde symptomen, is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

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

Dosering

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

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 10 mg everolimus. De behandeling dient te worden

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

voortgezet zolang een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

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

Dosisaanpassing als gevolg van bijwerkingen

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

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

Tabel 1 Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis everolimus

Bijwerking	Ernst¹	Everolimus dosisaanpassing
Niet-infectieuze pneumonitis	Graad 2	Overweeg onderbreking van de behandeling totdat de klachten verbeteren tot Graad ≤1. Herstart de behandeling met 5 mg per dag. Zet de behandeling stop indien er binnen 4 weken geen herstel optreedt
	Graad 3	Onderbreek de behandeling tot de symptomen verbeteren tot Graad ≤1. Overweeg herstart van de behandeling met 5 mg per dag. Als de toxiciteit Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling
	Graad 4	Stop de behandeling
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart de behandeling met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening stopzetten tot herstel tot Graad ≤1. Herstart de behandeling met 5 mg per dag
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart de behandeling met 5 mg per dag
	Graad 4	Stop de behandeling

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Andere niet-hematologische toxiciteit (met uitsluiting van metabole voorvallen)	Graad 2	Als de toxiciteit draaglijk is, is geen aanpassing van de dosis vereist. Als de toxiciteit ondraaglijk wordt, onderbreek de toediening dan tijdelijk tot herstel tot Graad ≤1. Herstart de behandeling met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek de behandeling tot herstel tot Graad ≤1. Herstart de behandeling met 5 mg per dag
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Overweeg herstart van de behandeling met 5 mg per dag. Als de toxiciteit terugkomt in Graad 3, overweeg dan het stoppen van de behandeling
	Graad 4	Stop de behandeling
Metabole voorvallen (bijv. hyperglykemie, dyslipidemie)	Graad 2	Aanpassing van de dosis is niet vereist
	Graad 3	Tijdelijke dosisonderbreking. Herstart de behandeling met 5 mg per dag
	Graad 4	Stop de behandeling
Trombocytopenie	Graad 2 (<75, ≥50x10 ⁹ /l)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Herstart de behandeling met dezelfde
	Graad 3 & 4 (<50x10 ⁹ /l)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Herstart de behandeling met 5 mg per
Neutropenie	Graad 2 (≥1x10 ⁹ /l)	Aanpassing van de dosis is niet vereist
	Graad 3 (<1, ≥0,5x10 ⁹ /l)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Herstart de behandeling met dezelfde
	Graad 4 (<0,5x10 ⁹ /l)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Herstart de behandeling met 5 mg per
Febriele neutropenie	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤2 (≥1.25x10 ⁹ /l) en geen koorts. Herstart de behandeling met 5 mg per dag
	Graad 4	Stop de behandeling

¹ Gradering op basis van de *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0*

Speciale populaties

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Ouderen (≥65 jaar)

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

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

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

Pediatrische patiënten

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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

Dosering

Renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC

De aanbevolen dosis is 10 mg everolimus eenmaal daags. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven eerstvolgende dosis te nemen.

SEGA geassocieerd met TSC

Voorzichtige titratie kan nodig zijn om het optimale therapeutische effect te bereiken. Doses die verdragen worden en doeltreffend zijn, variëren per patiënt. Gelijktijdige anti-epileptische behandeling kan het metabolisme van everolimus beïnvloeden en kan bijdragen aan deze variatie (zie rubriek 4.5). De dosering wordt geïndividualiseerd op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) gebruik makend van de formule van Dubois, waarbij het gewicht (W) in kilogrammen en de lengte (L) in centimeters wordt aangegeven:

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

De aanbevolen startdosis van everolimus voor de behandeling van patiënten met SEGA is 4,5 mg/m². Op basis van farmacokinetische simulaties (zie rubriek 5.2) wordt voor patiënten in de leeftijd van 1 tot

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 6

nog geen 3 jaar een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m² aanbevolen. Verschillende sterktes van Everolimus Teva kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken.

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

Een geïndividualiseerde dosering moet getitreerd worden door de dosis in stappen van 2,5 mg te verhogen om de doel-dalconcentratie voor een optimale klinische respons te bereiken. Bij het plannen van de dosistitratie moet rekening gehouden worden met de werkzaamheid, veiligheid, gelijktijdig gebruikte behandeling en de huidige dalconcentratie. De geïndividualiseerde dosistitratie kan gebaseerd worden op een eenvoudige evenredigheid:

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

Bijvoorbeeld de huidige dosis van een patiënt op basis van BSA is 2,5 mg met een 'steady-state'-concentratie van 4 ng/ml. Om een doelconcentratie boven de onderste C_{min}-limiet van 5 ng/ml te behalen, bijv. 8 ng/ml, moet de nieuwe everolimusdosis 5 mg zijn (een verhoging van 2,5 mg ten opzichte van de huidige dagelijkse dosis). Indien de herziene dosis geen veelvoud is van 2,5 mg, moet worden afgerond op de eerstvolgende beschikbare tabletsterkte.

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

Het SEGA volume moet ongeveer 3 maanden na het starten van de behandeling met everolimus worden geëvalueerd. Bij opeenvolgende dosisaanpassingen dient rekening te worden gehouden met verandering in het SEGA volume, de bijbehorende dalconcentratie en verdraagbaarheid.

Als eenmaal een stabiele dosis is bereikt, moeten de dalconcentraties elke 3 tot 6 maanden worden gecontroleerd bij patiënten met een veranderende lichaamsoppervlakte of elke 6 tot 12 maanden bij patiënten met een stabiele lichaamsoppervlakte, gedurende de hele behandeling.

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

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

Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

In geval van ernstige en/of ondraaglijke vermoede bijwerkingen kan een verlaging van de dosis en/of een tijdelijke onderbreking van de behandeling met everolimus nodig zijn. Voor bijwerkingen van Graad 1 is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Als een dosisverlaging nodig is, is de aanbevolen dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagdosis. Voor dosisverlagingen lager dan de laagste beschikbare sterkte, moet een dosering op alternerende dagen worden overwogen.

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

Tabel 2 Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis everolimus

Bijwerking	Ernst¹	Everolimus dosisaanpassing
Niet-infectieuze pneumonitis	Graad 2	Overweeg onderbreking van de behandeling totdat de klachten verbeteren tot Graad ≤ 1 . Herstart everolimus met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Zet de behandeling stop indien er binnen 4 weken geen herstel optreedt.
	Graad 3	Onderbreek everolimus tot de symptomen verbeteren tot Graad ≤ 1 . Overweeg herstart van everolimus met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met everolimus
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart everolimus met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening onderbreken tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart everolimus met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart everolimus met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met everolimus
Andere niet-hematologische toxiciteit (met uitsluiting van metabole voorvallen)	Graad 2	Als de toxiciteit draaglijk is, is geen aanpassing van de dosis vereist. Als de toxiciteit ondraaglijk wordt, onderbreek de toediening dan tijdelijk tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart everolimus met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek everolimus tot herstel tot Graad ≤ 1 . Herstart everolimus met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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

Therapeutische “drugmonitoring”

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is noodzakelijk voor patiënten die behandeld worden voor SEGA. Dalconcentraties moeten ten minste 1 week na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosismwijziging of wijziging van farmaceutische vorm, na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie rubriek "Leverfunctiestoornissen" hieronder en rubriek 5.2). Dalconcentraties moeten 2 tot 4 weken na het starten of wijzigen van gelijktijdig toegediende CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.4 en 4.5) geëvalueerd worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen.

Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is een te overwegen optie voor patiënten die behandeld worden voor renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC (zie rubriek 5.1), na het starten van of verandering in gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren of -remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie rubriek "Leverfunctiestoornissen" hieronder en rubriek 5.2).

Waar mogelijk moet dezelfde test en hetzelfde laboratorium voor therapeutische drugmonitoring gebruikt worden gedurende de hele behandeling.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

- Patiënten met renale angiomyolipomen geassocieerd met TSC:
 - o Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A): de aanbevolen dosis is 7,5 mg per dag.
 - o Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): de aanbevolen dosis is 5 mg per dag.
 - o Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): everolimus is alleen aanbevolen indien de nagestreefde gunstige effecten opwegen tegen het risico. In dat geval mag een dosis van 2,5 mg per dag niet worden overschreden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
De dosis moet worden aangepast als de leverstatus (Child-Pugh) van een patiënt tijdens de behandeling verandert.
- Patiënten met SEGA geassocieerd met TSC:
 - o Patiënten <18 jaar:
Everolimus wordt niet aanbevolen voor patiënten <18 jaar met SEGA en een leverfunctiestoornis.
 - o Patiënten ≥18 jaar:
 - o Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A): 75% van de aanbevolen startdosis berekend

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

- op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): 50% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
 - Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): everolimus wordt alleen aanbevolen als het gewenste voordeel opweegt tegen het risico. In dit geval mag 25% van de dosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte) niet worden overschreden.
- Volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen te worden beoordeeld ten minste 1 week na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh).

Pediatrische patiënten

- De veiligheid en werkzaamheid van everolimus bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar met renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC in afwezigheid van SEGA zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.
 - De veiligheid, de werkzaamheid en het farmacokinetisch profiel van everolimus bij kinderen jonger dan 1 jaar met TSC die SEGA hebben zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).
- In klinische studies werd geen invloed van everolimus op de groei en puberteitsontwikkeling gevonden.

Wijze van toediening

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Voor patiënten met TSC die SEGA hebben en die geen tabletten kunnen doorslikken, kan (kunnen) de tablet(ten) volledig gedispergeerd worden in een glas met ongeveer 30 ml water door zacht te roeren tot de tablet(ten) volledig uiteengevallen is(zijn) (ongeveer 8,5 minuten) onmiddellijk voor het opdrinken. Na het doorslikken van de dispersie, moet elk residu opnieuw gedispergeerd worden in hetzelfde volume water en doorgeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycine-derivaten, waaronder everolimus.

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is vaak gemeld bij patiënten die everolimus gebruiken (zie rubriek 4.8).

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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 tekenen en symptomen zoals hypoxie, pleurale effusie, hoest of dyspneu, en bij wie infectieuze, neoplastische en andere niet-geneesmiddel gerelateerde oorzaken zijn uitgesloten door middel van daarvoor geschikt onderzoek. Opportunistische infecties zoals pneumocystis jirovecii (carinii)-pneumonie (PJP/PCP) moeten worden uitgesloten in de differentiaaldiagnose van niet-infectieuze pneumonitis (zie "Infecties" hieronder). Patiënten moet worden geadviseerd nieuwe respiratoire symptomen of verergering ervan onmiddellijk te melden.

Patiënten bij wie zich radiologische veranderingen ontwikkelen die duiden op niet-infectieuze pneumonitis en die weinig of geen symptomen hebben, mogen de everolimus behandeling voortzetten zonder dosisaanpassingen.

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Als de symptomen matig zijn (Graad 2) of ernstig (Graad 3), kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwenen zijn.

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Als de symptomen matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat verbetering van de symptomen optreedt. Het gebruik van corticosteroïden kan geïndiceerd zijn. Everolimus 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 everolimus te worden gestaakt en kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwijnen.

Everolimus mag opnieuw opgestart worden met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend, afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

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

Infecties

Everolimus heeft immunosuppressieve eigenschappen en kan de patiënt vatbaar maken voor bacteriële, schimmel betreffende, virale of protozoale infecties, inclusief infecties met opportunistische pathogenen (zie rubriek 4.8). Lokale en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties, zoals aspergillose, candidiasis of PJP/PCP en virale infecties, waaronder reactivatie van het hepatitis B virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken.

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met sepsis, respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal.

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met sepsis (met inbegrip van septische shock), respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal bij volwassen en pediatrie patiënten (zie rubriek 4.8).

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

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

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

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

Stomatitis

Stomatitis, waaronder mondzweren en orale mucositis, is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met everolimus (zie rubriek 4.8). Stomatitis treedt meestal op tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Een studie met één behandelingsarm bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die behandeld werden met everolimus en exemestaan doet vermoeden dat een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd, die als mondspoeling werd gebruikt tijdens de eerste 8 weken van de behandeling, de incidentie en ernst van stomatitis kan doen afnemen (zie rubriek 5.1). Het behandelen van stomatitis kan daarom profylactisch (bij volwassenen) en/of therapeutisch gebruik van lokale behandelingen omvatten, zoals een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd als

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

mondspoeling. Producten die alcohol, waterstofperoxide, jodium en tijmderivaten bevatten, dienen echter te worden vermeden omdat deze de aandoening kunnen verergeren. Controle op en behandeling van een schimmelinfectie wordt aanbevolen, vooral bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen op basis van een steroïd. Antischimmelmiddelen mogen niet worden gebruikt tenzij een schimmelinfectie is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.5).

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Bloedingen

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

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

Voorvallen van nierfalen

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

Laboratoriumtesten en controles

Nierfunctie

Stijgingen van serumcreatinine, doorgaans mild, en proteïnurie zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Controle van de nierfunctie, waaronder meting van bloedureum (BUN), eiwit in de urine of serumcreatinine, wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met everolimus en periodiek daarna.

Bloedglucose

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

Bloedlipiden

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

Hematologische parameters

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

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

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Functionele carcinoïd tumoren

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

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

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

Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een **matige** CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Dosisaanpassingen van Everolimus Teva worden overwogen op basis van de voorspelde AUC (zie rubriek 4.5).

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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

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

Men dient voorzichtig te zijn indien everolimus in combinatie met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index wordt gebruikt vanwege de kans op geneesmiddeleninteracties.

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Als everolimus wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. pimozone, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine of ergotalkaloïde-derivaten), moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Als everolimus wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (zoals pimozone, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine, ergotalkaloïdderivaten of carbamazepine), moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

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

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

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Everolimus wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij patiënten:

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

Vaccinaties

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Voor pediatrische patiënten met SEGA die geen onmiddellijke behandeling nodig hebben, wordt het aangeraden om het aanbevolen kindervaccinatieschema met levende virusvaccins af te ronden voor de start van de therapie in overeenstemming met de lokale behandelingsrichtlijnen.

Complicaties bij wondgenezing

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

Complicaties bij bestralingstherapie

Ernstige en hevige stralingsreacties (zoals bestralingsoesofagitis, bestralingspneumonitis en

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 16

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

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

Hulpstof

Lactose

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

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 reageren. Everolimus is *in vitro* een competitieve CYP3A4-remmer en een gemengde CYP2D6-remmer.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 3.

CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

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

CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

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

Tabel 3 Effecten van andere werkzame stoffen op everolimus

Werkzame stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C_{max} Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Sterke CYP3A4/PgP remmers		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-voud (bereik 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-voud	Gelijktijdige behandeling van everolimus en sterke remmers wordt niet aanbevolen

EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 17

	(bereik 2,6-7,0)	
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie te verwachten	
Telitromycine, claritromycine		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Matige CYP3A4/PgP remmers		
Erytromycine	AUC ↑4,4-voud (bereik 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-voud (bereik 0,9-3,5)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden.
Imatinib	AUC ↑ 3,7-voud C _{max} ↑ 2,2-voud	
Verapamil	AUC ↑3,5-voud (bereik 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-voud (bereik 1,3-3,8)	Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom/renaal angiomyolipoom Indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben, kan dosisreductie naar 5 mg per dag of 2,5 mg dagelijks worden overwogen. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Als gevolg van de interindividuele variabiliteit zijn de aanbevolen dosisaanpassingen mogelijk niet optimaal bij alle personen, daarom wordt nauwlettende controle op bijwerkingen aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4). Als de matige remmer wordt gestaakt, overweeg dan een wash-out-periode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis everolimus wordt teruggebracht naar de dosis die werd gebruikt vóór de start van de
Ciclosporine oraal	AUC ↑2,7-voud (bereik 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-voud (bereik 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-remmer)	AUC ↑2,5-voud C _{max} ↑2,5-voud	
Fluconazol	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten	
Diltiazem		
Dronedaron	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten	
Amprenavir, fosamprenavir	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten	

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 18

		gelijktijdige toediening. <i>Voor patiënten met renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC</i> Zie ook <i>Therapeutische “drugmonitoring” in rubriek 4.2.</i> <i>Renaal angiomyolipoom/SEGA</i> <i>Voor patiënten met SEGA geassocieerd met TSC:</i> Verminder de dagelijkse dosis met ongeveer 50% indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben. Verdere dosisverminderingen kunnen nodig zijn om bijwerkingen te beheersen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Dalconcentraties van everolimus moeten ten minste 1 week na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis everolimus wordt teruggebracht naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De everolimus dalconcentratie moet ten minste 1 week later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
Grapefruitsap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (het effect varieert sterk)	Combinatie dient te worden vermeden
Sterke en matige CYP3A4 inductoren		
Rifampicine	AUC ↓63% (bereik 0-80%)	Vermijd het gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren.

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

	$C_{\max}$ ↓58% (range 10-70%)	
Dexamethason	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten	<i>Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom/renaal angiomyolipoom</i> Als patiënten gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-inductor nodig hebben, dient een dosisverhoging van 10 mg/dag tot 20 mg/dag everolimus te worden overwogen, met verhogingen van 5 mg of minder op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor. Naar verwachting past deze dosis everolimus de AUC aan het bereik aan dat zonder inductoren is waargenomen. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Als behandeling met de inductor wordt gestaakt, overweeg dan een wash-out-periode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante enzym de-inductie), vóórdat de dosis everolimus wordt teruggebracht naar de dosis die is gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening. <i>Voor patiënten met renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC</i> Zie ook <i>Therapeutische “drugmonitoring” in rubriek 4.2.</i> <i>Renaal angiomyolipoom/SEGA</i> Voor patiënten met SEGA geassocieerd met TSC: Patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-inductoren krijgen, kunnen een hogere dosis everolimus nodig hebben om dezelfde blootstelling te bereiken als patiënten die geen
Anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten	
Efavirenz, nevirapine	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten	

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 20

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.

Bij toevoeging van een andere gelijktijdige krachtige CYP3A4-inductor hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het starten met de aanvullende inductor. Pas de dosis aan in stappen van 2,5 mg als nodig om de doel-dalconcentratie te handhaven. Bij het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren. Als alle krachtige inductoren gestopt worden, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante afname in enzyminductie), vóórdat de dosis everolimus teruggebracht wordt naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De dalconcentraties van everolimus moeten 2 tot 4 weken later bepaald worden omdat er rekening moet worden

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

		gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
Sint Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten	Preparaten die Sint Janskruid bevatten dienen niet te worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus

Actieve stoffen waarvan de plasmaconcentratie kan worden gewijzigd door everolimus

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

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

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

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 22

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers

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

Vaccinaties

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

Stralingsbehandeling

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van everolimus bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder embryotoxiciteit en foetustoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

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

Borstvoeding

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

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Vruchtbaarheid

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Vruchtbaarheid

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

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

Everolimus heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines als zij vermoeidheid ervaren tijdens de behandeling met Everolimus Teva.

4.8 Bijwerkingen

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

Tabel met een overzicht van de bijwerkingen

Tabel 4 geeft de frequentiegroepen van bijwerkingen weer van meldingen in de gepoolde analyse beschouwd voor de veiligheidspooling. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie en frequentie categorie. Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen gemeld in klinische studies

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer vaak	Infecties ^{a,*}
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Anemie
Vaak	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
Soms	Pancytopenie
Zelden	Zuivere rode bloedcelaplasie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer vaak	Afgenomen eetlust, hyperglykemie, hypercholesterolemie
Vaak	Hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokaliëmie, dehydratie, hypocalciëmie
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Insomnia
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Soms	Ageusie
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak	Ooglidoedeem
Soms	Conjunctivitis
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	Congestief hartfalen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak	Bloeding ^b , hypertensie, lymfoedeem ^g
Soms	Opvliegers, diepe veneuze trombose
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Pneumonitis ^c , bloedneus, hoest
Vaak	Dyspneu
Soms	Hemoptyse, longembolie
Zelden	Acute respiratory-distress syndrome

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Stomatitis ^d , diarree, nausea
Vaak	Braken, droge mond, buikpijn, slijmvliesontsteking, orale pijn, dyspepsie, dysfagie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash, pruritus
Vaak	Droge huid, nagelafwijkingen, milde alopecia, acne, erytheem, onychoclasie, palmoplantair erythrodermiesyndroom, huidexfoliatie, huidlaesies
Zelden	Angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Proteïnurie*, bloedcreatinine verhoogd, nierfalen*
Soms	Vaker urineren overdag, acuut nierfalen*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Onregelmatige menstruatie ^e
Soms	Amenorroe ^{e,*}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem
Vaak	Pyrexie
Soms	Non-cardiale borstkaspijn, verstoorde wondgenezing
Onderzoeken	
Zeer vaak	Gewicht verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend	Radiatie-recallfenomeen, versterking van de stralingsreactie ^f
* Zie ook paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"	
a. Omvat alle bijwerkingen binnen de systeem/orgaanklasse "infecties en parasitaire aandoeningen" inclusief (vaak) pneumonie, urineweginfectie; (soms) bronchitis, herpes zoster, sepsis, abces en geïsoleerde gevallen van opportunistische infecties [bijv. aspergillose, candidiasis, PJP/PCP en hepatitis B (zie ook rubriek 4.4)] en (zelden) virale myocarditis	
b. Inclusief verscheidene niet individueel genoteerde gevallen van bloeding op verschillende plaatsen	
c. Omvat (zeer vaak) pneumonitis, (vaak) interstitiële longziekte, longinfiltratie en (zelden) alveolaire bloeding, longvergiftiging en alveolitis	
d. Omvat (zeer vaak) stomatitis, (vaak) afteuze stomatitis, mond- en tongulceratie en (soms) glossodynie, glossitis	
e. Frequentie gebaseerd op aantal vrouwen van 10 tot 55 jaar in de gepoolde gegevens	
f. Bijwerking vastgesteld in de postmarketingervaring	
g. Bijwerking werd vastgesteld op basis van postmarketingmeldingen. De frequentie werd bepaald op basis van de veiligheidspool van oncologische onderzoeken	

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In klinische studies en in spontane postmarketingmeldingen, werd everolimus geassocieerd met ernstige gevallen van hepatitis B reactivatie. Hieronder waren gevallen van fatale afloop. Reactivatie van een infectie is een te verwachten gebeurtenis gedurende periodes van immunosuppressie.

In klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van nierfalen (waaronder met fatale afloop) en proteïnurie. Controle van de nierfunctie wordt aangeraden (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Oudere patiënten

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

- EXIST-3 (CRAD001M2304): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie waarbij een aanvullende behandeling van lage en hoge everolimus-blootstelling (laag dalbereik [LT] van 3-7 ng/ml [n=117] en hoog dalbereik [HT] van 9-15 ng/ml [n=130]) werd vergeleken met placebo (n=119) bij patiënten met TSC en refractaire partiële epilepsieaanvallen die 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten. De mediane duur van de dubbelblinde periode was 18 weken. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan everolimus (361 patiënten die ten minste één dosis everolimus ingenomen hebben) was 30,4 maanden (bereik 0,5 tot 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=79) versus placebo (n=39) bij patiënten met TSC plus renale angiomyolipomen (n=113) of sporadische lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renale angiomyolipomen (n=5). De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 48,1 weken (bereik 2 tot 115) voor patiënten die behandeld werden met everolimus en 45,0 weken (bereik 9 tot 115) voor de

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

- patiënten in de placebogroep. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan everolimus (112 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 46,9 maanden (bereik 0,5 tot 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=78) versus placebo (n=39) bij patiënten met een TSC die SEGA hebben, ongeacht de leeftijd. De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 52,2 weken (bereik 24 tot 89) bij de patiënten die everolimus kregen, en 46,6 weken (bereik 14 tot 88) bij de patiënten die placebo kregen. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan everolimus (111 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 47,1 maanden (bereik 1,9 tot 58,3).
 - CRAD001C2485: Dit was een prospectieve, open-label en eenarmige fase II-studie van everolimus bij patiënten met SEGA (n=28). De mediane duur van de blootstelling was 67,8 maanden (bereik 4,7 tot 83,2).

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

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

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

Tabel met een overzicht van de bijwerkingen

Tabel 5 toont de incidentie van bijwerkingen gebaseerd op samengevoegde gegevens van patiënten die blootgesteld werden aan everolimus in de drie TSC-studies (waaronder zowel de dubbelblinde studies als de open-label vervolgstudie, waar van toepassing). Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie. Frequentie categorieën 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 5 Bijwerkingen gemeld in TSC-studies

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer vaak	Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, pneumonie ^a , urineweginfectie, sinusitis, faryngitis
Vaak	Middenoorontsteking, cellulitis, streptokokkenfaryngitis, virale gastro-enteritis, gingivitis
Soms	Herpes zoster, sepsis, virale bronchitis

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypercholesterolemie
Vaak	Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia, agressie, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Dysgeusie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoesten
Vaak	Epistaxis, pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Stomatitis ^b , diarree, braken
Vaak	Constipatie, nausea, buikpijn, flatulentie, pijn in de mond, gastritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash ^c , acne
Vaak	Droge huid, acneïforme dermatitis, pruritus, alopecia
Soms	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer vaak	Amenorroe ^d , onregelmatige menstruatie ^d
Vaak	Menorragie, ovariumcyste, vaginale hemorragie
Soms	Uitgestelde menstruatie ^d
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid
Onderzoeken	
Vaak	Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd luteïniserend hormoon, gewichtstoename
Soms	Verhoogd follikelstimulerend hormoon in het bloed
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend ^e	Radiatie-recallfenomeen, versterking van de stralingsreactie

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 29

- a. Omvat PJP/PCP
- b. Omvat (zeer vaak) stomatitis, mondzweren, aften, (vaak) zweren op de tong, zweren op de lippen en (soms) pijnlijk tandvlees, glossitis
- c. Omvat (zeer vaak) rash; (vaak) erythemateuze rash, erytheem en (soms) gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, maculaire rash.
- d. Frequentie gebaseerd op een aantal vrouwen tussen 10 en 55 jaar in de gepoolde gegevens terwijl ze werden behandeld
- e. Bijwerking vastgesteld in de postmarketingervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 30

18 jaar en 27 van de 203 patiënten (13%) van 18 jaar of ouder. In een groep van 409 patiënten jonger dan 18 jaar die everolimus kregen, werden twee fatale gevallen gemeld die te wijten waren aan een infectie.

Ouderen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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/m²/dag. Er werden geen verschijnselen van acute toxiciteit gemeld in deze gevallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische agentia , proteïnekinaseremmers, ATC-code:

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 31

L01EG02

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker

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

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

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

Een totaal van 724 patiënten werd gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar de combinatie everolimus (10 mg per dag) + exemestaan (25 mg per dag) (n=485) of naar de placebo + exemestaan-

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 32

arm (25 mg per dag) (n=239). Op het moment van de finale OS-analyse was de mediane duur van de behandeling met everolimus 24,0 weken (bereik 1,0-199,1 weken). De mediane duur van de behandeling met exemestaan was langer in de everolimus + exemestaan-groep na 29,5 weken (1,0-199,1) vergeleken met 14,1 weken (1,0-156,0 weken) voor de placebo + exemestaan-groep.

De werkzaamheidsresultaten voor het primaire eindpunt werden verkregen uit de definitieve PFS-analyse (zie Tabel 6 en Figuur 1). De patiënten in de placebo + exemestaan-arm stapten niet over naar everolimus op het moment van progressie.

Tabel 6 BOLERO-2 werkzaamheidsresultaten

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

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

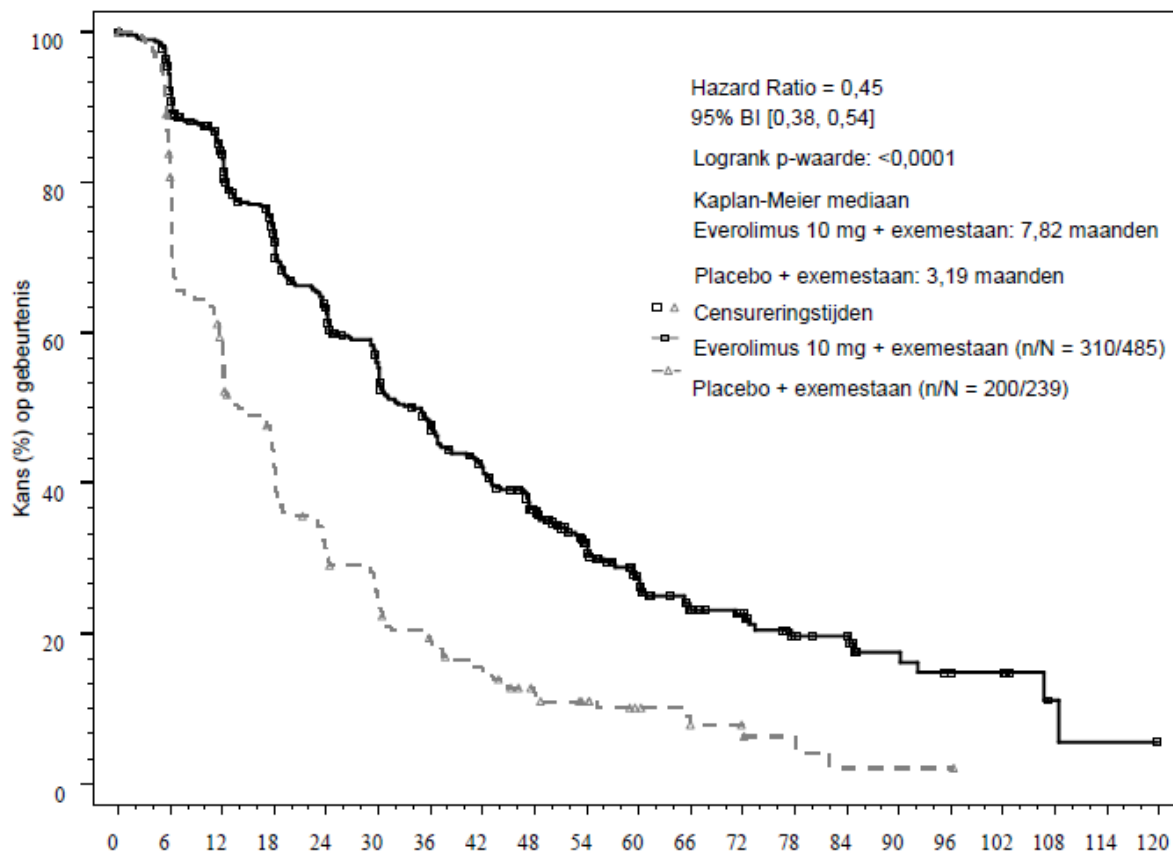
**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 33



Aantal patiënten dat nog risico loopt	Tijd (weken)																							
Tijd (weken)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120			
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0			
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0			

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

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

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), een drie-armige gerandomiseerde open-label fase II-studie van everolimus in combinatie met exemestaan versus everolimus alleen versus capecitabine bij de

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 34

behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve lokaal gevorderde, terugkerende of gemetastaseerde borstkanker na terugkeer of progressie op een eerdere behandeling met letrozol of anastrozol.

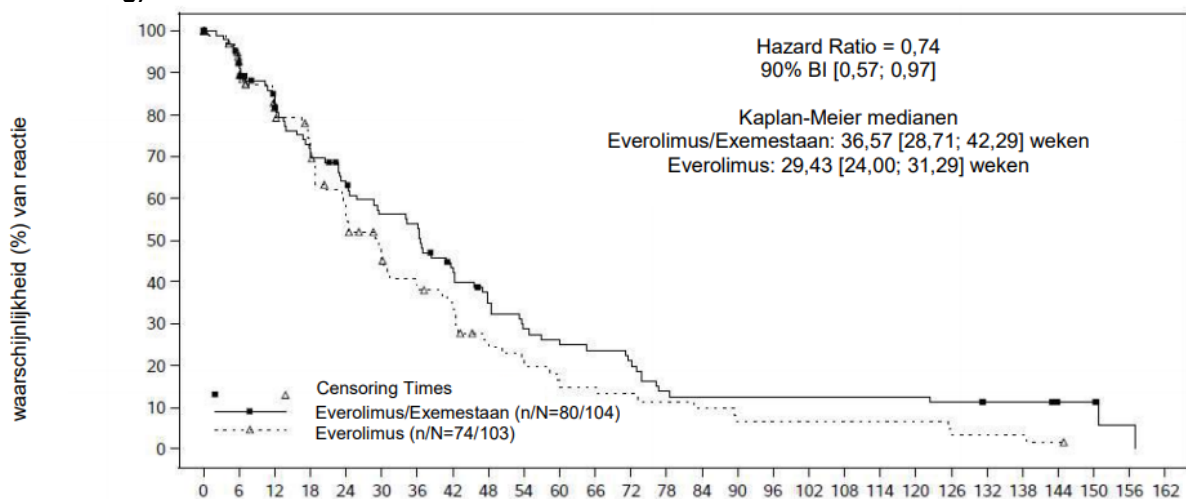
Het primaire eindpunt van de studie was om de HR van PFS te schatten voor everolimus + exemestaan versus everolimus alleen. Het belangrijkste secundaire eindpunt was om de HR van PFS te schatten voor everolimus + exemestaan versus capecitabine.

Andere secundaire eindpunten zijn de beoordeling van de OS, de mate van objectieve respons, de mate van klinisch voordeel, de veiligheid, de tijd tot ECOG performance verslechtering, de tijd tot QoL verslechtering en de behandeltevredenheid (TSQM). Er waren geen formele statistische vergelijkingen gepland.

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

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

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



**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 35

Aantal patiënten dat nog risico loopt										Tijd (weken)																											
Tijd (weken)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162									
Everolimus/Exemestaan	104	91	80	66	57	49	47	35	28	23	21	19	17	11	10	10	10	10	10	10	10	9	7	7	4	4	1	0									
Everolimus	103	87	69	60	46	33	27	23	15	13	10	9	8	7	6	4	4	4	4	4	4	2	2	2	1	0	0	0									

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

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

Gevorderde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong (pNET)

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), een fase III-, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van everolimus plus de beste ondersteunende zorg (BSC) versus placebo plus BSC bij patiënten met gevorderde pNET, toonde een statistisch significant klinisch voordeel van everolimus ten opzichte van placebo door een 2,4-voudige verlenging van de mediane progressievrije overleving (PFS) (11,04 maanden versus 4,6 maanden), (HR 0.35, 95% CI: 0,27, 0,45, $p < 0,0001$) (zie tabel 7 en figuur 3).

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

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

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

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

Na progressie van de ziekte of na het deblinderen van het onderzoek, stapten 172 van de 203 patiënten (84,7%) die in eerste instantie gerandomiseerd waren naar placebo over naar open-label everolimus.

EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG EVEROLIMUS TEVA 5 MG EVEROLIMUS TEVA 10 MG tabletten	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 10 juli 2024
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 36

De mediane duur van de open-labelbehandeling was 47,7 weken bij alle patiënten; 67,1 weken bij de 53 patiënten gerandomiseerd naar everolimus die overstapten naar open-label everolimus en 44,1 weken bij de 172 patiënten gerandomiseerd naar placebo die overstapten naar open-label everolimus.

Tabel 7 RADIANT-3 – Werkzaamheidsresultaten

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

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

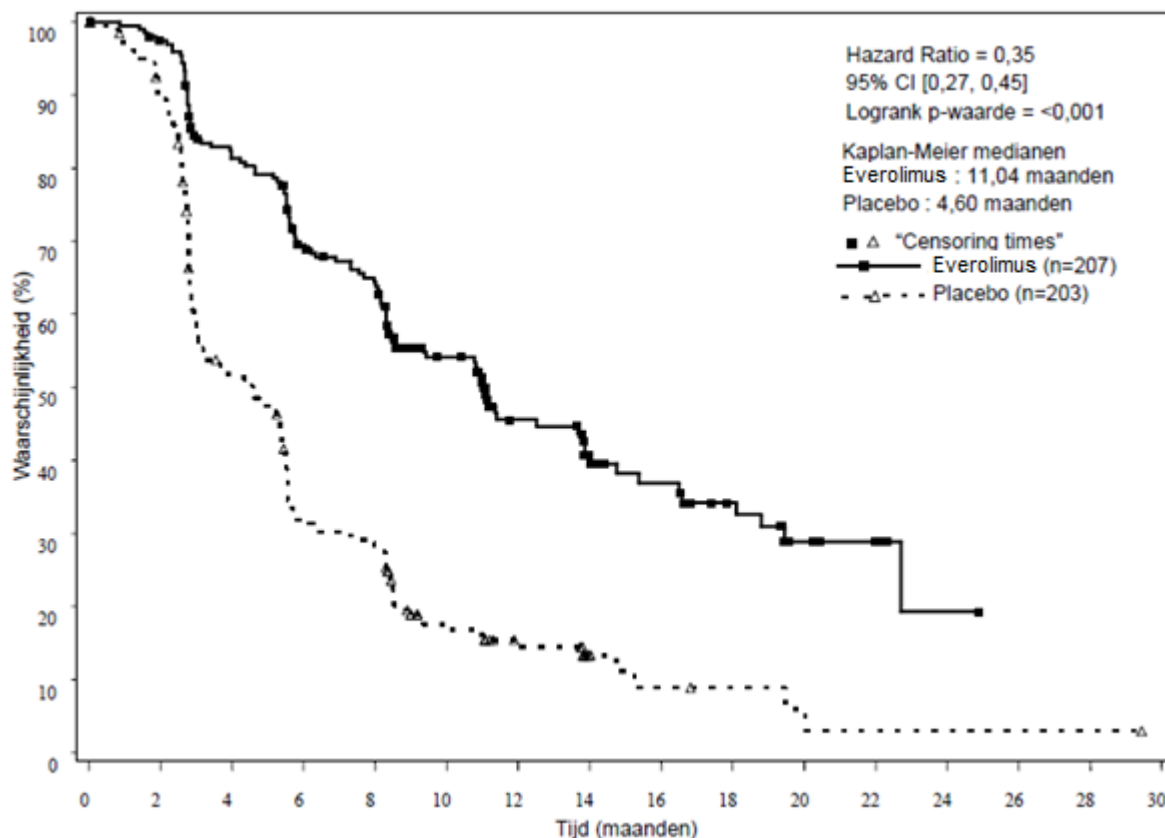
EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 37



Aantal patiënten die nog steeds risico lopen	Tijd (maanden)															
Everolimus	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Gevorderde neuro-endocriene tumoren van gastro-intestinale of long-oorsprong

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

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

EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG EVEROLIMUS TEVA 5 MG EVEROLIMUS TEVA 10 MG tabletten	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 10 juli 2024
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 38

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

De werkzaamheidsresultaten voor het primaire eindpunt PFS (onafhankelijke radiologische beoordeling) werden verkregen uit de finale PFS-analyse (zie Tabel 8 en Figuur 4). De werkzaamheidsresultaten voor PFS (onderzoeker radiologische beoordeling) werden verkregen uit de definitieve OS-analyse (zie Tabel 8).

Tabel 8 RADIANT-4 – Progressievrije overlevingsresultaten

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

Figuur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier progressievrije overlevingscurves (onafhankelijke radiologische beoordeling)

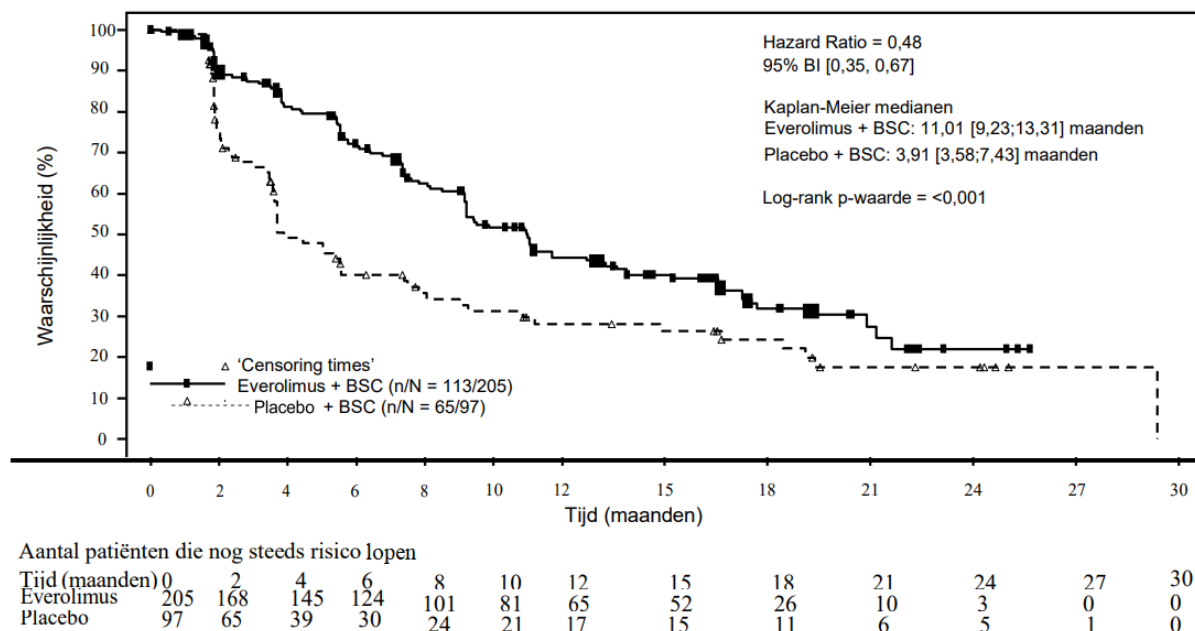
**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 39



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

Figuur 5 RADIANT-4 – Progressievrije overlevingsresultaten per vooraf gespecificeerde patiëntensubgroep (onafhankelijke radiologische beoordeling)

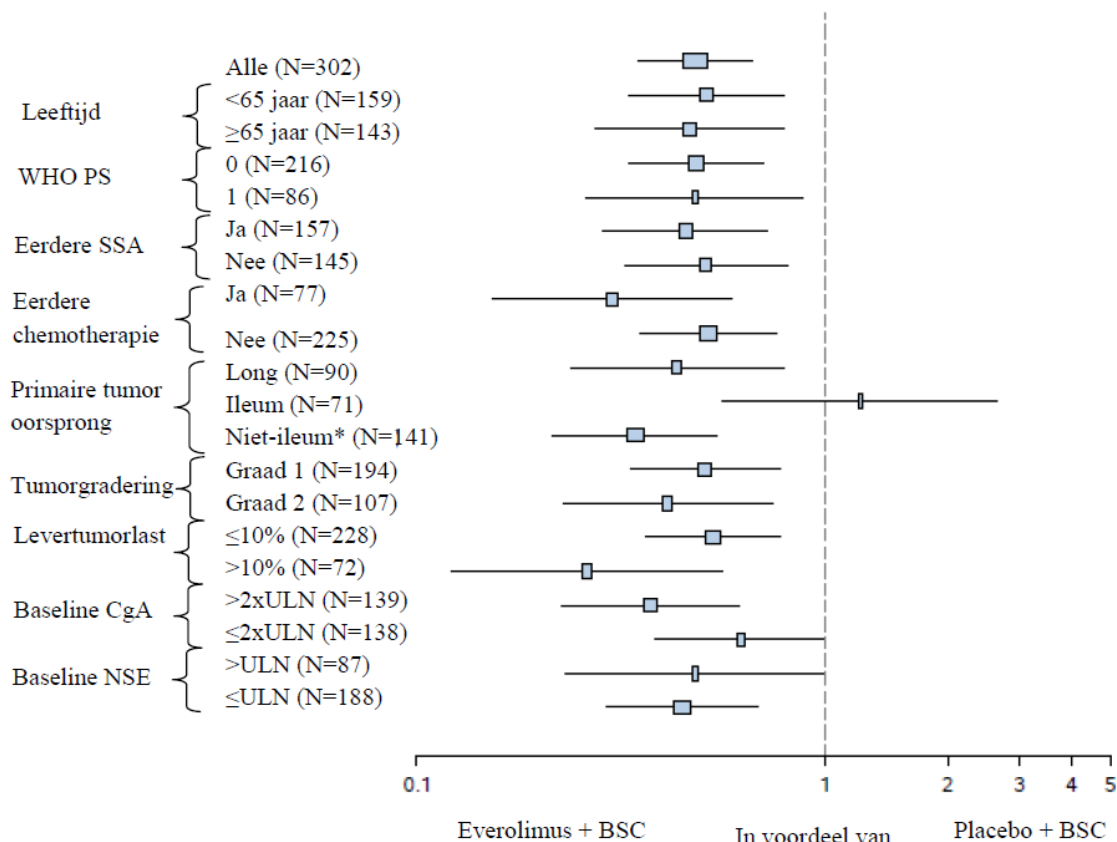
**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 40



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

ULN: Upper limit of normal

CgA: Chromogranine-A

NSE: Neuron-specific enolase

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

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

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

Gevorderd niercelcarcinoom

RECORD-1 (study CRAD001C2240), een fase III, internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin everolimus 10 mg/dag en placebo werden vergeleken, beide in combinatie met de beste ondersteunende zorg, werd uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerd

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 41

niercelcarcinoom bij wie de ziekte progressief was geworden tijdens of na behandeling met VEGFR-TKI (vasculaire endotheliale groeifactor receptor tyrosinekinase remmer) (sunitinib, sorafenib, of zowel sunitinib als sorafenib). Eerdere behandeling met bevacizumab en interferon- α was eveneens toegestaan. Patiënten werden gestratificeerd volgens de “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” (MSKCC) prognostische score (groepen met gunstig *versus* matig *versus* slecht risico) en eerdere antikankerbehandeling (1 *versus* 2 eerdere VEGFR-TKI's).

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

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

Everolimus was superieur ten opzichte van placebo in het primaire eindpunt van progressievrije overleving, met een statistisch significante vermindering van 67% in het risico op progressie of overlijden (zie Tabel 9 en Figuur 6).

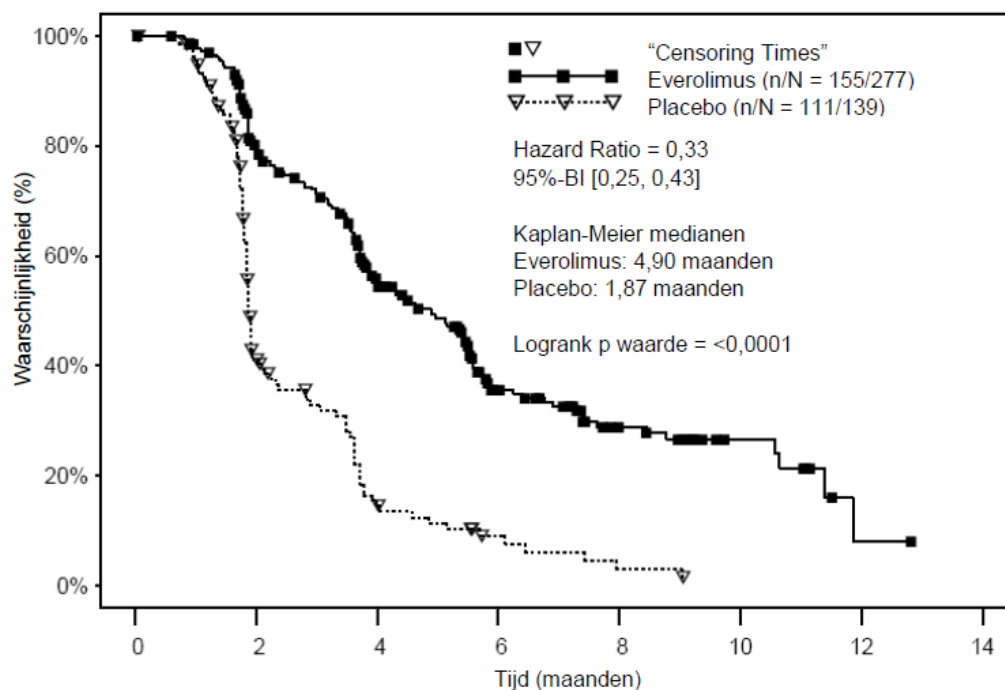
Tabel 9 RECORD-1 – Resultaten van progressievrije overleving

Populatie	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%-BI)	p- waarde
		Mediane progressievrije overleving (maanden) (95%-BI)			
Primaire analyse					
Totaal (geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 a
Ondersteunende/sensitiviteitsanalyses					
Totaal (lokale beoordeling door onderzoeker)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 a
MSKCC prognostische score (geblindeerde onafhankelijke centrale review)					

EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG EVEROLIMUS TEVA 5 MG EVEROLIMUS TEVA 10 MG tabletten	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 10 juli 2024
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 42

Gunstig risico	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Matig risico	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Slecht risico	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Gestratificeerde log-rank test					

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



Aantal patiënten die nog steeds risico lopen								
Tijd (maanden)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

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

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

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 43

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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 kan het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte verlagen. Bij patiënten met TSC verhoogt behandeling met everolimus VEGF-A-gehalten en verlaagt de VEGF-D-gehalten. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze sclerose complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Verlies van ofwel TSC1 ofwel TSC2 leidt tot verhoogde rheb-GTP niveaus, een GTP-ase van de RAS-familie, die een activering van mTOR C1 bewerkstelligt. mTORC1 activering leidt tot een "downstream" signaaltransductie cascade van kinase, met inbegrip van de activering van de S6 kinasen. Bij het TSC-syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studie ter evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van everolimus werd uitgevoerd bij patiënten met TSC plus renale angiomyolipomen. Aanwezigheid van minstens één angiomyolipoom met een grootste diameter van ≥ 3 cm bij CT/MRI (gebaseerd op een evaluatie door de lokale radioloog) was vereist voor inclusie.

Het primaire eindpunt van werkzaamheid was het angiomyolipoomresponspercentage op basis van onafhankelijke centrale radiologische beoordeling. De analyse werd gestratificeerd naar het gebruik van enzyminducerende anti-epileptica bij randomisatie (ja/nee).

Belangrijke secundaire eindpunten waren de tijd tot progressie van het angiomyolipoom en het huidlaesieresponspercentage.

In totaal werden 118 patiënten gerandomiseerd, 79 naar everolimus 10 mg per dag en 39 naar placebo.

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 44

De mediane leeftijd was 31 jaar (spreiding: 18 tot 61 jaar; 46,6% was <30 jaar bij inclusie), 33,9% waren mannen en 89,0% waren Kaukasisch. 83,1% van de geïnccludeerde patiënten had angiomyolipomen ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78,0% had bilaterale angiomyolipomen en 39,0% had voorheen een embolisatie van de nieren/nefrectomie ondergaan; 96,6% had huidlaesies bij de start van de studie en 44,1% had doel-SEGA's (minstens één SEGA met een grootste diameter ≥ 1 cm).

De resultaten toonden aan dat het primaire doel, de beste algehele angiomyolipoomrespons, bereikt werd met een percentage voor de beste algehele respons van 41,8% (95% BI: 30,8 - 53,4) in de everolimusgroep en 0% (95% BI: 0,0 - 9,0) in de placebogroep ($p < 0,0001$) (Tabel 10).

Voor patiënten die in eerste instantie met placebo werden behandeld was cross-over naar de everolimusgroep toegestaan bij progressie van de angiomyolipomen en bij onderkenning van superioriteit van behandeling met everolimus ten opzichte van behandeling met placebo. Bij de uiteindelijke analyse (4 jaar na de randomisatie van de laatste patiënt) was de mediane duur van blootstelling aan everolimus 204,1 weken (bereik 2 tot 278). Het percentage voor de beste algehele angiomyolipoomrespons was toegenomen tot 58,0% (95% BI: 48,3; 67,3), met een percentage voor stabiele ziekte van 30,4% (Tabel 10).

Bij patiënten die tijdens de studie met everolimus zijn behandeld, zijn geen gevallen van nefrectomie en slechts één geval van nier-embolisatie in verband met angiomyolipomen gemeld.

Tabel 10 EXIST-2 – Angiomyolipoomrespons

	Primaire analyse ³			Uiteindelijke analyse ⁴
	Everolimus n=79	Placebo n=39	p- waarde	Everolimus n=112
Primaire analyse				
Angiomyolipoomresponspercentage^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001	58,0
95% BI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Beste algehele angiomyolipoomresponspercentage – %				
Respons	41,8	0		58,0
Stabiele ziekte	40,5	79,5		30,4
Progressie	1,3	5,1		0,9
Niet te evalueren	16,5	15,4		10,7
¹ Op basis van onafhankelijke centrale radiologische beoordeling ² Angiomyolipoomresponsen werd bevestigd met een herhalingsscan. Respons werd gedefinieerd als een daling van de som van de volumes van de angiomyolipomen $\geq 50\%$ ten opzichte van de beginwaarde, plus afwezigheid van nieuwe angiomyolipomen met een				

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 45

grootste diameter $\geq 1,0$ cm, plus geen toename van niervolume $>20\%$ ten opzichte van de laagste waarde, plus geen graad ≥ 2 angiomyolipoomgerelateerde bloeding

3 Primaire analyse voor dubbelblinde periode

4 Uiteindelijke analyse inclusief de cross-over patiënten uit de placebogroep; mediane duur van blootstelling aan everolimus was 204,1 weken

Consistente behandelingseffecten betreffende angiomyolipoomresponspercentages werden waargenomen in alle onderzochte subgroepen (d.w.z. gebruik van enzyminducerende anti-epileptica versus niet-gebruik van enzyminducerende anti-epileptica, geslacht, leeftijd en ras) bij de primaire werkzaamheidsanalyse.

Bij de uiteindelijke analyse bleek dat de hoeveelheid angiomyolipoomweefsel verder afnam naarmate de behandeling met everolimus langer duurde. Bij week 12, 96 en 192 werd een afname van $\geq 30\%$ van de hoeveelheid tumorweefsel gezien bij respectievelijk 75,0%, 80,6%, en 85,2% van de behandelde patiënten. Vergelijkbaar werd op dezelfde tijdstippen een afname van $\geq 50\%$ van de hoeveelheid tumorweefsel gezien bij respectievelijk 44,2%, 63,3%, en 68,9% van de behandelde patiënten.

De mediane tijd tot progressie van angiomyolipomen was 11,4 maanden in de placebogroep en was nog niet bereikt in de everolimusgroep (HR 0,08; 95% BI: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Progressies werden waargenomen bij 3,8% van de patiënten in de everolimusgroep versus 20,5% in de placebogroep. Het geschatte percentage progressievrije patiënten na 6 maanden was 98,4% in de everolimusgroep en 83,4% in de placebogroep. Bij de uiteindelijke analyse was de mediane tijd tot progressie van angiomyolipomen nog niet bereikt. Progressie van angiomyolipomen werd gezien bij 14,3% van de patiënten. Het geschatte angiomyolipoomprogressievrije percentage op 24 maanden en 48 maanden was respectievelijk 91,6% en 83,1%.

Bij de primaire analyse werden responspercentages voor huidlaesies gezien van 26,0% (95% BI: 16,6; 37,2) voor de everolimusgroep en 0% (95% BI: 0,0; 9,5) voor de placebogroep ($p = 0,0002$). Bij de uiteindelijke analyse was het responspercentage voor huidlaesies toegenomen tot 68,2% (95% BI: 58,5; 76,9), waarbij één patiënt melding maakte van een bevestigde volledige klinische respons voor huidlaesies en er geen patiënten waren met progressie van de ziekte als hun beste respons.

In een voorlopige analyse met betrekking tot patiënten met TSC met angiomyolipomen die ook SEGA hadden, was het responspercentage voor SEGA (percentage patiënten met een vermindering van $\geq 50\%$ in de hoeveelheid tumorweefsel van de relevante laesies ten opzichte van de start van het onderzoek bij afwezigheid van progressie) voor de everolimusgroep in de primaire analyse 10,3% (tegenover geen gemelde gevallen van respons bij de 13 patiënten die bij de start van het onderzoek een SEGA-laesie hadden en naar placebo werden gerandomiseerd) en in de uiteindelijke analyse toegenomen tot 48,0%.

In een bij de primaire analyse uitgevoerde post-hoc subgroepanalyse van EXIST-2 (studie

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 46

CRA001M2302) is aangetoond dat het angiomyolipoomresponspercentage afneemt tot onder de drempelwaarde van 5 ng/ml (Tabel 11).

Tabel 11 EXIST-2 – Angiomyolipoomresponspercentages naar voor tijd gemiddelde C_{min}-categorie bij de primaire analyse

Naar tijd gemiddelde C _{min} -categorie	Aantal patiënten	Responspercentage	95% betrouwbaarheidsinterval
≤5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
>5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Vershil ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Verschil bedraagt “≤5 ng/ml” verminderd met “>5 ng/ml”

SEGA geassocieerd met TSC

Fase III-studie bij SEGA-patiënten

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

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

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

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

Van de deelnemende patiënten had 79,5% bilaterale SEGA's, 42,7% had ≥2 SEGA-doellaesies, 25,6% had een lagere groei, 9,4% had bewijs van diepe parenchymale invasie, 6,8% had radiologisch bewijs

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 47

van hydrocefalus en 6,8% had eerder een SEGA-gerelateerde operatie ondergaan. 94,0% had huidlaesies bij de start van de studie en 37,6% had renale angiomyolipoomlaesies (minstens één angiomyolipoom met een langste diameter van ≥ 1 cm).

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

De resultaten toonden aan dat everolimus superieur was ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt van beste totale SEGA-respons ($p < 0,0001$). Het responspercentage was 34,6% (95% BI: 24,2 - 46,2) in de everolimusgroep vergeleken met 0% (95% BI: 0,0 - 9,0) in de placebogroep (Tabel 12). Bovendien hadden alle 8 patiënten in de everolimusgroep die bij de start van de studie radiologisch bewijs van hydrocefalus vertoonden een afname in het ventrikelvolume.

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

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

Tabel 12 EXIST-1 - SEGA-respons

	Primaire analyse³			Uiteindelijke analyse⁴
	Everolimus N=78	Placebo N=39	p-waarde	Everolimus N=111
SEGA -responspercentage ^{1,2} - (%)	34,6	0	$< 0,0001$	57,7
95% BI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Beste totale SEGA-respons (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabiele ziekte	62,8	92,3		39,6
Progressie	0	7,7		0
Niet te evalueren	2,6	0		2,7

¹ Volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling.

² Een SEGA-respons werd bevestigd met een herhaalde scan. Een respons werd gedefinieerd als een daling $\geq 50\%$ van de som van SEGA-volume ten opzichte van de

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 48

beginwaarde, plus geen eenduidige verergering van non-target SEGA-laesies, plus afwezigheid van nieuwe SEGA met een langste diameter van ≥ 1 cm, plus geen nieuwe of verergering van hydrocefalus.

3 Primaire analyse voor dubbelblinde fase

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

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

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

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

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

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

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

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 49

Fase II-studie bij patiënten met SEGA

Een prospectieve, open-label, fase II-studie (studie CRAD001C2485) met één behandelingsarm werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van everolimus na te gaan bij patiënten met SEGA. Radiologisch bewijs van opeenvolgende SEGA-groei was een inclusie criterium 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 everolimus; 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 13]). 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 13 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd

	SEGA volume (cm³)						
	Onafhankelijke centrale beoordeling						
	Baseline n=28	Maand 6 n=27	Maand 12 n=26	Maand 24 n=24	Maand 36 n=23	Maand 48 n=24	Maand 60 n=23
Primair tumorvolume							
Gemiddelde (standaard- af wijking)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Mediaan	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spreiding	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
Reductie t.o.v. baseline							
Gemiddelde (standaard- af wijking)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediaan		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spreiding		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Percentage reductie t.o.v. baseline, n (%)							

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 50

≥50%	9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%	21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%	27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Geen wijziging	0	0	0	0	1 (4,2)	0
Toename	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

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

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

Eén patiënt voldeed aan het vooraf bepaalde criterium voor het slagen van de behandeling ($> 75\%$ vermindering van het SEGA-volume). De studietherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief was duidelijk bij de volgende evaluatie na 4,5 maanden, waarna de behandeling opnieuw werd gestart. Langetermijnfollow-up tot een mediane duur van 67,8 maanden (spreiding: 4,7 tot 83,2) toonde een aanhoudende werkzaamheid.

Overige studies

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

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel (RefMP) dat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong, thoracale neuro-endocriene tumoren en met niercelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 51

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel (RefMP) dat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met angiomyolipoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Voedseleffecten

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

Bij gezonde personen verminderden vetrijke maaltijden de systemische blootstelling aan everolimus 10 mg (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de plasma piekconcentratie C_{max} met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de C_{max} met 42%. Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase.

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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

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

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

Distributie

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

Renaal angiomyolipoom/SEGA

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 52

Niet-klinische studies bij ratten wijzen erop dat:

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

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

'Steady-state' farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de 'steady-state' $AUC_{0-\tau}$ dosisproportioneel over het bereik van 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. 'Steady-state' werd bereikt binnen 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 populaties

Leverfunctiestoornissen

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van everolimus werden onderzocht in twee studies

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 53

met een enkele orale dosis van everolimus tabletten bij 8 en 34 volwassen personen met een leverfunctiestoornis in vergelijking met personen met een normale leverfunctie.

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

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

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

Op basis van de resultaten van deze twee studies is dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen

In een 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.

Renaal angiomyolipoom/SEGA

Pediatrische patiënten

Bij patiënten met SEGA was de everolimus C_{min} ongeveer dosisproportioneel binnen het dosisbereik van 1,35 mg/m² tot 14,4 mg/m².

Bij patiënten met SEGA waren de geometrisch gemiddelde C_{min} -waarden, genormaliseerd naar een mg/m² dosis, respectievelijk 54% en 40% lager bij patiënten in de leeftijd <10 jaar en 10-18 jaar dan die werden waargenomen bij volwassenen (leeftijd >18 jaar), wat erop wijst dat de everolimusklaring hoger was bij jongere patiënten. Beperkte gegevens bij patiënten <3 jaar oud (n=13) wijzen erop dat BSA-genormaliseerde klaring ongeveer tweemaal hoger is bij patiënten met een klein lichaamsoppervlak (BSA van 0,556 m²) dan bij volwassenen. Daarom wordt er aangenomen dat steady-state eerder bereikt kan worden bij patiënten <3 jaar oud (zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen). De farmacokinetiek van everolimus bij patiënten jonger dan 1 jaar is niet onderzocht. Er zijn echter gegevens bekend dat de CYP3A4-activiteit verlaagd is bij de geboorte en toeneemt gedurende het eerste levensjaar, wat invloed zou kunnen hebben op de klaring in deze patiëntenpopulatie. Een populatiefarmacokinetische analyse van 111 patiënten met SEGA met een leeftijd variërend van 1,0 tot 27,4 jaar (inclusief 18 patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met een BSA van 0,42 m² tot 0,74 m²) toonde aan dat de BSA-genormaliseerde klaring in het algemeen hoger is bij jongere patiënten. Modelsimulaties van populatiefarmacokinetiek toonden aan dat een aanvangsdosis van 7 mg/m² nodig zou zijn om

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 54

een C_{min} te behalen binnen het 5 tot 15 ng/ml gebied bij patiënten jonger dan 3 jaar. Een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m² wordt daarom aanbevolen voor patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met SEGA (zie rubriek 4.2).

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 Kaukasische patiënten met kanker met een vergelijkbare leverfunctie. Op basis van populatie farmacokinetiek analyse, is de CL/F gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Borstkanker/neuro-endocriene tumoren/niercelcarcinoom

In een mannelijk vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werd de testiculaire morfologie beïnvloed bij 0,5 mg/kg en hoger en de beweeglijkheid van sperma, de hoeveelheid sperma en de testosteron plasmaconcentraties waren afgenomen bij 5 mg/kg, wat een afname van de mannelijke vruchtbaarheid veroorzaakte. Er was bewijs van reversibiliteit.

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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.

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 55

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

Everolimus passeerde de placenta en was toxisch voor de foetus. Bij ratten veroorzaakte everolimus embryo/foetotoxiciteit bij systemische blootstelling onder het therapeutisch niveau. Dit manifesteerde zich als mortaliteit en afgenomen gewicht van de foetus. De incidentie van variaties en malformaties van het skelet (bijv. gespleten borstbeen) was toegenomen bij 0,3 en 0,9 mg/kg. Bij konijnen was de embryotoxiciteit duidelijk door een toename in late resorptie.

Renaal angiomyolipoom/SEGA

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (E321)
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Lactose
Crospovidon
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 56

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisters met 10, 30, 30x1, 50x1, 60 or 90 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 119153, tabletten 2,5 mg
RVG 119154, tabletten 5 mg
RVG 119155, tabletten 10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 augustus 2017
Datum van laatste verlenging: 3 mei 2022

**EVEROLIMUS TEVA 2,5 MG
EVEROLIMUS TEVA 5 MG
EVEROLIMUS TEVA 10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 juli 2024

Bladzijde : 57

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9 en 5.1 t/m 5.3:
19 september 2024

0724.14v.FN