

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Everolimus Synthon 2,5 mg, tabletten  
Everolimus Synthon 5 mg, tabletten  
Everolimus Synthon 10 mg, tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### Everolimus Synthon 2,5 mg, tabletten

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 74,3 mg lactose

#### Everolimus Synthon 5 mg, tabletten

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 148,5 mg lactose

#### Everolimus Synthon 10 mg, tabletten

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 297,0 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

2,5 mg tablet: witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten (ongeveer 10 x 5 mm), met “E9VS” gegraveerd aan de ene zijde en “2.5” aan de andere zijde.

5 mg tablet: witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten (ongeveer 13 x 6 mm), met “E9VS 5” gegraveerd aan één zijde.

10 mg tablet: witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten (ongeveer 16 x 8 mm), met “E9VS 10” gegraveerd aan één zijde.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

##### Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker

Everolimus Synthon 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 aromatase-remmer.

### Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong

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

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

Behandeling met Everolimus Synthon 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 Synthon 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 voortgezet zolang een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

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

### *Dosisaanpassing als gevolg van bijwerkingen*

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

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

Tabel 1 Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis van Everolimus Synthon

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst<sup>1</sup></b>	<b>Everolimus Synthon dosisaanpassing</b>
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. In geval van recidief van Graad 3-toxiciteit, overweeg dan te stoppen met de behandeling.

	Graad 4	Stop de behandeling.
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ . Herstart de behandeling met dezelfde dosering. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening stopzetten tot herstel tot Graad $\leq 1$ . Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ . Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Andere niet-hematologische toxiciteit (met uitsluiting van metabole voorvallen)	Graad 2	Als de toxiciteit draaglijk is, is geen aanpassing van de dosering vereist. Als de toxiciteit ondraaglijk wordt, onderbreek de toediening dan tijdelijk tot herstel tot Graad $\leq 1$ . Herstart de behandeling met dezelfde dosering. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek de behandeling tot herstel tot Graad $\leq 1$ . Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ . Overweeg herstart van de behandeling met 5 mg per dag. In geval van recidief van Graad 3-toxiciteit, overweeg dan het stoppen van de behandeling.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Metabole voorvallen (bijv. hyperglykemie, dyslipidemie)	Graad 2	Aanpassing van de dosering is niet vereist.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening. Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 4	Stop de behandeling.
Trombocytopenie	Graad 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Herstart de behandeling met dezelfde dosering.
	Graad 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
Neutropenie	Graad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Aanpassing van de dosering is niet vereist
	Graad 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\geq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Herstart de behandeling met dezelfde dosering.
	Graad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\geq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
Febriële neutropenie	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad $\geq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) en geen koorts. Herstart de behandeling met 5 mg per dag.
	Graad 4	Stop de behandeling

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

### *Speciale populaties*

#### *Ouderen (≥65 jaar)*

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

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

De dosering 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 Synthon bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### Niet-infectieuze pneumonitis

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

Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is vaak gemeld bij patiënten die Everolimus Synthon gebruiken (zie rubriek 4.8). Sommige gevallen waren ernstig en in zeldzame gevallen is een fatale afloop waargenomen. De diagnose niet-infectieuze pneumonitis moet worden overwogen bij patiënten met niet-specifieke respiratoire tekenen en symptomen zoals hypoxie, pleurale effusie, hoesten of dyspneu, en bij wie infectieuze, neoplastische en andere niet-geneesmiddelgerelateerde oorzaken zijn uitgesloten door middel van daarvoor geschikt onderzoek. Opportunistische infecties zoals pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP/PCP) moeten worden uitgesloten in de differentiële diagnose van niet-infectieuze pneumonitis (zie "Infecties" hieronder). Patiënten moet worden geadviseerd nieuwe respiratoire symptomen of verergering ervan onmiddellijk te melden.

Patiënten bij wie zich radiologische veranderingen ontwikkelen die duiden op niet-infectieuze pneumonitis en die weinig of geen symptomen hebben, mogen de behandeling met Everolimus Synthon voortzetten zonder dosisaanpassingen. Als de symptomen matig zijn (Graad 2) of ernstig

(Graad 3), kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwenen zijn.

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, fungale, virale of protozoale infecties, inclusief infecties met opportunistische ziekteverwekkers (zie rubriek 4.8). Lokale en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties, zoals aspergillose, candidiasis of PJP/PCP en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B virus, zijn beschreven bij patiënten die Everolimus Synthon gebruiken. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met sepsis, respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal.

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

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

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

### Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties 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 drank 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 en/of therapeutisch gebruik van lokale behandelingen omvatten, zoals een alcoholvrije drank met een corticosteroïd als mondspoeling. Producten die alcohol, waterstofperoxide, jodium en tijmderivaten bevatten, dienen echter te worden vermeden omdat deze de aandoening kunnen verergeren. Controle op en behandeling van een schimmelinfectie wordt aanbevolen, vooral bij

patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen op basis van een steroid. Antischimmelmiddelen mogen niet worden gebruikt tenzij een schimmelinfectie is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.5).

#### Gevalen van nierfalen

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

#### Laboratoriumtesten en controles

##### *Nierfunctie*

Serumcreatinestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld (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 Synthon en daarna op regelmatige tijdstippen.

##### *Bloedglucose*

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

##### *Bloedlipiden*

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

##### *Hematologische parameters*

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

#### 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 totale overleving (OS) liet een numeriek voordeel van de placebo plus depot octreotidebehandelingsgroep zien. Daarom 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 longoorsprong

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 Synthon. In de subgroep van patiënten met het ileum als plaats van primaire tumor oorsprong werd beperkt bewijs met betrekking tot PFS-voordeel gerapporteerd (zie rubriek 5.1).

#### Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp

P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een **matige** CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van Everolimus Synthron kunnen worden overwogen op basis van de voorspelde AUC (zie rubriek 4.5).

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

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

#### Leverinsufficiëntie

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

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

#### Vaccinaties

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

#### Complicaties bij wondgenezing

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

#### Complicaties bij bestralingstherapie

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

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

#### Hulpstofgerelateerde waarschuwing

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, 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 inwerken. Everolimus is *in vitro* een competitieve CYP3A4-remmer en een non-competitieve CYP2D6-remmer.

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

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

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

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

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

Tabel 2 Effecten van andere werkzame stoffen op everolimus

Werkzame stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
<b>Sterke CYP3A4-/PgP-remmers</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3-voud (bereik 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1-voud (bereik 2,6-7,0)	Gelijktijdige behandeling van Everolimus Synthon en sterke remmers wordt niet aanbevolen.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie te verwachten.	
<b>Telitromycine, claritromycine</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Matige CYP3A4-/PgP-remmers</b>		
<b>Erytromycine</b>	AUC ↑4,4-voud (bereik 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-voud (bereik 0,9-3,5)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden. Indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben, kan dosisreductie naar 5 mg per dag of 2,5 mg dagelijks worden overwogen. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Als gevolg van de intersubjectvariabiliteit zijn de aanbevolen dosisaanpassingen
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7-voudig C <sub>max</sub> ↑2,2-voudig	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-voud (bereik 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-voud (bereik 3-3,8)	
<b>Ciclosporine oraal</b>	AUC ↑2,7-voud (bereik 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-voud (bereik 1,3-2,6)	

<b>Cannabidiol (PgP-remmer)</b>	AUC ↑2,5-voudig C <sub>max</sub> ↑2,5-voudig	mogelijk niet optimaal bij alle personen. Daarom wordt nauwlettende controle op bijwerkingen aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4). . Als de matige remmer wordt gestaakt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdát de dosering Everolimus Synthon wordt teruggebracht naar de dosering die werd gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening.
<b>Fluconazol</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaron</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
<b>Grapefruitsap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt</b>	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (effect varieert sterk).	Combinatie dient te worden vermeden.
<b>Sterke en matige CYP3A4-inductoren</b>		
<b>Rifampicine</b>	AUC ↓63% (bereik 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (bereik 10-70%)	Vermijd het gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren. Als patiënten gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-inductor nodig hebben, dient een dosisverhoging van Everolimus Synthon van 10 mg/dag naar maximaal 20 mg/dag te worden overwogen, met verhogingen van 5 mg of minder op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor. De verwachting is dat deze dosering Everolimus Synthon de AUC aanpast aan het bereik dat is waargenomen zonder inductoren. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Als behandeling met de inductor wordt gestaakt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante enzym de-inductie), vóórdát de dosering Everolimus Synthon wordt teruggebracht naar de dosering die is gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening.
<b>Dexamethason</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Efavirenz, nevirapine</b>	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
<b>Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	

### Stoffen waarvan plasmaconcentratie kan worden veranderd door everolimus

Op basis van *in vitro*-resultaten is het onwaarschijnlijk dat de systemische concentraties, die zijn verkregen na orale dagelijkse dosering 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<sub>max</sub> en een toename van 30% van de midazolam AUC(0-inf). Het effect is waarschijnlijk te wijten aan de remming van intestinale CYP3A4 door everolimus. Everolimus kan daardoor de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig oraal toegediende CYP3A4-substraten. Er is echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling van systemisch toegediende CYP3A4-substraten te verwachten (zie rubriek 4.4).

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

### Gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

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

### Vaccinaties

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

### Stralingsbehandeling

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

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

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

### Zwangerschap

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

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

Everolimus Synthon 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 Synthon.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### 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 vijf 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, huiduitslag, vermoeidheid, diarree, infecties, misselijkheid, verminderde eetlust, bloedarmoede, dysgeusie, pneumonitis, perifeer oedeem, hyperglykemie, asthenie, pruritus, gewichtsafname, hypercholesterolemie, epistaxis, hoesten en hoofdpijn.

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

#### Tabel met een overzicht van de bijwerkingen

Tabel 3 geeft de frequentiegroepen van bijwerkingen weer van meldingen in de gepoolde analyse beschouwd voor de veiligheidspoolings. 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 M1.3.1\_01.EVS.tab.001.10.NL.3977.04

beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen gemeld in klinische studies

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

#### Oudere patiënten

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Gemelde ervaringen met overdosering bij de mens zijn zeer beperkt. Enkelvoudige doses van maximaal

70 mg werden gegeven met aanvaardbare acute verdraagbaarheid. Algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden geïnitieerd in alle gevallen van overdosering.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische agentia, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EG02

#### Werkingsmechanisme

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker*

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

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

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

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

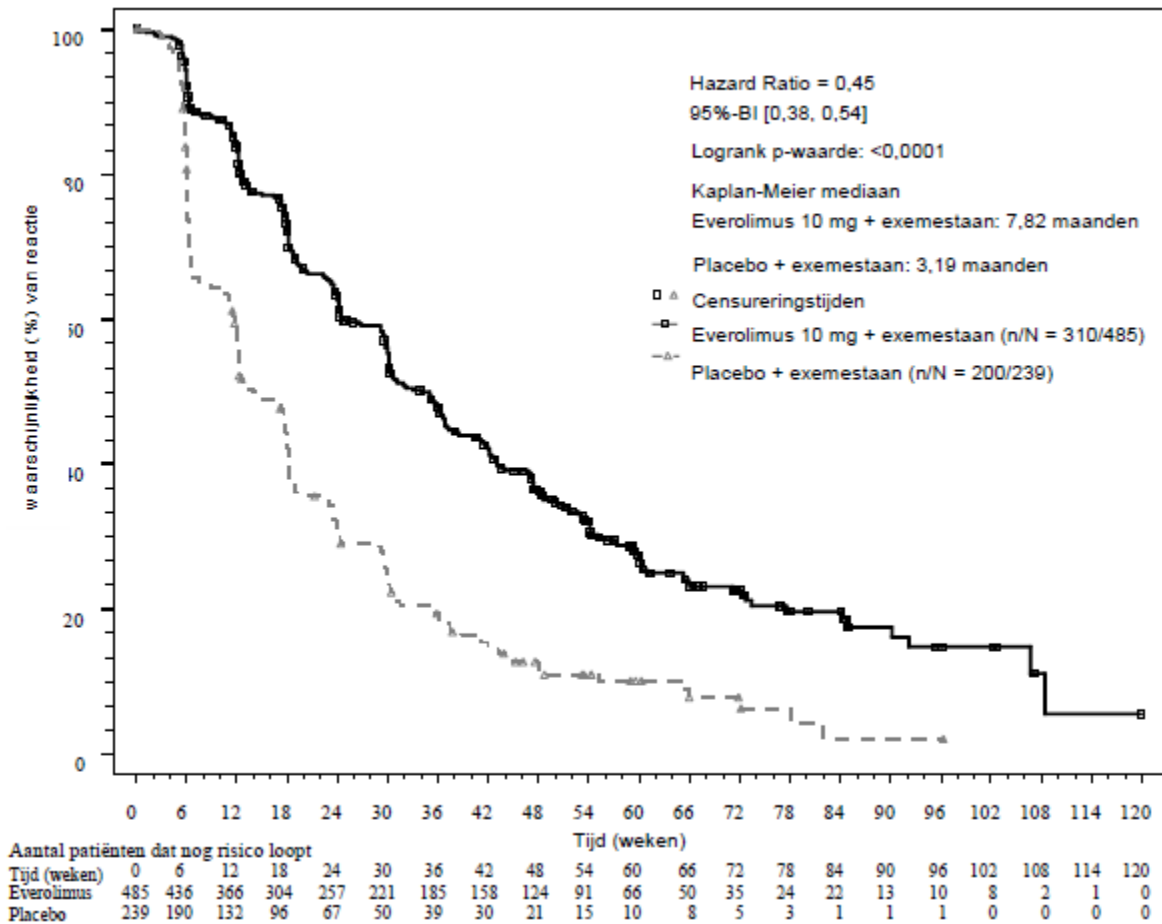
exemestaan-arm (25 mg per dag) (n=239). Op het moment van de finale OS-analyse was de mediane duur van de behandeling met everolimus 24,0 weken (bereik 1,0-199,1 weken). De mediane duur van de behandeling met exemestaan was langer in de everolimus + exemestaan-groep na 29,5 weken (1,0-199,1) vergeleken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

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

**Tabel 4 BOLERO-2 werkzaamheidsresultaten**

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

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



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

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

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

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

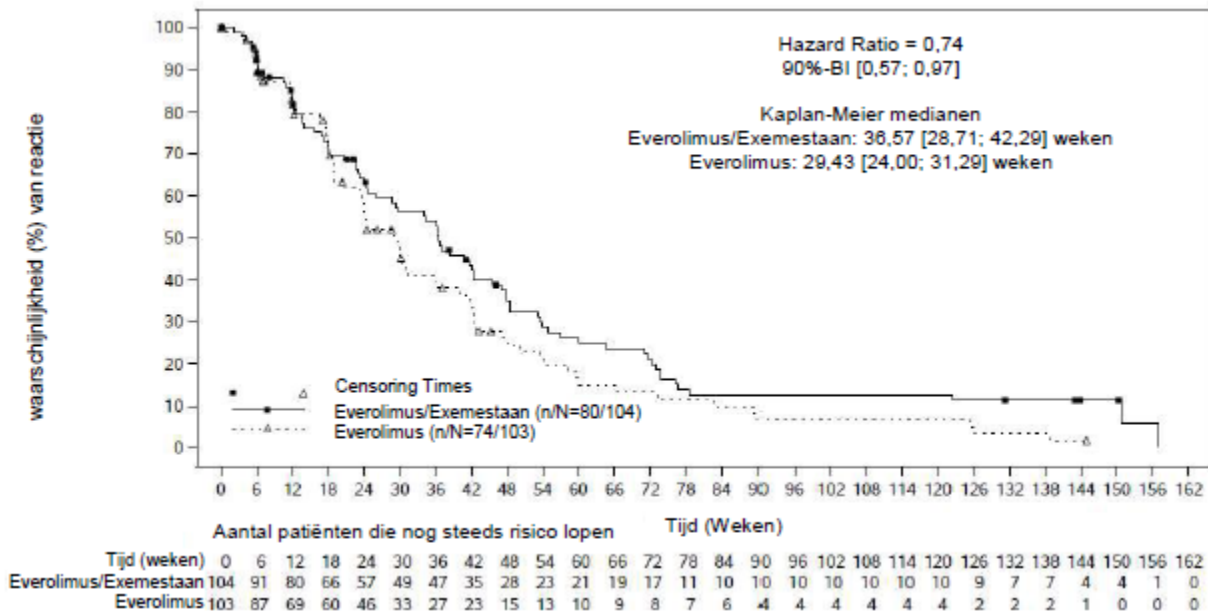
Andere secundaire eindpunten zijn de beoordeling van de OS, de mate van objectieve respons, de mate van klinisch voordeel, de veiligheid, de tijd tot ECOG performance verslechtering, de tijd tot QoL verslechtering en de behandeltevredenheid (TSQM). Er waren geen formele statistische vergelijkingen gepland.

Een totaal van 309 patiënten werd gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar de combinatie everolimus (10 mg per dag) + exemestaan (25 mg per dag) (n=104), alleen everolimus (10 mg per dag) (n=103) of naar

capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> dosis tweemaal daags voor 2 weken gevolgd door een week rust, driewekelijkse cyclus) (n=102). Op het moment van het afsluiten van de gegevens was de mediane duur van de behandeling 27,5 weken (bereik 2,0-165,7 weken) in de everolimus + exemestaan-arm, 20 weken (1,3-145,0) in de everolimus-arm en 26,7 weken (1,4-177,1) in de capecitabine-arm.

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

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



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

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

#### *Gevorderde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong (pNET)*

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), een fase III-, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van everolimus plus de beste ondersteunende zorg (BSC; best supportive care) 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% BI: 0,27; 0,45, p < 0,0001) (zie tabel 5 en figuur 2).

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 gedeblinderd

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).

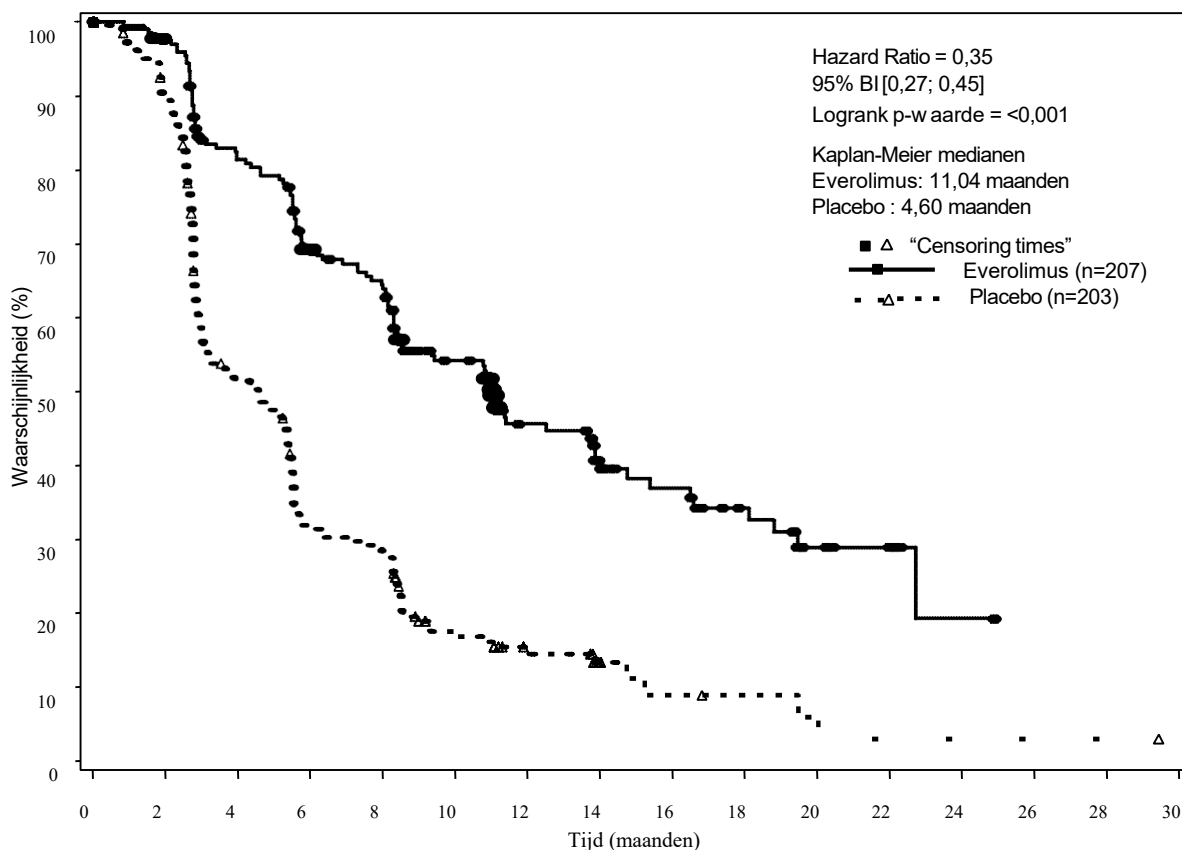
In totaal werden 410 patiënten 1:1 gerandomiseerd om ofwel everolimus 10 mg/dag te krijgen (n=207) of placebo (n=203). Demografische gegevens waren goed gebalanceerd (mediane leeftijd 58 jaar, 55% mannen, 78,5% blank). Achtenvijftig procent van de patiënten in beide behandelingsgroepen werd eerder behandeld 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. De mediane duur van de open-labelbehandeling was 47,7 weken bij alle patiënten; 67,1 weken bij de 53 patiënten gerandomiseerd naar everolimus die overstapten naar open-label everolimus en 44,1 weken bij de 172 patiënten gerandomiseerd naar placebo die overstapten naar open-label everolimus.

Tabel 5 RADIANT-3 – Werkzaamheidsresultaten

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

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



Aantal patiënten die nog steeds risico lopen

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 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 oorsprong zonder voorgeschiedenis van of actieve symptomen gerelateerd aan carcinoïd syndroom.

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

In totaal werden 302 patiënten 2:1 gerandomiseerd om ofwel everolimus 10 mg/dag te krijgen (n=205) ofwel placebo (n=97). De demografische en ziekte-eigenschappen waren over het algemeen gebalanceerd (mediane leeftijd 63 jaar [bereik 22 tot 86], 76% 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 6 en Figuur 4). De

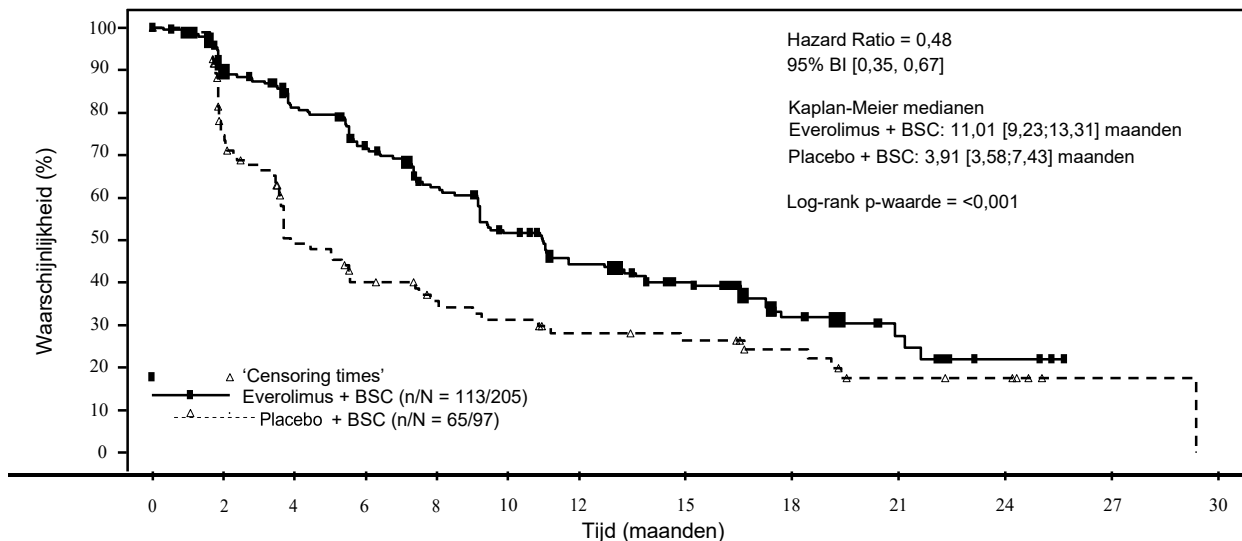
werkzaamheidsresultaten voor PFS (onderzoeker radiologische beoordeling) werden verkregen uit de definitieve OS-analyse (zie tabel 6).

Tabel 6 RADIANT-4 – Progressievrije overlevingsresultaten

Populatie	Everolimus n=205	Placebo n=97	Hazard ratio (95% BI)	p-waarde <sup>a</sup>
<b>Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% BI)</b>				
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

<sup>a</sup> Eenzijdige p-waarde van een gestratificeerde log-rank test

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

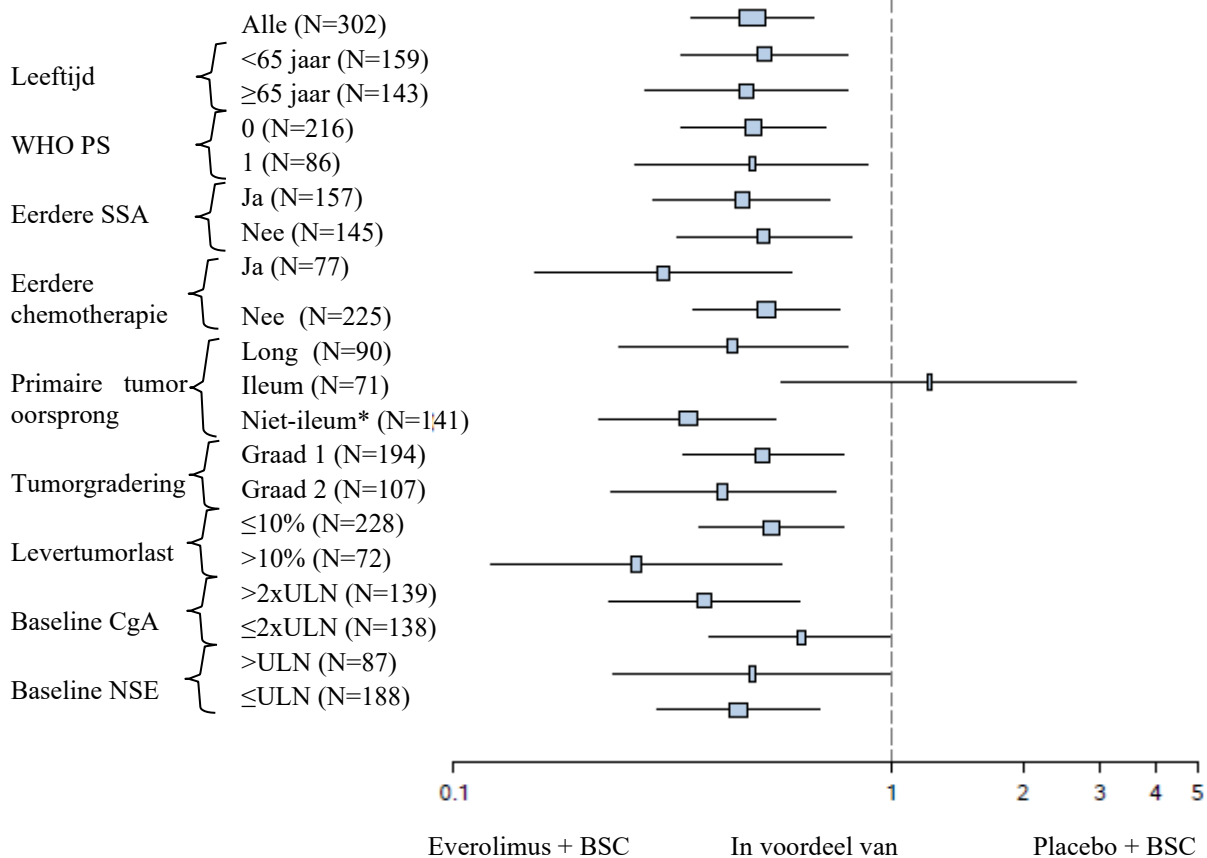


Aantal patiënten die nog steeds risico

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

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

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



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

ULN: Upper limit of normal CgA: Chromogranine-A

NSE: Neuron-specific enolase

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

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

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

#### *Gevorderd niercelcarcinoom*

RECORD-1 (study CRAD001C2240), een fase III, internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin everolimus 10 mg/dag en placebo werden vergeleken, beide in combinatie met de beste ondersteunende zorg, werd uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom bij wie de ziekte progressief was geworden tijdens of na behandeling met VEGFR-TKI (vasculaire endotheliale groeifactor receptor tyrosinekinase remmer) (sunitinib, sorafenib, of zowel sunitinib als sorafenib). Eerdere behandeling met bevacizumab en interferon- $\alpha$  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.

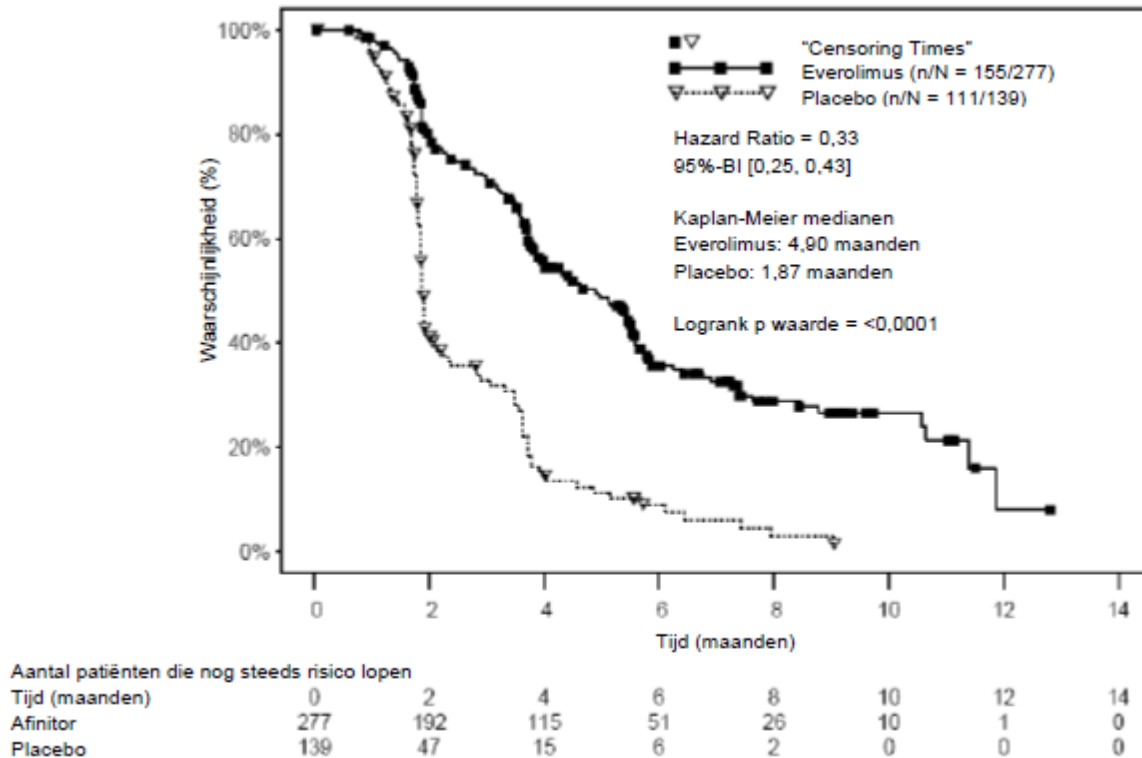
Everolimus was superieur ten opzichte van placebo in het primaire eindpunt van progressievrije overleving, met een statistisch significante vermindering van 67% in het risico op progressie of overlijden (zie Tabel 7 en Figuur 6).

**Tabel 1 RECORD-1 – Resultaten van progressievrije overleving**

Populatie	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%BI)	P- waarde
		<b>Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% BI)</b>			
<b>Primaire analyse</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>Ondersteunende/sensitiviteitsanalyses</b>					
Totaal (locale beoordeling door onderzoeker)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>MSKCC prognostische score (geblindeerde onafhankelijke centrale review)</i>					
Gunstig risico	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Matig risico	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001

Slecht risico	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Gestratificeerde log-rank test					

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



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).

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.

#### 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 tubereuze sclerose complex (TSC)-toepassingen, met uitzondering van een licht verhoogde frequentie van orale candidiasis, dat gemeld werd bij 2,2% (n=2/92) van de patiënten.

### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### *Voedseleffecten*

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

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

### 'Steady-state' farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de 'steady-state' AUC<sub>0-τ</sub> dosisproportioneel over het bereik van 5 tot 10 mg dagelijkse dosering. 'Steady-state' werd bereikt binnen twee weken. De C<sub>max</sub> is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De t<sub>max</sub> trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen AUC<sub>0-τ</sub> en dalconcentraties vóór de dosis op 'steady-state'.

### Speciale populaties

#### *Leverinsufficiëntie*

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van everolimus werden onderzocht in twee studies met een enkele orale dosis van everolimus tabletten bij 8 en 34 personen met leverinsufficiëntie 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<sub>0-inf</sub>) bij personen met respectievelijk lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie.

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

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

#### *Nierinsufficiëntie*

In een populatie farmacokinetiekanalyse 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 nierinsufficiëntie (bereik van creatinineklaring 11-107 ml/min) had geen invloed op de farmacokinetiek van everolimus bij transplantatiepatiënten.

#### *Ouderen*

In een populatie farmacokinetiekevaluatie bij patiënten met kanker, is er geen significante invloed van de leeftijd (27-85 jaar) op de orale klaring van everolimus waargenomen.

#### *Etniciteit*

Orale klaring (CL/F) is vergelijkbaar bij Japanse en blanke patiënten met kanker met een vergelijkbare leverfunctie. Op basis van populatie farmacokinetiekanalyse, is de CL/F gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Butylhydroxytolueen (E321)  
Hypromellose (E464)  
Lactose  
Lactosemonohydraat  
Crospovidon (E1202)  
Magnesiumstearaat (E470b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

oPA/Al/PVC/Al blisterverpakking

Everolimus Synthon 2,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen, of 30 tabletten in eenheidsafleveringsverpakkingen.

Everolimus Synthon 5 mg en Everolimus Synthon 10 mg tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 10, 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen, of 30 tabletten in eenheidsafleveringsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Synthon B.V.  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen

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

RVG 120846	Everolimus Synthon 2,5 mg, tabletten
RVG 120847	Everolimus Synthon 5 mg, tabletten
RVG 120848	Everolimus Synthon 10 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2018

Datum van laatste verlenging: 30 mei 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 21 november 2022