

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Everolimus-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten*

*Everolimus-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

*Everolimus-ratiopharm® 7,5 mg Tabletten*

*Everolimus-ratiopharm® 10 mg Tabletten*

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Everolimus-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 74 mg Lactose.

*Everolimus-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 149 mg Lactose.

*Everolimus-ratiopharm® 7,5 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 7,5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 223 mg Lactose.

*Everolimus-ratiopharm® 10 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 297 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Everolimus-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten*

Weiß, längliche, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ungefähr 10 mm lang und 4 mm breit, und der Prägung „EV“ auf einer Seite und „2.5“ auf der anderen Seite.

*Everolimus-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

Weiß, längliche, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ungefähr 12 mm lang und 5 mm breit, und der Prägung „EV“ auf einer Seite und „5“ auf der anderen Seite.

*Everolimus-ratiopharm® 7,5 mg Tabletten*

Weiß, längliche, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ungefähr 14 mm lang und 5,5 mm breit, und der Prägung „EV“ auf einer Seite und „7.5“ auf der anderen Seite.

*Everolimus-ratiopharm® 10 mg Tabletten*

Weiß, längliche, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ungefähr 15 mm lang und 6 mm breit, und der Prägung „EV“ auf einer Seite und „10“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

#### Neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert.

#### Neuroendokrine Tumoren mit Ursprung im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten (Grad 1 oder Grad 2) nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren gastrointestinalen oder pulmonalen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### Nierenzellkarzinom

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.

#### Renales Angiomyolipom assoziiert mit tuberöser Sklerose (TSC, *Tuberous Sclerosis Complex*)

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC indiziert, bei denen ein Risiko für Komplikationen vorliegt (aufgrund von Faktoren wie Tumorgröße oder vorhandenem Aneurysma oder multiplen bzw. beidseitigen Tumoren), die jedoch nicht unmittelbar operiert werden müssen.

Die Evidenz basiert auf der Analyse der Veränderung des gesamten Angiomyolipomvolumens.

#### Subependymales Riesenzellastrzytom (*subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA) in Zusammenhang mit TSC

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit SEGA in Zusammenhang mit TSC angewendet, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

Der Nachweis beruht auf der Auswertung der Veränderung des SEGA-Volumens. Ein weiterer klinischer Nutzen, wie eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, wurde nicht gezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Die Behandlung mit *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien besitzt.

#### **Dosierung**

Für die unterschiedlichen Dosierungsschemata ist *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> als 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg Tabletten verfügbar.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Everolimus einmal täglich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten.

Wenn eine Dosis versäumt wurde, soll der Patient die Einnahme nicht nachholen, sondern die nächste vorgeschriebene Dosis wie gewohnt einnehmen.

#### Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die Therapie von schwerwiegenden und/oder inakzeptablen vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/oder zeitweilige Unterbrechung der Everolimus-Therapie erfordern. Bei Nebenwirkungen mit Schweregrad 1 ist üblicherweise keine Dosisanpassung erforderlich. Sollte eine Dosisreduktion notwendig sein, beträgt die empfohlene tägliche Dosis 5 mg und darf nicht niedriger als 5 mg täglich sein.

Tabelle 1 fasst die Empfehlungen zu Dosisanpassungen bei bestimmten Nebenwirkungen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Tabelle 1 Empfehlungen zu Dosisanpassungen von Everolimus**

| <b>Nebenwirkung</b>                                                          | <b>Schweregrad<sup>1</sup></b> | <b>Dosisanpassungen von Everolimus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht-infektiöse Pneumonitis                                                 | Grad 2                         | Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf $\leq$ Grad 1 ist zu erwägen.<br>Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.<br>Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.                                                                                                                                                                                       |
|                                                                              | Grad 3                         | Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf $\leq$ Grad 1.<br>Eine erneute Gabe von 5 mg täglich ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                              | Grad 4                         | Absetzen der Behandlung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Stomatitis                                                                   | Grad 2                         | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1.<br>Erneute Gabe in gleicher Dosierung.<br>Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.                                                                                                                                    |
|                                                                              | Grad 3                         | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1.<br>Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                              | Grad 4                         | Absetzen der Behandlung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechselereignisse) | Grad 2                         | Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich.<br>Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe in gleicher Dosierung.<br>Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich. |
|                                                                              | Grad 3                         | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               |                                             | Eine erneute Behandlung mit täglich 5 mg ist in Erwägung zu ziehen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.                          |
|                                                                                                                                               | Grad 4                                      | Absetzen der Behandlung.                                                                                                                                                       |
| Stoffwechselereignisse<br>(z. B. Hyperglykämie,<br>Dyslipidämie)                                                                              | Grad 2                                      | Keine Dosisanpassung erforderlich.                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                               | Grad 3                                      | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung.<br>Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.                                                                                           |
|                                                                                                                                               | Grad 4                                      | Absetzen der Behandlung.                                                                                                                                                       |
| Thrombozytopenie                                                                                                                              | Grad 2<br>( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ ) | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung<br>bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ).<br>Erneute Gabe in gleicher Dosierung.                       |
|                                                                                                                                               | Grad 3 und 4<br>( $< 50 \times 10^9/l$ )    | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung<br>bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ).<br>Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.                      |
| Neutropenie                                                                                                                                   | Grad 2<br>( $\geq 1 \times 10^9/l$ )        | Keine Dosisanpassung erforderlich.                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                               | Grad 3<br>( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ ) | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung<br>bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ).<br>Erneute Gabe in gleicher Dosierung.                        |
|                                                                                                                                               | Grad 4<br>( $< 0,5 \times 10^9/l$ )         | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung<br>bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ).<br>Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.                       |
| Febrile Neutropenie                                                                                                                           | Grad 3                                      | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung<br>bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ )<br>und kein Fieber.<br>Erneute Behandlung mit 5 mg täglich. |
|                                                                                                                                               | Grad 4                                      | Absetzen der Behandlung.                                                                                                                                                       |
| <sup>1</sup> Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0“ des National Cancer Institutes (NCI). |                                             |                                                                                                                                                                                |

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

- Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A) - die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg täglich.
- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) - die empfohlene Dosis beträgt 5 mg täglich.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) - Everolimus wird nur empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. In diesem Fall darf eine Dosis von 2,5 mg täglich nicht überschritten werden.

Dosisanpassungen sind durchzuführen, wenn sich der Leberstatus (Child-Pugh) des Patienten während der Behandlung ändert (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Die Behandlung mit *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TSC und mit therapeutischem Arzneimittelmonitoring besitzt.

## Dosierung

### Renales Angiomyolipom assoziiert mit TSC

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg Everolimus. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine nichtakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern zum nächsten Einnahmezeitpunkt die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

### SEGA assoziiert mit TSC

Zur Erzielung der optimalen therapeutischen Wirkung ist eine sorgfältige Dosistitration notwendig. Wirksame und verträgliche Dosierungen sind je nach Patient unterschiedlich. Eine gleichzeitige antiepileptische Therapie kann den Metabolismus von Everolimus beeinflussen und zu dieser Variabilität beitragen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Dosierung wird individuell auf der Grundlage der Körperoberfläche (KOF) mit der Dubois-Formel berechnet. Das Gewicht (W) ist in Kilogramm und die Körpergröße (H) in Zentimeter angegeben:

$$\text{KOF} = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

Die empfohlene Initialdosis von Everolimus für die Behandlung von Patienten mit SEGA beträgt 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Auf der Basis von pharmakokinetischen Simulationen (siehe Abschnitt 5.2) wird für Patienten im Alter zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren eine Anfangsdosis von 7 mg/m<sup>2</sup> empfohlen. Um die gewünschte Dosierung zu erhalten, können *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> Tabletten in verschiedenen Stärken kombiniert werden.

Die Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut sollten etwa 1 Woche nach Beginn der Behandlung bestimmt werden. Die Dosierung ist so einzustellen, dass Talkonzentrationen von 5 bis 15 ng/ml erreicht werden. Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöht werden, um eine höhere Talkonzentration innerhalb des Zielbereichs und damit eine optimale Wirksamkeit zu erzielen.

Die individualisierte Dosierung sollte durch Erhöhung der Dosis in Schritten von 2,5 mg titriert werden, um die Ziel-Talkonzentration für ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen. Bei der Planung der Dosistitration sind Wirksamkeit, Sicherheit, Begleittherapie und die aktuelle Talkonzentration zu berücksichtigen. Als Grundlage für die individuelle Dosistitration kann eine einfache Verhältnisgleichung verwendet werden:

Neue Everolimus-Dosis = aktuelle Dosis x (Zielkonzentration / aktuelle Konzentration)

Ein Beispiel: Bei einem Patienten beträgt die an die KOF angepasste aktuelle Dosis 2,5 mg, mit einer Konzentration von 4 ng/ml im *Steady-State*. Um eine Zielkonzentration oberhalb der unteren C<sub>min</sub>-Grenze von 5 ng/ml zu erreichen, also z. B. 8 ng/ml, würde die neue Everolimus-Dosis 5 mg betragen (eine Erhöhung um 2,5 mg gegenüber der aktuellen Tagesdosis). Wenn die neu angepasste Dosis kein Vielfaches von 2,5 mg ist, soll auf die nächst verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit SEGA entsprechen jenen für Erwachsene mit SEGA, außer bei Patienten im Alter zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren und für solche mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ weiter unten und Abschnitt 5.2).

Etwa 3 Monate nach Beginn der Everolimus-Therapie sollte das SEGA-Volumen bestimmt und die Dosis ggf. angepasst werden. Hierbei sind Veränderungen des SEGA-Volumens, die entsprechenden Talkonzentrationen sowie die Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Sobald eine stabile Dosis erreicht wurde, sind für die Dauer der Behandlung die Talkonzentrationen alle 3 bis 6 Monate bei Patienten mit sich ändernder KOF oder alle 6 bis 12 Monate bei Patienten mit stabiler KOF zu überprüfen.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine nichtakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern zum nächsten Einnahmezeitpunkt die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

#### Dosisanpassungen wegen Nebenwirkungen

Die Handhabung von schweren und/oder intolerablen, vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/oder eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Everolimus erforderlich machen. Bei Nebenwirkungen mit Grad 1 ist üblicherweise keine Dosisanpassung erforderlich. Falls eine Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine um ca. 50% niedrigere Dosis als die zuvor verabreichte Tagesdosis empfohlen. Falls die Dosis auf einen Wert unterhalb der niedrigsten verfügbaren Stärke reduziert wird, sollte eine Gabe an jedem 2. Tag in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 2 fasst Empfehlungen zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisanpassung von Everolimus**

| Nebenwirkung                 | Schweregrad <sup>1</sup> | Empfehlung zur Dosisanpassung von Everolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht-infektiöse Pneumonitis | Grad 2                   | Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf $\leq$ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.                                                                   |
|                              | Grad 3                   | Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf $\leq$ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.                                                                               |
|                              | Grad 4                   | Absetzen von Everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Stomatitis                   | Grad 2                   | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1. Erneute Gabe von Everolimus in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung. |
|                              | Grad 3                   | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1. Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.                                                                                                                                                                                 |
|                              | Grad 4                   | Absetzen von Everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Andere nicht-hämatologische  | Grad 2                   | Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                               |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxizitäten<br>(ausgenommen<br>Stoffwechselereignisse)                                                                                        |                                            | Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe von Everolimus in gleicher Dosierung.<br>Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung mit Everolimus bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung. |
|                                                                                                                                               | Grad 3                                     | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1.<br>Die erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                               | Grad 4                                     | Absetzen von Everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Stoffwechselereignisse (z. B. Hyperglykämie Dyslipidämie)                                                                                     | Grad 2                                     | Keine Dosisanpassung erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                               | Grad 3                                     | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung.<br>Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                               | Grad 4                                     | Absetzen von Everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Thrombozytopenie                                                                                                                              | Grad 2<br>( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ ) | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe von Everolimus in gleicher Dosierung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                               | Grad 3 & 4<br>( $<50 \times 10^9/l$ )      | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.                                                                                                                                                                                                                                    |
| Neutropenie                                                                                                                                   | Grad 2<br>( $\geq 1 \times 10^9/l$ )       | Keine Dosisanpassung erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                               | Grad 3<br>( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ ) | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe von Everolimus in der gleichen Dosierung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                               | Grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )            | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.                                                                                                                                                                                                                                     |
| Febrile Neutropenie                                                                                                                           | Grad 3                                     | Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) und kein Fieber.<br>Erneute Behandlung mit Everolimus mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                               | Grad 4                                     | Absetzen von Everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <sup>1</sup> Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0“ des National Cancer Institutes (NCI). |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimus-Konzentrationen im Blut unter Verwendung einer validierten Testmethode ist erforderlich bei Patienten, die wegen SEGA behandelt werden. Die Talkonzentrationen sollten mindestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn, nach jeder Änderung der Dosis oder der Darreichungsform, nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) oder nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2) bestimmt werden. Die Talkonzentrationen sollten 2 bis 4 Wochen nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Induktoren bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), da die natürliche Abbauphase der induzierten Enzyme in Betracht gezogen werden muss.

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimus-Konzentrationen im Blut unter Verwendung einer validierten Testmethode ist nach Beginn oder Änderung der gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) oder nach jeder Änderung des hepatischen Status (Child-Pugh) (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2) auch eine Option bei Patienten, die wegen eines renalen Angiomyolipoms assoziiert mit TSC behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls möglich, sollten während der Behandlung immer dieselbe Bestimmungsmethode und das gleiche Labor für das therapeutische Arzneimittelmonitoring verwendet werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Leberfunktionsstörungen*

- Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC:
  - Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A): Die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg täglich.
  - Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B): Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg täglich.
  - Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Everolimus wird nur empfohlen, wenn der gewünschte Nutzen größer als das Risiko ist. In diesem Fall darf eine Dosis von 2,5 mg täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn sich der Leberzustand eines Patienten (Child-Pugh) während der Behandlung ändert, müssen Dosisanpassungen vorgenommen werden.

- Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:
  - Patienten < 18 Jahren:  
Everolimus wird nicht empfohlen bei Patienten < 18 Jahren mit SEGA und Leberfunktionsstörungen.
  - Patienten ab einem Alter von  $\geq 18$  Jahren:
    - Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A): 75% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
    - Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B): 50% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
    - Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Everolimus wird nur empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. In diesem Fall dürfen 25% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke), nicht überschritten werden.

Die Everolimus-Talspiegel im Gesamtblut sollten mindestens 1 Woche nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) bestimmt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Everolimus bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC ohne SEGA ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
- Die Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil von Everolimus bei Kindern unter einem Jahr mit TSC und SEGA ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).
- Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten keine Auswirkung von Everolimus auf das Wachstum und die pubertäre Entwicklung.

#### **Art der Anwendung**

*Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> sollte einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder während oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Für Patienten mit TSC, die SEGA haben und keine Tabletten schlucken können, kann die Everolimus-Tablette bzw. können die Everolimus-Tabletten unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas mit etwa 30 ml Wasser durch vorsichtiges Umrühren vollständig aufgelöst werden, bis sie komplett zerfallen sind (ca. 8,5 Minuten). Nachdem die Lösung geschluckt wurde, muss jeder Rest erneut mit derselben Menge Wasser gelöst und geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Nicht infektiöse Pneumonitis**

Bei der nicht infektiösen Pneumonitis handelt es sich um einen Klasseneffekt der Rapamycin-Derivate, einschließlich Everolimus.

##### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden bei Patienten unter Everolimus häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

##### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden sehr häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Everolimus beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Einige Krankheitsfälle waren schwerwiegend und verliefen vereinzelt tödlich. Die Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unspezifische respiratorische Anzeichen und Symptome wie Hypoxie, Pleuraerguss, Husten oder Dyspnoe zeigen, und bei welchen infektiöse, neoplastische oder andere nicht medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Opportunistische Infektionen, wie eine *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (PJP, PCP), sollten in der Differentialdiagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis ausgeschlossen werden (siehe nachfolgend unter „Infektionen“). Die Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verschlechternden respiratorischen Symptome unverzüglich zu melden.

Bei Patienten, die radiologisch sichtbare Veränderungen entwickeln, welche auf eine nicht infektiöse Pneumonitis hindeuten, jedoch wenige oder keine Symptome zeigen, kann die Behandlung mit Everolimus ohne Dosisänderung fortgesetzt werden.

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Wenn mäßige (Grad 2) oder schwere (Grad 3) Symptome auftreten, kann der Einsatz von Kortikosteroiden angezeigt sein, bis die klinischen Symptome verschwinden.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Wenn mäßige Symptome auftreten, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden, bis eine Besserung der Symptome eingetreten ist. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Everolimus mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

In Fällen schwerer Symptome einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte die Behandlung mit Everolimus abgesetzt werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann bis zum Verschwinden der klinischen Symptome angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Everolimus entsprechend der individuellen klinischen Situation mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung einer nicht infektiösen Pneumonitis benötigen, kann eine Prophylaxe gegen eine PJP, PCP in Betracht gezogen werden.

#### **Infektionen**

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften und kann bei prädisponierten Patienten bakterielle, Pilz-, virale oder Protozoen-Infektionen, einschließlich Infektionen mit opportunistischen pathogenen Keimen, begünstigen (siehe Abschnitt 4.8). Lokale und systemische Infektionen, z. B. Pneumonie, andere bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen wie Aspergillose, Candidiasis oder PJP, PCP und virale Infektionen, einschließlich der Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, sind bei Patienten unter Everolimus beschrieben worden.

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z. B. bis hin zu Sepsis, respiratorischer oder Leberinsuffizienz) und verliefen vereinzelt tödlich.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z. B. bis hin zur Sepsis [einschließlich septischer Schock], respiratorischer oder Leberinsuffizienz) und verliefen vereinzelt bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten tödlich (siehe Abschnitt 4.8).

Ärzte und Patienten sollten über das erhöhte Infektionsrisiko während einer Therapie mit Everolimus informiert sein. Vorbestehende Infektionen sollten angemessen behandelt und vollkommen abgeheilt sein, bevor die Behandlung mit Everolimus begonnen wird. Während der Einnahme von Everolimus ist aufmerksam auf Anzeichen einer Infektion zu achten. Wenn eine Infektion diagnostiziert wird, ist umgehend mit einer entsprechenden Behandlung zu beginnen und eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit Everolimus zu erwägen.

Wenn eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert wird, ist die Everolimus-Behandlung sofort und endgültig abubrechen und der Patient mit einer entsprechenden antimykotischen Therapie zu behandeln.

Bei Patienten, die Everolimus erhielten, wurden Fälle von PJP, PCP, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. PJP/PCP kann mit der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva verbunden sein. Eine Prophylaxe gegen PJP/PCP sollte in Erwägung gezogen werden, falls gleichzeitig Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva benötigt werden.

#### **Überempfindlichkeitsreaktionen**

Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch Symptome wie Anaphylaxie, Atemnot, Hitzewallungen, Schmerzen in der Brust oder Angioödem (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion) äußern, aber nicht darauf beschränkt sind, wurden im Zusammenhang mit Everolimus beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

#### Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioödem (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion) bestehen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Stomatitis

Stomatitis, einschließlich Mundulzerationen und oraler Mukositis, ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Patienten unter Everolimus (siehe Abschnitt 4.8). Eine Stomatitis tritt meistens innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf. Eine einarmige Studie an postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs, die mit Everolimus und Exemestan behandelt wurden, deutet darauf hin, dass eine alkoholfreie, orale, kortikosteroidhaltige Lösung, gegeben während der ersten 8 Behandlungswochen als Mundspülung, die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis verringern kann (siehe Abschnitt 5.1). Das Management einer Stomatitis kann daher die prophylaktische (bei Erwachsenen) und/oder therapeutische Anwendung topischer Arzneimittel, wie alkoholfreier, oraler, kortikosteroidhaltiger Lösungen als Mundspülung, beinhalten. Produkte, die Alkohol, Wasserstoffperoxid, Jod oder Thymianverbindungen enthalten, sollten allerdings vermieden werden, da sie den Zustand verschlechtern können. Eine Überwachung hinsichtlich Pilzinfektionen und deren Behandlung wird vor allem bei Patienten, die mit Steroiden behandelt werden, empfohlen. Antimykotika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine Pilzinfektion diagnostiziert worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Renales Angiomyolipom / SEGA*

##### Blutungen

In onkologischen Indikationen wurden schwere Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang bei Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, berichtet. Es wurden keine schweren Fälle von renalen Blutungen bei TSC berichtet.

Bei Patienten, die Everolimus einnehmen, ist Vorsicht geboten, vor allem bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen, das Risiko für Blutungen erhöhen oder auch bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte. Angehörige der Heilberufe und Patienten sollten wachsam gegenüber Anzeichen und Symptomen von Blutungen während der Behandlung sein, vor allem wenn gleichzeitig Risikofaktoren für Blutungen vorliegen.

##### Fälle von Nierenversagen

Bei mit Everolimus behandelten Patienten wurden Fälle von Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) beobachtet, einige mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, vor allem, wenn die Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben, die die Nierenfunktion weiter verschlechtern könnten.

#### Labortests und Überwachung

##### *Nierenfunktion*

Es wurde über einen meist geringfügigen Anstieg des Serum-Kreatinins und über Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

### *Serumglukose*

Es wurde über Hyperglykämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Nüchternglukose vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen. Eine häufigere Kontrolle wird empfohlen, wenn Everolimus gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die eine Hyperglykämie verursachen könnten. Wenn möglich, sollte vor Behandlungsbeginn mit Everolimus eine optimale glykämische Kontrolle erreicht werden.

### *Serumlipide*

Es wurde über Dyslipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie) berichtet. Es wird sowohl die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen, als auch die Behandlung mit einer angemessenen medikamentösen Therapie empfohlen.

### *Hämatologische Parameter*

Es kam zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen.

## **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

### **Funktionelle Karzinoide**

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie bei Patienten mit funktionellen Karzinoiden wurde Everolimus plus Depot-Octreotid mit Placebo plus Depot-Octreotid verglichen. Die Studie erreichte nicht ihren primären Wirksamkeitsendpunkt (progressionsfreies Überleben [PFS]), und die Interimanalyse zum Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) favorisierte numerisch den Arm mit Placebo plus Depot-Octreotid. Daher sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit funktionellen Karzinoiden nicht erwiesen.

### **Prognostische Faktoren bei neuroendokrinen Tumoren mit Ursprung im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge**

Bei Patienten mit nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren gastrointestinalen oder pulmonalen Ursprungs und guten prognostischen Faktoren zu Behandlungsbeginn, wie z. B. Ileum als Ort des Primärtumors und normalen Chromogranin-A-Werten oder ohne Beteiligung der Knochen, sollte vor Beginn der Therapie mit Everolimus eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Ein eingeschränkter Beweis eines Nutzens hinsichtlich PFS wurde in der Patienten-Subgruppe mit Primärtumor im Ileum berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

### **Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des *Multidrug-Resistance-Proteins* p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines **moderaten** CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors oder Induktors nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden.

## **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Eine Dosisanpassung von *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> auf der Grundlage der vorausberechneten AUC kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Eine Überwachung der Talspiegel von Everolimus und eine Dosisanpassung von Everolimus können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Behandlung mit **starken** CYP3A4/p-GP-Inhibitoren führt zu drastisch erhöhten Plasmakonzentrationen von Everolimus (siehe Abschnitt 4.5). Zurzeit gibt es keine ausreichenden Daten, die in dieser Situation Dosierungsempfehlungen erlauben würden. Die gleichzeitige Behandlung mit Everolimus und **starken** Inhibitoren wird daher nicht empfohlen.

Wegen der Möglichkeit von Wechselwirkungen sollte Everolimus nur mit Vorsicht zusammen mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite angewendet werden.

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Wenn Everolimus zusammen mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (wie z. B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Chinidin oder Ergotalkaloid-Derivaten) gegeben wird, sollte der Patient hinsichtlich der Nebenwirkungen überwacht werden, die in der Produktinformation der oral gegebenen CYP3A4-Substrate beschrieben sind (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Wenn Everolimus zusammen mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (wie z. B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Chinidin, Ergotalkaloid-Derivaten oder Carbamazepin) gegeben wird, sollte der Patient hinsichtlich der Nebenwirkungen überwacht werden, die in der Produktinformation der oral gegebenen CYP3A4-Substrate beschrieben sind (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Eingeschränkte Leberfunktion**

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Die Exposition gegenüber Everolimus war bei Patienten mit leichten (Child-Pugh A), mittelschweren (Child-Pugh B) und schweren (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörungen erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

Everolimus wird nur für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Derzeit sind keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit verfügbar, die eine Empfehlung für Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion unterstützen.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Everolimus wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten:

- **≥ 18 Jahren** und gleichzeitigen schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C), außer wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- **< 18 Jahren** mit SEGA und gleichzeitigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A, B und C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### **Impfungen**

Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Everolimus vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Bei Kindern und Jugendlichen mit SEGA, die keine unmittelbare Behandlung benötigen, wird der Abschluss der empfohlenen Kinderschutzimpfungen mit Lebendviren entsprechend der lokalen Impfrichtlinien empfohlen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

#### **Komplikationen bei der Wundheilung**

Eine verzögerte Wundheilung ist ein Klasseneffekt von Rapamycin-Derivaten, einschließlich Everolimus. Daher ist perioperativ Vorsicht bei der Anwendung von Everolimus geboten.

#### **Komplikationen bei Strahlentherapie**

Schwere und schwerwiegende Reaktionen auf eine Strahlentherapie (wie Strahlenösophagitis, Strahlenpneumonitis und durch Bestrahlung verursachte Hautverletzungen) einschließlich Todesfälle

wurden berichtet, wenn Everolimus während oder kurz nach einer Strahlentherapie eingenommen wurde. Vorsicht ist deshalb bei Patienten geboten, die Everolimus in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Strahlentherapie einnehmen, da es zu einer Verstärkung der Strahlentherapie-induzierten Toxizität kommen kann.

Außerdem wurde über strahleninduzierte Reaktionen (Radiation-Recall-Syndrom, RRS) bei Patienten unter Everolimus berichtet, die in der Vergangenheit eine Strahlentherapie erhalten hatten. Falls ein RRS auftritt, sollte eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie mit Everolimus in Betracht gezogen werden.

#### Sonstiger Bestandteil

##### *Lactose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Everolimus ist ein CYP3A4-Substrat und außerdem ein Substrat und mäßiger Inhibitor des p-GP. Deshalb kann die Absorption und anschließende Elimination von Everolimus durch Produkte beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder p-GP wirken. *In vitro* wirkt Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6.

In Tabelle 3 sind bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit ausgewählten CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren und -Induktoren gelistet.

##### CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen

Substanzen, die CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren sind, können durch Reduktion des Metabolismus oder den Efflux von Everolimus aus intestinalen Zellen die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen.

##### CYP3A4- und p-GP-Induktoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus vermindern

Substanzen, die CYP3A4- oder p-GP-Induktoren sind, können die Blutkonzentrationen von Everolimus durch Erhöhung des Metabolismus oder des Effluxes von Everolimus aus intestinalen Zellen vermindern.

**Tabelle 3 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus**

| Wirkstoff nach Wechselwirkung            | Wechselwirkung - Änderung der AUC/C <sub>max</sub> von Everolimus<br>Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich) | Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Starke CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren</b>   |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                     |
| <b>Moderate CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren</b> |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                     |
| <b>Erythromycin</b>                      | AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0-12,6)<br>C <sub>max</sub> ↑2,0-fach (Bereich 0,9-3,5)                                                  | Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann.<br><u><b>Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore /</b></u> |
| <b>Imatinib</b>                          | AUC ↑3,7-fach<br>C <sub>max</sub> ↑2,2-fach                                                                                       |                                                                                                                                                                                     |
| <b>Verapamil</b>                         | AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2-6,3)<br>C <sub>max</sub> ↑2,3-fach (Bereich 1,3-3,8)                                                   |                                                                                                                                                                                     |

|                                     |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orales Ciclosporin</b>           | AUC ↑2,7-fach<br>(Bereich 1,5-4,7)<br>C <sub>max</sub> ↑1,8-fach<br>(Bereich 1,3-2,6) | <p><b><u>Nierenzellkarzinom /<br/>Renales<br/>Angiomyolipom</u></b><br/>Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, kann eine Dosisreduktion auf 5 mg oder 2,5 mg täglich erwogen werden. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wegen der interindividuellen Schwankungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patienten optimal. Daher wird eine enge Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Wenn der moderate Inhibitor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Everolimus wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.</p> <p><b><i>Für Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC</i></b><br/>Siehe auch „Therapeutisches Arzneimittelmonitoring“ in Abschnitt 4.2</p> <p><b><u>Renales Angiomyolipom /<br/>SEGA</u></b></p> |
| <b>Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)</b> | AUC ↑ 2,5-fach<br>C <sub>max</sub> ↑ 2,5-fach                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Fluconazol, Diltiazem</b>        | Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Dronedaron</b>                   | Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Amprenavir, Fosamprenavir</b>    | Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                              |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              |                                                                                          | <p><i>Für Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:</i></p> <p>Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, ist die tägliche Everolimus-Dosis um ca. 50% zu reduzieren. Eine weitere Dosisreduktion kann zur Beherrschung von Nebenwirkungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Talkonzentration von Everolimus sollte mindestens 1 Woche nach der zusätzlichen Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors bestimmt werden. Wenn der moderate Inhibitor wieder abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Everolimus wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten mindestens nach 1 Woche bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> |
| <b>Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen</b> | Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (die Wirkung variiert stark).              | Die Kombination sollte vermieden werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Starke und moderate CYP3A4-Induktoren</b>                                 |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rifampicin</b>                                                            | <p>AUC ↓63 %<br/>(Bereich 0-80 %)</p> <p>C<sub>max</sub> ↓58 %<br/>(Bereich 10-70 %)</p> | Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Dexamethason</b>                                                          | Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                      |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)</b> | Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet. | <b><u>Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom / Renales Angiomyolipom</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Efavirenz, Nevirapin</b>                                          | Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet. | <p>Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Induktors benötigen, sollte eine Dosiserhöhung von Everolimus von 10 mg/Tag auf bis zu 20 mg/Tag in Einzelschritten von 5 mg oder weniger, gegeben an den Tagen 4 und 8 nach erstmaliger Gabe des Induktors, erwogen werden. Diese Dosis von Everolimus ist berechnet im Hinblick auf die Anpassung der AUC an den Bereich, der ohne Induktoren beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wenn die Behandlung mit dem Induktor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De-Induktion der Enzyme), bevor Everolimus wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.</p> <p><b><i>Für Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC</i></b><br/> Siehe auch „Therapeutisches Arzneimittelmonitoring“ in Abschnitt 4.2</p> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p><b><u>Renales</u></b><br/> <b><u>Angiomyolipom /</u></b><br/> <b><u>SEGA</u></b></p> <p><i>Für Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:</i></p> <p>Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren erhalten, benötigen unter Umständen eine höhere Everolimus-Dosis, um dieselbe Exposition zu erzielen wie Patienten, die keine starken Induktoren bekommen. Die Dosis sollte titriert werden, um Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml zu erreichen. Wenn die Konzentration unter 5 ng/ml liegt, kann die tägliche Dosis alle 2 Wochen um 2,5 mg erhöht werden, wobei die Talkonzentrationen und die Verträglichkeit vor der Erhöhung zu überprüfen sind. Bei zusätzlicher Gabe eines weiteren starken CYP3A4-Induktors ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem weiteren Induktor bestimmt werden. Um die Ziel-Talkonzentration zu erreichen, ist die Dosis gegebenenfalls in Schritten von 2,5 mg anzupassen. Beim Absetzen eines oder mehrerer starker CYP3A4-Induktoren ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2</p> |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                    |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                                                          | Wochen nach Absetzen eines oder mehrerer starker CYP3A4-Induktoren bestimmt werden. Wenn alle starken Induktoren abgesetzt werden, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De-Induktion der Enzyme), bevor auf die vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung gegebene Everolimus-Dosierung zurückgekehrt wird. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten unter Berücksichtigung der natürlichen Abbauphase der induzierten Enzyme nach 2 bis 4 Wochen bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). |
| <b>Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> | Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet. | Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

#### Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus verändert werden können

Basierend auf *In-vitro*-Ergebnissen lassen die systemischen Konzentrationen, die nach täglicher oraler Gabe von 10 mg beobachtet wurden, die Inhibierung von p-GP, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich erscheinen. Jedoch kann die Inhibierung von CYP3A4 und p-GP im Darm nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie zu Wechselwirkungen bei Gesunden zeigte, dass die gleichzeitige Gabe einer oralen Midazolam-Dosis, einem empfindlichen CYP3A-Substrat, mit Everolimus zu einer Zunahme der  $C_{max}$  von Midazolam um 25 % und der  $AUC_{(0-inf)}$  von Midazolam um 30 % führte. Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf die Hemmung von intestinale CYP3A4 durch Everolimus zurückzuführen. Daher könnte Everolimus die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig gegebenen oralen CYP3A4-Substraten beeinflussen. Ein klinisch relevanter Effekt auf die Exposition von systemisch gegebenen CYP3A4-Substraten ist jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Die gleichzeitige Gabe von Everolimus und Depot-Octreotid führte zu einem Anstieg der  $C_{min}$  von Octreotid mit einem Quotient des geometrischen Mittels (Everolimus/Placebo) von 1,47. Eine klinisch relevante Auswirkung hiervon auf die Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren konnte nicht gezeigt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Everolimus und Exemestan führte zu einer Erhöhung von  $C_{\min}$  und  $C_{2h}$  von Exemestan um 45 % bzw. 64 %. Die entsprechenden Östradiolspiegel waren jedoch im Steady State (4 Wochen) in den beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich. Eine Zunahme der Nebenwirkungen von Exemestan wurde bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom unter der Kombinationstherapie nicht beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der Exemestanspiegel einen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit hat.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

In EXIST-3 (Studie CRAD001M2304) erhöhte die Gabe von Everolimus die Konzentrationen der Antiepileptika Carbamazepin, Clobazam und des Clobazam-Metaboliten N-Desmethyloclobazam um etwa 10%. Die Erhöhung der Konzentrationen dieser Antiepileptika ist möglicherweise klinisch nicht bedeutsam, aber für Antiepileptika mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Carbamazepin, können Dosisanpassungen in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Everolimus hatte keinen Einfluss auf die Konzentrationen von Antiepileptika, die Substrate von CYP3A4 sind (Clonazepam, Diazepam, Felbamat und Zonisamid).

#### **Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern**

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioöedeme bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Impfungen**

Während der Behandlung mit Everolimus ist die Immunreaktion auf die Impfung möglicherweise beeinträchtigt und Impfungen können deshalb weniger wirksam sein. Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Everolimus vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Beispiele für Lebendimpfstoffe sind: intranasal angewendete Influenza-, Masern-, Mumps-, Röteln-, orale Polio-, BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-, Gelbfieber-, Varizellen- und Typhus-TY21a-Vakzine.

#### **Strahlentherapie**

Eine Verstärkung der Toxizität einer Strahlentherapie wurde bei Patienten berichtet, die Everolimus erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach der Behandlung mit Everolimus eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. nicht östrogenhaltige hormonelle Methoden der Geburtenkontrolle, Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis, Hysterektomie, Tubenligatur, vollständige Abstinenz, Barriere-Methoden [zum Einnehmen, zur Injektion oder Implantation], intrauterine Methoden[IUD] und/oder Sterilisation von Mann oder Frau) anwenden. Männlichen Patienten sollte nicht untersagt werden, Kinder zu zeugen.

#### **Schwangerschaft**

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Everolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Embryo- und Fetotoxizität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Anwendung von Everolimus während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

#### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Im Tierexperiment gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten jedoch leicht in die Milch laktierender

Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollten Frauen, die Everolimus einnehmen, während der Behandlung und 2 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen.

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

##### **Fertilität**

Das Potential von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, allerdings wurde bei weiblichen Patienten Amenorrhö (sekundäre Amenorrhö und andere Menstruationsunregelmäßigkeiten) und damit verbunden eine Störung des Gleichgewichts von luteinisierendem Hormon (LH)/follikelstimulierendem Hormon (FSH) beobachtet. Basierend auf präklinischen Ergebnissen könnte es bei der Behandlung mit Everolimus zu einer Einschränkung der männlichen und weiblichen Fertilität kommen (siehe Abschnitt 5.3).

#### **Renales Angiomyolipom / SEG A**

##### **Fertilität**

Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, allerdings wurde bei weiblichen Patienten sekundäre Amenorrhoe und damit verbunden eine Störung des Gleichgewichts von luteinisierendem Hormon (LH)/follikelstimulierendem Hormon (FSH) beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Beobachtungen zum männlichen und weiblichen Reproduktionssystem). Präklinische Befunde deuten darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Everolimus beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Everolimus hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn während der Behandlung mit *Everolimus-ratiopharm*<sup>®</sup> Ermüdung auftritt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

##### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Das Sicherheitsprofil basiert auf zusammengefassten Daten von 2.879 Patienten, die mit Everolimus in elf klinischen Studien, bestehend aus fünf randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien und sechs offenen Phase-I- und Phase-II-Studien, in den zugelassenen Indikationen, behandelt wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit  $\geq 1/10$ ) der zusammengefassten Sicherheitsdaten waren (Reihenfolge nach abnehmender Häufigkeit): Stomatitis, Hautausschlag, Fatigue, Diarrhö, Infektionen, Übelkeit, verringerter Appetit, Anämie, Dysgeusie, Pneumonitis, periphere Ödeme, Hyperglykämie, Asthenie, Pruritus, Gewichtsverlust, Hypercholesterinämie, Epistaxis, Husten und Kopfschmerzen.

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3-4 (Häufigkeit  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) waren Stomatitis, Anämie, Hyperglykämie, Infektionen, Fatigue, Diarrhö, Pneumonitis, Asthenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Dyspnoe, Proteinurie, Lymphopenie, Blutungen, Hypophosphatämie, Hautausschlag, Hypertonie, Pneumonie, Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT), Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST) und Diabetes mellitus. Die Schweregrade entsprechen der CTCAE-Version 3.0 und 4.03.

##### **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen aus der Auswertung der zusammengefassten Sicherheitsdaten. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Bei der Bewertung werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 4 In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen**

|                                                                   |                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Infektionen <sup>a, *</sup>                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Anämie                                                                                                                                     |
| <i>Häufig</i>                                                     | Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie                                                                                     |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Panzytopenie                                                                                                                               |
| <i>Selten</i>                                                     | Isolierte aplastische Anämie                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |                                                                                                                                            |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Hypersensibilität                                                                                                                          |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Verringerter Appetit, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie                                                                                  |
| <i>Häufig</i>                                                     | Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Dehydratation, Hypokalzämie                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                                                                                                                                            |
| <i>Häufig</i>                                                     | Schlaflosigkeit                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Dysgeusie, Kopfschmerzen                                                                                                                   |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Ageusie                                                                                                                                    |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                          |                                                                                                                                            |
| <i>Häufig</i>                                                     | Ödeme der Augenlider                                                                                                                       |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Konjunktivitis                                                                                                                             |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           |                                                                                                                                            |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Herzinsuffizienz                                                                                                                           |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          |                                                                                                                                            |
| <i>Häufig</i>                                                     | Blutungen <sup>b</sup> , Hypertonie, Lymphödem <sup>g</sup>                                                                                |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Hitzewallung, Thrombose der tiefen Venen                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Pneumonitis <sup>c</sup> , Epistaxis, Husten                                                                                               |
| <i>Häufig</i>                                                     | Dyspnoe                                                                                                                                    |
| <i>Gelegentlich</i>                                               | Bluthusten, Lungenembolie                                                                                                                  |
| <i>Selten</i>                                                     | Akutes Atemnotsyndrom                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Stomatitis <sup>d</sup> , Diarrhö, Übelkeit                                                                                                |
| <i>Häufig</i>                                                     | Erbrechen, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Mukositis, Schmerzen im Mund, Dyspepsie, Dysphagie                                         |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              |                                                                                                                                            |
| <i>Häufig</i>                                                     | Erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Alaninaminotransferase                                                                           |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         |                                                                                                                                            |
| <i>Sehr häufig</i>                                                | Hautausschlag, Pruritus                                                                                                                    |
| <i>Häufig</i>                                                     | Hauttrockenheit, Nagelveränderungen, leichte Alopezie, Akne, Erythem, Brüchigwerden der Nägel, Hand-Fuß-Syndrom, Exfoliation, Hautläsionen |
| <i>Selten</i>                                                     | Angioödem <sup>*</sup>                                                                                                                     |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>     |                                                                                                                                            |
| <i>Häufig</i>                                                     | Arthralgie                                                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Häufig</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Proteinurie*, erhöhter Kreatininwert im Blut, Nierenversagen*                                                     |
| <i>Gelegentlich</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Erhöhte Harnfrequenz während des Tages, akutes Nierenversagen*                                                    |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                   |
| <i>Häufig</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Menstruationsstörungen <sup>c</sup>                                                                               |
| <i>Gelegentlich</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Amenorrhö <sup>c,*</sup>                                                                                          |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                   |
| <i>Sehr häufig</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem                                                                               |
| <i>Häufig</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Pyrexie                                                                                                           |
| <i>Gelegentlich</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nicht kardial bedingte Brustschmerzen, verzögerte Wundheilung                                                     |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                   |
| <i>Sehr häufig</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Gewichtsverlust                                                                                                   |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| <i>Nicht bekannt</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Strahleninduzierte Reaktionen (Radiation-Recall-Syndrom), Verstärkung strahleninduzierter Reaktionen <sup>f</sup> |
| <p>* Siehe auch Unterabschnitt „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“</p> <p><sup>a</sup> Schließt alle unter die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ fallenden Reaktionen einschließlich (häufig) Pneumonien, Harnwegsinfektionen, (gelegentlich) Bronchitis, Herpes zoster, Sepsis, Abszess und Einzelfälle von opportunistischen Infektionen [z. B. Aspergillose, Candidiasis, PJP/PCP und Hepatitis B (siehe auch Abschnitt 4.4)] und (selten) virale Myokarditis ein.</p> <p><sup>b</sup> Schließt unterschiedliche Blutungsereignisse an verschiedenen Stellen ein, die nicht einzeln aufgeführt sind</p> <p><sup>c</sup> Beinhaltet (sehr häufig) Pneumonitis, (häufig) interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration und (selten) pulmonal-alveoläre Blutung, Lungentoxizität und Alveolitis</p> <p><sup>d</sup> Beinhaltet (sehr häufig) Stomatitis, (häufig) aphthöse Stomatitis, Mund- und Zungenulzera und (gelegentlich) Glossodynie, Glossitis</p> <p><sup>e</sup> Die Häufigkeit basiert auf der Anzahl von Frauen zwischen 10 und 55 Jahren in den zusammengefassten Daten.</p> <p><sup>f</sup> Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung identifiziert wurden</p> <p><sup>g</sup> Diese Nebenwirkung wurde aufgrund von Berichten nach der Markteinführung bekannt. Die Häufigkeit wurde auf der Grundlage der zusammengefassten Daten aus den onkologischen Studien bestimmt.</p> |                                                                                                                   |

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

In klinischen Studien und Spontanberichten nach Markteinführung war Everolimus mit dem Auftreten von schweren Fällen einer Hepatitis B-Reaktivierung, auch mit tödlichem Ausgang, verbunden. Das Wiederauftreten einer Infektion ist ein erwartetes Ereignis während der Immunsuppression.

In klinischen Studien und in der Spontanerfassung nach Markteinführung wurde Everolimus mit dem Auftreten von Nierenversagen (einschließlich letalem Ausgang) und Proteinurie verbunden. Die Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien und in Spontanberichten nach Markteinführung wurde Everolimus mit Fällen von Amenorrhö (sekundäre Amenorrhö und andere Menstruationsunregelmäßigkeiten) in Verbindung gebracht.

In klinischen Studien und in Spontanberichten nach Markteinführung wurde Everolimus mit Fällen einer PJP/PCP, einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4), in Verbindung gebracht.

In klinischen Studien und Spontanberichten nach Markteinführung wurden Angioödeme mit und ohne gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ältere Patienten

In den zusammengefassten Sicherheitsdaten waren 37 % der mit Everolimus behandelten Patienten  $\geq$  65 Jahre alt. Die Anzahl an Patienten mit Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen des Arzneimittels

fürten, war bei Patienten ab 65 Jahren erhöht (20 % vs. 13 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen führten, waren Pneumonitis (einschließlich interstitielle Lungenkrankheit), Stomatitis, Fatigue und Dyspnoe

### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

#### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte pivotale Studien der Phase III, mit einer doppelblinden und offenen Behandlungsperiode, sowie eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie haben zum Sicherheitsprofil von Everolimus beigetragen (n=612, einschließlich 409 Patienten unter 18 Jahren; mediane Exposition 36,8 Monate [Spannweite 0,5 bis 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie. In der Studie wurde eine Begleittherapie mit niedriger bzw. hoher Everolimus-Exposition (niedriger Talspiegel [NT] im Bereich von 3 bis 7 ng/ml [n=117] und hoher Talspiegel [HT] im Bereich von 9 bis 15 ng/ml [n=130]) bei Patienten mit TSC und partiellen refraktären Krampfanfällen, die 1 bis 3 Antiepileptika erhielten, mit Placebo (n=119) verglichen. Die mediane Dauer der doppelblinden Studienphase betrug 18 Wochen. Die kumulative, mediane Exposition von Everolimus (361 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 30,4 Monate (Spannweite 0,5 bis 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Everolimus (n=79) versus Placebo (n=39) bei Patienten mit TSC plus renalem Angiomyolipom (n=113) oder sporadischer Lymphangioliomyomatose (LAM) und renalem Angiomyolipom (n=5). Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung betrug in der Studie 48,1 Wochen (Spannweite: 2 bis 115) für Patienten unter Everolimus und 45,0 Wochen (Spannweite: 9 bis 115) für Patienten unter Placebo. Die kumulative mediane Exposition von Everolimus (112 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 46,9 Monate (Spannweite: 0,5 bis 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Everolimus (n=78) versus Placebo (n=39) bei Patienten mit TSC und SEGA ohne Altersbeschränkung. Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung in der Studie betrug 52,2 Wochen (Spannweite: 24 bis 89) für Patienten, die Everolimus erhielten, und 46,6 Wochen (Spannweite: 14 bis 88) für Patienten, die Placebo erhielten. Die kumulative mediane Exposition von Everolimus (111 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 47,1 Monate (Spannweite: 1,9 bis 58,3).
- CRAD001C2485: Hierbei handelt es sich um eine prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie mit Everolimus bei Patienten mit SEGA (n=28). Im Median betrug die Exposition 67,8 Monate (Spannweite: 4,7 bis 83,2).

Die unerwünschten Ereignisse, die nach der Überprüfung und medizinischen Bewertung aller unerwünschten Ereignisse in den oben genannten Studien mit der Anwendung von Everolimus in Zusammenhang gebracht werden (Nebenwirkungen), werden nachfolgend beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit  $\geq 10\%$ ) aus den zusammengefassten Sicherheitsdaten sind (in absteigender Häufigkeit): Stomatitis, Pyrexie, Nasopharyngitis, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Husten, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Amenorrhoe, Akne, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Sinusitis, unregelmäßige Menstruation, Pharyngitis, verminderter Appetit, Müdigkeit, Hypercholesterinämie und Hypertonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen 3.-4. Grades (Häufigkeit  $\geq 1\%$ ) waren Pneumonie, Stomatitis, Amenorrhoe, Neutropenie, Pyrexie, unregelmäßige Menstruation, Hypophosphatämie, Diarrhö und Zellulitis. Die Einstufung erfolgt nach CTCAE Version 3.0 und 4.03.

#### **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen auf der Basis der zusammengefassten Daten von Patienten unter Everolimus in den drei TSC-Studien (einschließlich der doppelblinden und der offenen Extension, soweit zutreffend). Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten

( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 5 Nebenwirkungen, die in TSC-Studien berichtet wurden**

|                                                                           |                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie <sup>a</sup> , Harnwegsinfektionen, Sinusitis, Pharyngitis |
| Häufig                                                                    | Otitis media, Zellulitis, Streptokokken-Pharyngitis, virale Gastroenteritis, Gingivitis                              |
| Gelegentlich                                                              | Herpes zoster, Sepsis, virale Bronchitis                                                                             |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                       |                                                                                                                      |
| Häufig                                                                    | Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie                                                       |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                      |                                                                                                                      |
| Häufig                                                                    | Überempfindlichkeit                                                                                                  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Verminderter Appetit, Hypercholesterinämie                                                                           |
| Häufig                                                                    | Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie                                                |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                        |                                                                                                                      |
| Häufig                                                                    | Schlaflosigkeit, Aggression, Reizbarkeit                                                                             |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                     |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Kopfschmerzen                                                                                                        |
| Gelegentlich                                                              | Dysgeusie                                                                                                            |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                  |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Hypertonie                                                                                                           |
| Häufig                                                                    | Lymphödem                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>         |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Husten                                                                                                               |
| Häufig                                                                    | Epistaxis, Pneumonitis                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Stomatitis <sup>b</sup> , Durchfall, Erbrechen                                                                       |
| Häufig                                                                    | Obstipation, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Blähungen, Zahnschmerzen, Gastritis                                     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Hautausschlag <sup>c</sup> , Akne                                                                                    |
| Häufig                                                                    | Hauttrockenheit, akneförmige Dermatitis, Pruritus, Alopezie                                                          |
| Gelegentlich                                                              | Angioödem                                                                                                            |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>           |                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                              | Rhabdomyolyse                                                                                                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                               |                                                                                                                      |
| Häufig                                                                    | Proteinurie                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>              |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Amenorrhoe <sup>d</sup> , unregelmäßige Menstruation <sup>d</sup>                                                    |
| Häufig                                                                    | Menorrhagie, Ovarialzysten, Vaginalblutungen                                                                         |
| Gelegentlich                                                              | Verzögerte Menstruation <sup>d</sup>                                                                                 |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                               | Pyrexie, Müdigkeit                                                                                                   |
| <b>Untersuchungen</b>                                                     |                                                                                                                      |
| Häufig                                                                    | Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Anstieg des luteinisierenden Hormons im Blut, Gewichtsverlust                    |
| Gelegentlich                                                              | Anstieg des follikelstimulierenden Hormons im Blut                                                                   |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                                                                                                                      |
| Nicht bekannt <sup>e</sup>                                                | Strahleninduzierte Reaktionen ( <i>Radiation-Recall-Syndrom</i> ), Verstärkung strahleninduzierter Reaktionen        |

<sup>a</sup> Einschließlich PJP/PCP

<sup>b</sup> Einschließlich (sehr häufig) Stomatitis, Mundulzera, aphthöse Ulzera, (häufig) Zungenulzera, Lippenulzera und (gelegentlich) Zahnfleischschmerzen, Glossitis

<sup>c</sup> Einschließlich (sehr häufig) Hautausschlag; (häufig) erythematöser Hautausschlag, Erythem und (gelegentlich) generalisierter Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag

<sup>d</sup> Die Häufigkeit beruht auf der Anzahl der Frauen zwischen 10 und 55 Jahren während der Behandlung in den zusammengefassten Daten

<sup>e</sup> Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung identifiziert wurden

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien war Everolimus mit dem Auftreten von schweren Fällen einer Hepatitis-B-Reaktivierung, auch mit tödlichem Ausgang, verbunden. Das Wiederauftreten einer Infektion ist eine erwartete Reaktion während der Immunsuppression.

In klinischen Studien und in der Spontanerfassung nach Markteinführung wurde Everolimus mit dem Auftreten von Nierenversagen (einschließlich letalem Ausgang), Proteinurie und einer Erhöhung des Serumkreatinins in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien war Everolimus mit Blutungsereignissen verbunden. Selten wurden tödliche Ausgänge in onkologischen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden keine schweren Fälle von renalen Blutungen bei TSC berichtet.

In klinischen Studien und in Spontanberichten nach Markteinführung wurde Everolimus mit Fällen von PJP/PCP, einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4), in Verbindung gebracht.

Weitere relevante Nebenwirkungen, die in onkologischen klinischen Studien und der Spontanerfassung nach Markteinführung beobachtet wurden, waren Herzinsuffizienz, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Wundheilungsstörungen und Hyperglykämie.

In klinischen Studien und Spontanberichten nach Markteinführung wurden Angioödeme mit und ohne gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

In der pivotalen Phase-II-Studie waren 22 der 28 und in der pivotalen Phase-III-Studie 101 der 117 untersuchten SEGA-Patienten unter 18 Jahre alt. In der pivotalen Phase-III-Studie an Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen waren 299 der 366 untersuchten Patienten unter 18 Jahre alt. Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren im Allgemeinen konsistent mit den bei Erwachsenen beobachteten, mit Ausnahme von Infektionen, über die bei Kindern unter 6 Jahren häufiger und mit höherem Schweregrad berichtet wurde. Insgesamt hatten 49 von 137 Patienten (36%) unter 6 Jahren Infektionen des Schweregrads 3 bzw. 4 im Vergleich zu 53 von 272 Patienten (19%) im Alter zwischen 6 und <18 Jahren und 27 von 203 Patienten (13%) ≥18 Jahren. Bei 409 Patienten unter 18 Jahren, die Everolimus erhalten hatten, wurden zwei Todesfälle wegen Infektionen berichtet.

### Ältere

In der gemeinsamen Auswertung der onkologischen Sicherheitsdaten waren 37% der Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, mindestens 65 Jahre alt. Die Anzahl an onkologischen Patienten mit Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen von Everolimus führten, war bei Patienten ab 65 Jahren höher (20% versus 13%). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Pneumonitis (einschließlich interstitielle Lungenkrankheit), Müdigkeit, Dyspnoe und Stomatitis.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom

Die Erfahrung mit Überdosierung beim Menschen ist sehr begrenzt. Die akute Verträglichkeit war bei Gabe von Einzeldosen bis zu 70 mg akzeptabel. In allen Fällen von Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

##### Renales Angiomyolipom / SEGA

Die Erfahrung mit Überdosierung beim Menschen ist sehr begrenzt. Die akute Verträglichkeit war bei Gabe von Einzeldosen bis zu 70 mg bei Erwachsenen akzeptabel.

Im Falle des Verdachts einer Überdosierung ist es sehr wichtig, die Blutspiegel von Everolimus zu bestimmen. In allen Fällen einer Überdosierung sollten allgemeine, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Everolimus wird als nicht ausreichend dialysierbar eingestuft (weniger als 10% wurden während 6 Stunden Hämodialyse entfernt).

##### Kinder und Jugendliche

Eine sehr begrenzte Zahl pädiatrischer Patienten erhielten eine Dosis größer 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag. In diesen Fällen wurden keine Anzeichen einer akuten Toxizität beobachtet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EG02

##### Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom

###### Wirkmechanismus

Everolimus ist ein selektiver mTOR-(*mammalian Target of Rapamycin*)Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor-4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Man nimmt an, dass S6K1 die Aktivierungsfunktion der Domäne 1 des Östrogenrezeptors phosphoryliert, der für die ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung verantwortlich ist. Everolimus reduziert den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der die Prozesse der Tumorangiogenese fördert. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es *in vitro* und *in vivo* die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert.

###### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

###### *Hormonrezeptor-positives fortgeschrittenes Mammakarzinom*

An der BOLERO-2-Studie (Studie CRAD001Y2301), einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie mit Everolimus + Exemestan versus Placebo + Exemestan, nahmen postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom teil, die nach einer Therapie mit Letrozol oder Anastrozol ein Rezidiv bekamen oder bei denen eine Progression der Erkrankung auftrat. Die

Randomisierung war stratifiziert nach dokumentiertem Ansprechen auf eine vorangegangene Hormontherapie und nach Vorhandensein von viszerale Metastasen. Das Ansprechen auf eine frühere Hormontherapie war definiert entweder als (1) dokumentierter klinischer Nutzen mindestens einer früheren Hormontherapie im fortgeschrittenen Stadium (komplettes Ansprechen [CR], partielles Ansprechen [PR], stabile Erkrankung über  $\geq 24$  Wochen) oder (2) adjuvante Hormontherapie vor Auftreten eines Rezidivs über mindestens 24 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien durch den Prüfarzt beurteilt wurde (lokale radiologische Untersuchung). Unterstützende PFS-Auswertungen wurden durch eine unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung durchgeführt.

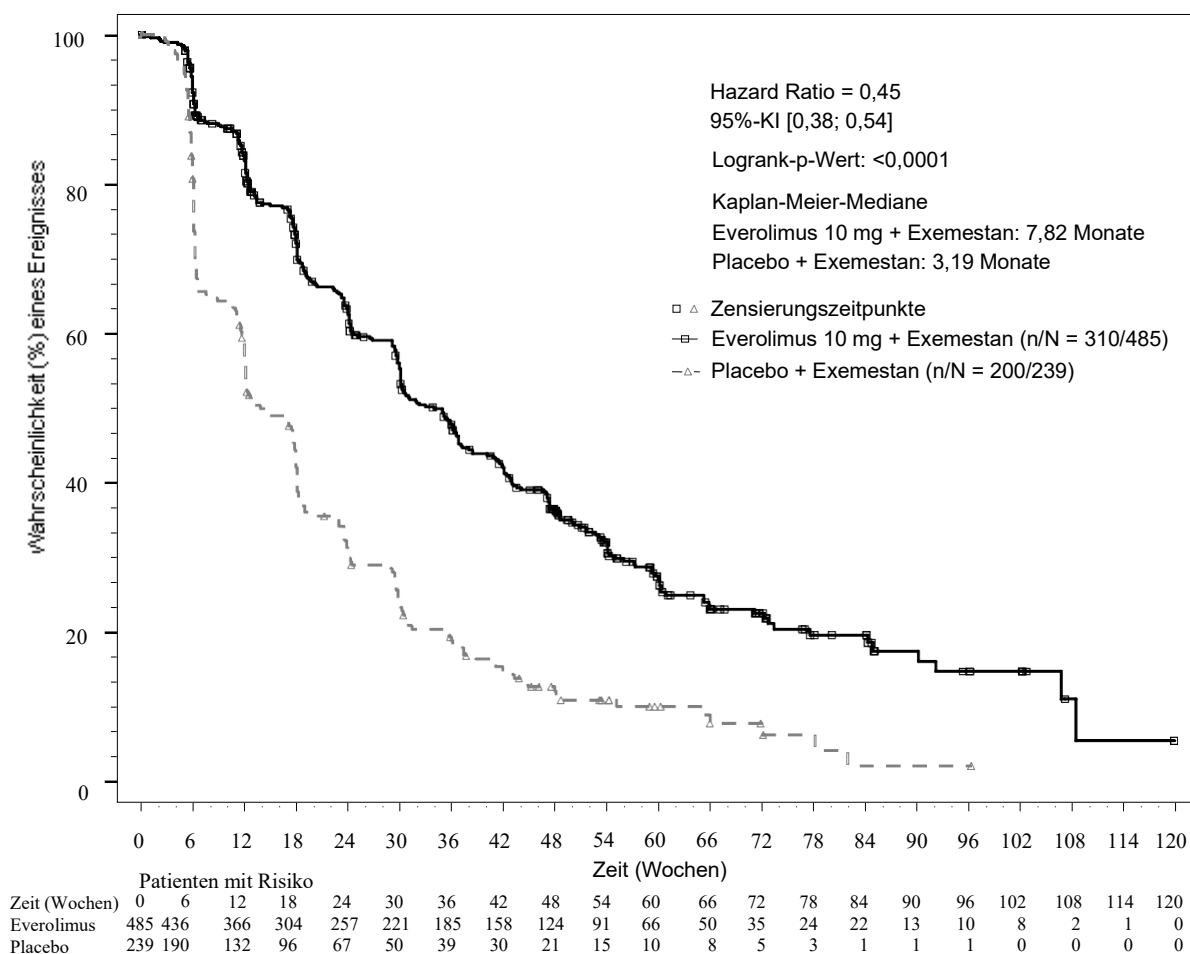
Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrare, die Rate des klinischen Nutzens, Sicherheit, Veränderung der Lebensqualität (QoL) und die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung im ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status). Insgesamt wurden 724 Patientinnen im Verhältnis 2:1 auf Everolimus (10 mg täglich) + Exemestan (25 mg täglich) (n = 485) oder auf Placebo + Exemestan (25 mg täglich) (n = 239) randomisiert. Zum Zeitpunkt der finalen Auswertung zum Gesamtüberleben betrug die mediane Behandlungsdauer mit Everolimus 24,0 Wochen (1,0-199,1 Wochen). Die mediane Behandlungsdauer mit Exemestan war in der Everolimus + Exemestan-Gruppe mit 29,5 Wochen (1,0-199,1) im Vergleich zu 14,1 Wochen (1,0-156,0) länger als in der Placebo + Exemestan-Gruppe.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für den primären Endpunkt wurden anhand der abschließenden PFS-Auswertung ermittelt (siehe Tabelle 6 und Abbildung 1). Patientinnen im Placebo-plus-Exemestan-Arm wurden zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht auf Everolimus umgestellt.

**Tabelle 6** Wirksamkeitsergebnisse aus BOLERO-2

| Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Everolimus <sup>a</sup><br>n = 485 | Placebo <sup>a</sup><br>n = 239 | Hazard Ratio            | p-Wert               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Progressionsfreies Überleben im Median (Monate) (95%-KI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |                                 |                         |                      |
| Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7,8<br>(6,9 bis 8,5)               | 3,2<br>(2,8 bis 4,1)            | 0,45<br>(0,38 bis 0,54) | <0,0001              |
| Unabhängige radiologische Beurteilung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11,0<br>(9,7 bis 15,0)             | 4,1<br>(2,9 bis 5,6)            | 0,38<br>(0,31 bis 0,48) | <0,0001              |
| <b>Gesamtüberleben im Median (Monate) (95%-KI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |                                 |                         |                      |
| Gesamtüberleben im Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 31,0<br>(28,0 bis 34,6)            | 26,6<br>(22,6 bis 33,1)         | 0,89<br>(0,73 bis 1,10) | 0,1426               |
| <b>Bestes Gesamtansprechen (%) (95%-KI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |                                 |                         |                      |
| Objektive Ansprechrare <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12,6%<br>(9,8 bis 15,9)            | 1,7%<br>(0,5 bis 4,2)           | n/a <sup>d</sup>        | <0,0001 <sup>c</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |                                 |                         |                      |
| Rate des klinischen Ansprechens <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 51,3%<br>(46,8 bis 55,9)           | 26,4%<br>(20,9 bis 32,4)        | n/a <sup>d</sup>        | <0,0001 <sup>c</sup> |
| <sup>a</sup> Plus Exemestan<br><sup>b</sup> Objektive Ansprechrare = Anteil der Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen<br><sup>c</sup> Rate des klinischen Ansprechens = Anteil an Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung über $\geq 24$ Wochen<br><sup>d</sup> Nicht zutreffend<br><sup>e</sup> Der p-Wert wurde über einen exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Anwendung einer stratifizierten Version des Cochran-Armitage-Permutations-Tests ermittelt. |                                    |                                 |                         |                      |

**Abbildung 1** BOLERO-2 – Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (radiologische Untersuchung durch den Prüfarzt)



Der geschätzte Behandlungseffekt auf das PFS wurde durch geplante Subgruppen-Analysen des Prüfarzt-beurteilten PFS unterstützt. Bei allen analysierten Subgruppen (Alter, Wirksamkeit einer früheren Hormontherapie, Anzahl der betroffenen Organe, Status der Knochenmetastasen zu Behandlungsbeginn und Vorhandensein von viszerale Metastasen, wichtigste demographische und prognostische Subgruppen) wurde ein positiver Behandlungseffekt unter Everolimus + Exemestan beobachtet. Die geschätzte Hazard Ratio (HR) lag im Vergleich zu Placebo + Exemestan bei 0,25 bis 0,60.

In beiden Behandlungsgruppen wurde kein Unterschied der Zeit bis zu einer Verschlechterung von  $\geq 5\%$  in den globalen und funktionalen Skalen des QLQ-C30 beobachtet.

In der BOLERO-6-Studie (Studie CRAD001Y2201), einer dreiarmligen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit Everolimus in Kombination mit Exemestan versus Everolimus allein versus Capecitabin, wurden postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem, lokal fortgeschrittenem, wiederkehrendem oder metastasierendem Mammakarzinom behandelt, die nach vorheriger Gabe von Letrozol oder Anastrozol ein Rezidiv bekamen oder bei denen eine Progression der Erkrankung auftrat.

Primärer Endpunkt der Studie war die Schätzung der HR des PFS für Everolimus + Exemestan versus Everolimus allein. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Schätzung der HR des PFS für Everolimus + Exemestan versus Capecitabin.

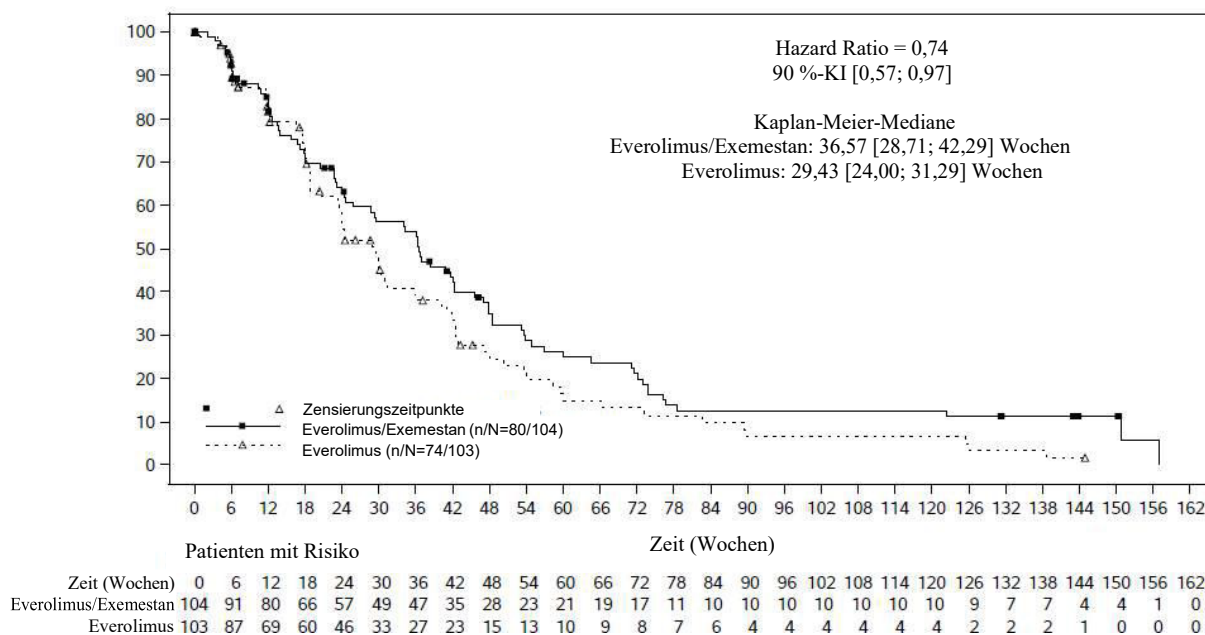
Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Beurteilung des OS, der objektiven Ansprechrates, der Rate des klinischen Nutzens, die Sicherheit, die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung im ECOG-Performance-Status, die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung

der QoL und die Behandlungszufriedenheit (TSQM). Formale statistische Vergleiche waren nicht vorgesehen.

Insgesamt wurden 309 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Kombination Everolimus (10 mg täglich) + Exemestan (25 mg täglich) (n = 104), Everolimus allein (10 mg täglich) (n = 103) oder Capecitabin (2 Wochen lang eine Dosis von 1.250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich, gefolgt von einer Woche Pause, 3-Wochen-Zyklus) (n = 102) randomisiert. Am Stichtag betrug die mediane Behandlungsdauer 27,5 Wochen (Bereich: 2,0-165,7) im Everolimus + Exemestan-Arm, 20 Wochen (1,3-145,0) im Everolimus-Arm und 26,7 Wochen (1,4-177,1) im Capecitabin-Arm.

Das Ergebnis der abschließenden PFS-Analyse mit 154 beobachteten PFS-Ereignissen, die auf der Beurteilung durch den lokalen Prüfarzt beruhen, zeigte eine geschätzte HR von 0,74 (90 %-KI: 0,57; 0,97) zugunsten des Everolimus + Exemestan-Arms im Vergleich zum Everolimus-Arm. Das mediane PFS lag bei 8,4 Monaten (90 %-KI: 6,6; 9,7) bzw. 6,8 Monaten (90 %-KI: 5,5; 7,2).

**Abbildung 2** BOLERO-6–Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt)



Basierend auf insgesamt 148 beobachteten Ereignissen lag die geschätzte HR beim wichtigsten sekundären Endpunkt PFS bei 1,26 (90 %-KI: 0,96; 1,66) zugunsten von Capecitabin gegenüber dem Everolimus + Exemestan-Kombinationsarm.

Die Ergebnisse des sekundären Endpunkts OS waren nicht konsistent mit dem primären Endpunkt PFS, wobei ein Trend zu beobachten war, der den Arm favorisierte, in dem Everolimus allein gegeben wurde. Die geschätzte HR lag beim Vergleich des OS im Everolimus-Arm im Verhältnis zum Everolimus + Exemestan-Kombinationsarm bei 1,27 (90 %-KI: 0,95; 1,70). Die geschätzte HR beim Vergleich des OS im Everolimus + Exemestan-Kombinationsarm im Verhältnis zum Capecitabin-Arm lag bei 1,33 (90 %-KI: 0,99; 1,79).

### ***Fortgeschrittene neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs (pNET)***

In RADIANT-3 (CRAD001C2324), einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie der Phase III zu Everolimus plus beste unterstützende Behandlung ("best supportive care" = BSC) versus Placebo plus BSC bei Patienten mit fortgeschrittenen pNET, wurde ein statistisch signifikanter klinischer Nutzen von Everolimus gegenüber Placebo in Form einer 2,4-fachen Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) (11,04 Monate versus 4,6

Monate) nachgewiesen (HR=0,35; 95-%-KI: 0,27–0,45;  $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 3).

RADIANT-3 schloss Patienten mit gut oder mäßig differenzierten fortgeschrittenen pNET ein, bei denen in den vorangegangenen 12 Monaten eine Krankheitsprogression festgestellt wurde. Die Behandlung mit Somatostatin-Analoga war als Bestandteil des BSC erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS gemäß RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Nach dokumentierter radiologischer Progression konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. Patienten, die der Placebo-Gruppe angehört hatten, konnten anschließend offen Everolimus erhalten.

Sekundäre Endpunkte umfassten Sicherheit, objektive Ansprechrate, Dauer der Remission und Gesamtüberleben (OS = overall survival).

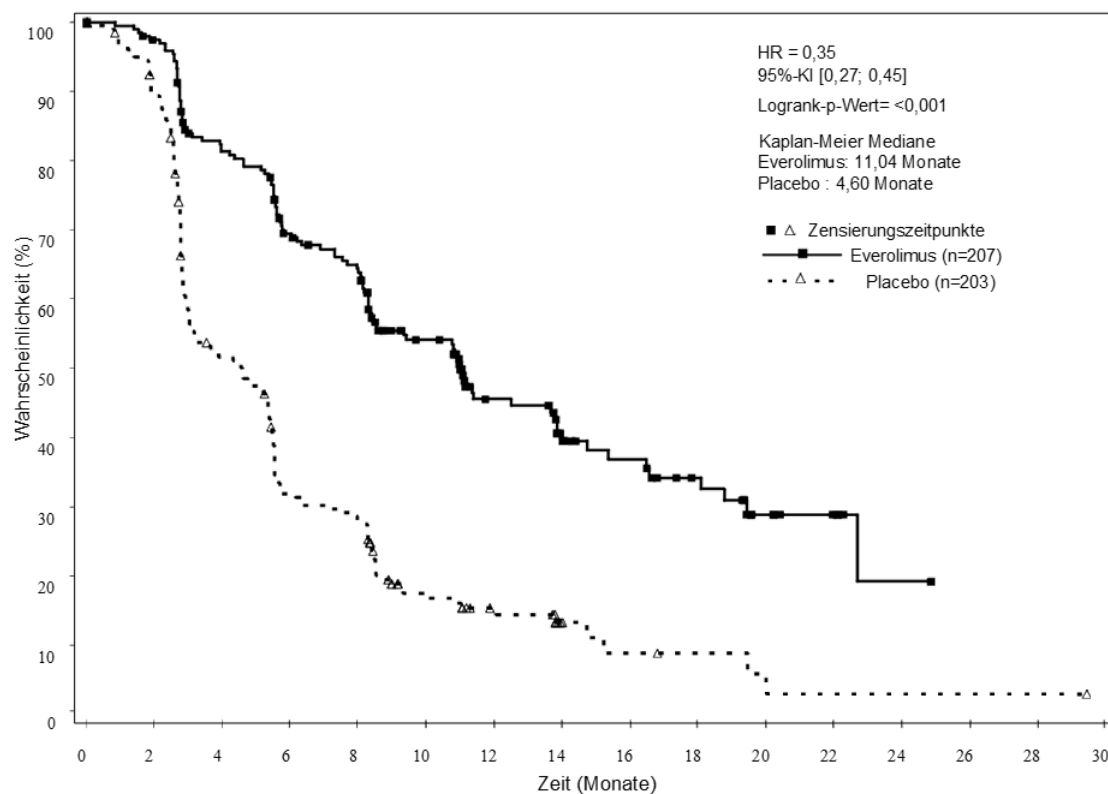
Insgesamt wurden 410 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Everolimus 10 mg/Tag ( $n = 207$ ) oder Placebo ( $n = 203$ ). Die Demographien beider Gruppen waren gut ausgeglichen (medianes Alter 58 Jahre, 55 % Männer, 78,5 % Kaukasier). In beiden Armen hatten 58 % der Patienten zuvor eine systemische Therapie erhalten. Die mediane Dauer der verblindeten Studienbehandlung betrug 37,8 Wochen (Bereich 1,1 bis 129,9 Wochen) für Patienten unter Everolimus und 16,1 Wochen (Bereich 0,4 bis 147,0 Wochen) für Patienten unter Placebo.

Nach Krankheitsprogression oder Entblindung der Studie wechselten 172 von 203 (84,7 %) Patienten, die ursprünglich auf Placebo randomisiert worden waren, zur offenen Behandlung mit Everolimus. Im Median betrug die Dauer der offenen Behandlung bei allen Patienten 47,7 Wochen; 67,1 Wochen bei den 53 Patienten, die auf Everolimus randomisiert wurden und dann in die offene Phase mit Everolimus wechselten und 44,1 Wochen bei den 172 Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und dann in die offene Phase mit Everolimus wechselten.

**Tabelle 7** RADIANT-3 – Ergebnisse zur Wirksamkeit

| Population                                                      | Everolimus<br>$n = 207$ | Placebo<br>$n = 203$    | Hazard Ratio<br>(95-%-KI) | p-Wert     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------|
| <b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95-%-KI)</b> |                         |                         |                           |            |
| Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt                    | 11,04<br>(8,41; 13,86)  | 4,60<br>(3,06; 5,39)    | 0,35<br>(0,27; 0,45)      | $< 0,0001$ |
| Unabhängige radiologische Beurteilung                           | 13,67<br>(11,17; 18,79) | 5,68<br>(5,39; 8,31)    | 0,38<br>(0,28; 0,51)      | $< 0,0001$ |
| <b>Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95-%-KI)</b>              |                         |                         |                           |            |
| Medianes Gesamtüberleben                                        | 44,02<br>(35,61; 51,75) | 37,68<br>(29,14; 45,77) | 0,94<br>(0,73; 1,20)      | 0,300      |

**Abbildung 3** RADIANT-3– Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (radiologische Untersuchung durch den Prüfarzt)



Patienten mit Risiko

|            |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| 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 |

### **Fortgeschrittene neuroendokrine Tumoren mit gastrointestinalem oder pulmonalem Ursprung**

RADIANT-4 (Studie CRAD001T2302), eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III mit Everolimus und bester unterstützender Behandlung (*Best Supportive Care*, BSC) im Vergleich zu Placebo und BSC, wurde an Patienten mit fortgeschrittenen, gut differenzierten (Grad 1 oder Grad 2), nicht funktionalen neuroendokrinen Tumoren gastrointestinalen oder pulmonalen Ursprungs durchgeführt, die weder anamnestisch bekannte noch aktive Symptome eines Karzinoidsyndroms aufwiesen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS), das anhand der „*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*“ auf der Grundlage einer unabhängigen radiologischen Begutachtung beurteilt wurde. Die unterstützende Auswertung des PFS beruhte auf der Bewertung durch den lokalen Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die Gesamtansprechrates, die Krankheitskontrollrate, die Sicherheit, Veränderungen der Lebensqualität (FACT-G) und die Zeit bis zur Verschlechterung des Leistungsstatus nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization – Performance Status*, WHO PS).

Insgesamt erhielten 302 Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder Everolimus (10 mg täglich) (n = 205) oder Placebo (n = 97). Demographie und Krankheitscharakteristika waren im Allgemeinen vergleichbar (Alter im Median 63 Jahre [Spanne zwischen 22 und 86], 76 % Kaukasier, Vorbehandlung mit Somatostatinanaloga [SSA]). Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung betrug 40,4 Wochen für Patienten, die Everolimus erhielten, und 19,6 Wochen für Patienten unter Placebo. Nach der primären PFS-Analyse wechselten 6 Patienten aus dem Placebo-Arm zu einer offenen Behandlung mit Everolimus.

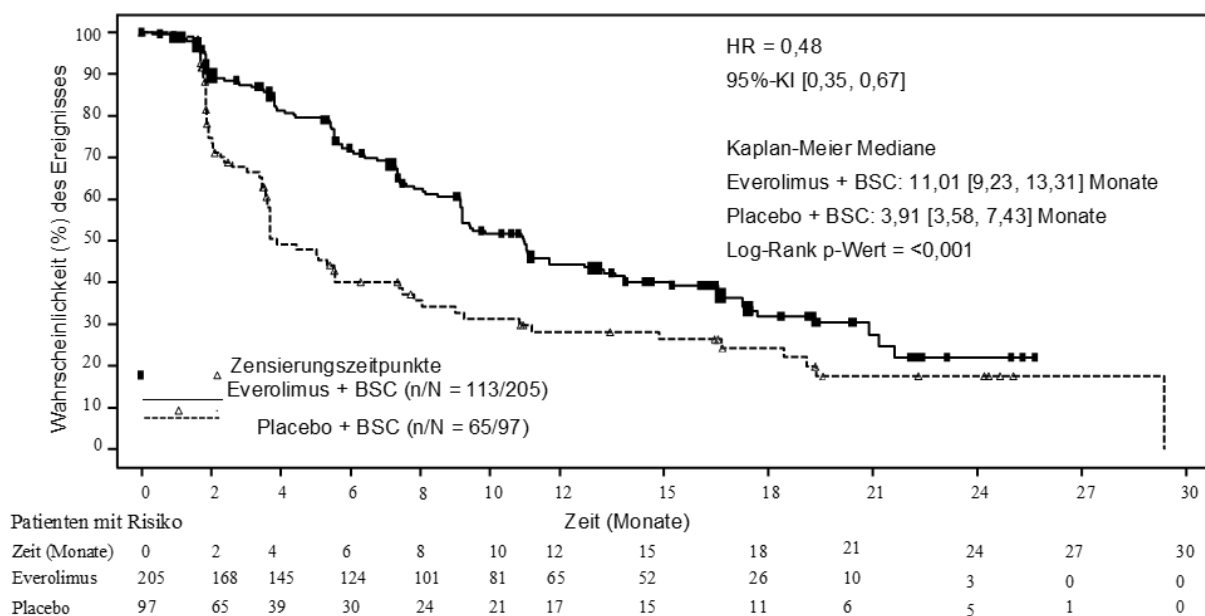
Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für den primären Endpunkt PFS (unabhängige radiologische Untersuchung) stammen aus der finalen PFS-Analyse (siehe Tabelle 8 und Abbildung 4). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit hinsichtlich PFS (radiologische Untersuchung durch den Prüfarzt) stammen aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (OS) (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8** RADIANT-4 – Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben

| Population                                                     | Everolimus<br>n = 205   | Placebo<br>n = 97    | Hazard Ratio<br>(95%-KI) | p-Wert <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95%-KI)</b> |                         |                      |                          |                     |
| Unabhängige radiologische Beurteilung                          | 11,01<br>(9,2; 13,3)    | 3,91<br>(3,6; 7,4)   | 0,48<br>(0,35; 0,67)     | < 0,001             |
| Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt                   | 14,39<br>(11,24; 17,97) | 5,45<br>(3,71; 7,39) | 0,40<br>(0,29; 0,55)     | < 0,001             |

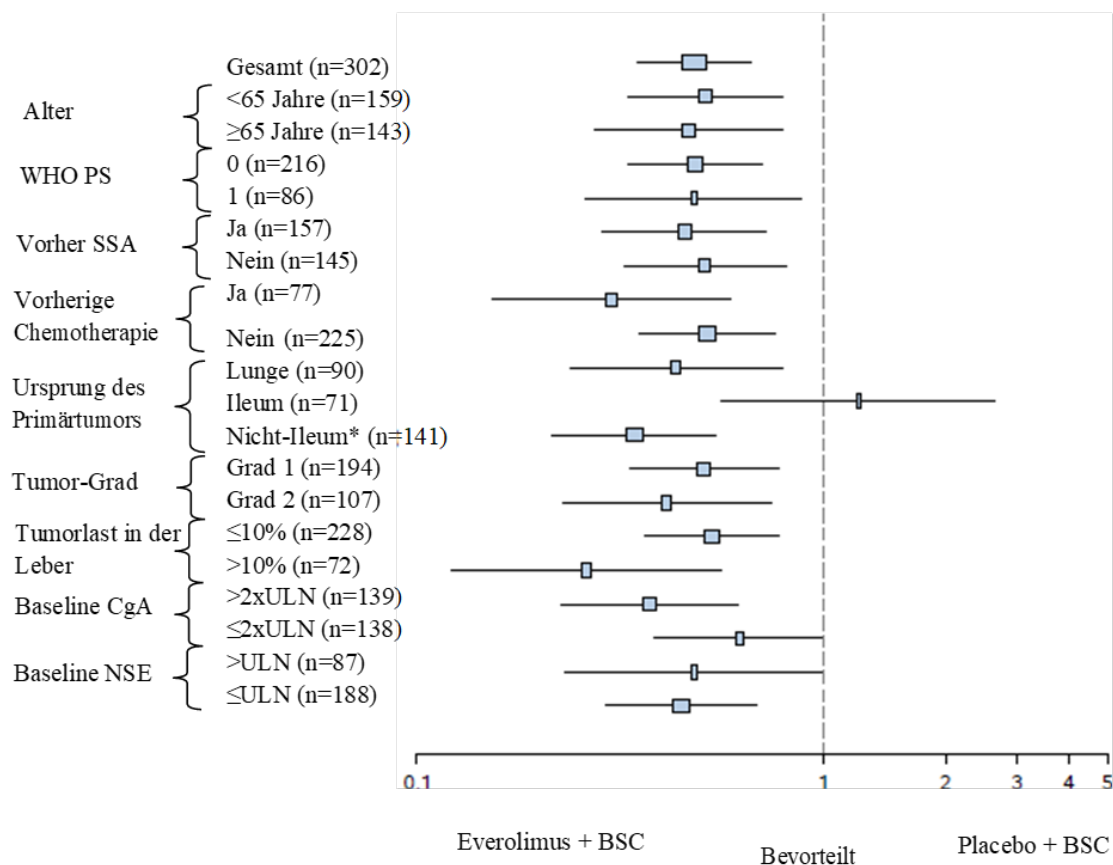
<sup>a</sup> Einseitiger p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test

**Abbildung 4** RADIANT-4–Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (unabhängige radiologische Untersuchung)



In unterstützenden Analysen wurden positive Behandlungseffekte in allen Subgruppen beobachtet, außer in der Subgruppe von Patienten mit Primärtumor im Ileum (Ileum: HR=1,22 [95%-KI: 0,56 bis 2,65]; Nicht-Ileum: HR=0,34 [95%-KI: 0,22 bis 0,54]; Lunge: HR=0,43 [95%-KI: 0,24 bis 0,79]) (siehe Abbildung 5).

**Abbildung 5** RADIANT-4 – Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben pro vordefinierter Patientensubgruppe (unabhängige radiologische Untersuchung)



\*Nicht-Ileum: Magen, Kolon, Rectum, Appendix, Caecum, Duodenum, Jejunum, Karzinom mit unbekanntem primären Ursprung sowie mit anderem gastrointestinalen Ursprung.

ULN: Oberer Grenzwert („Upper Limit of Normal“)

CgA: Chromogranin A

NSE: Neuron-spezifische Enolase

Hazard Ratio (95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Model.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die Everolimus oder Placebo während des verblindeten Behandlungszeitraums der Studie erhielten (HR= 0,90 [95%-KI: 0,66 bis 1,22]).

Zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde kein Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des WHO PS (HR = 1,02; [95%-KI: 0,65; 1,61]) und der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der „Quality of Life“ (FACT-G-Gesamt-Scores HR = 0,74; [95%-KI: 0,50; 1,10]) beobachtet.

#### Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

RECORD-1 (Studie CRAD001C2240): In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach Behandlung mit einem VEGFR-TKI (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor) (Sunitinib, Sorafenib oder beide, Sunitinib und Sorafenib) mit Everolimus 10 mg/Tag oder Placebo behandelt, beides in Verbindung mit bester supportiver Therapie. Als Vorbehandlung waren auch Bevacizumab und Interferon-α erlaubt.

Die Patienten wurden nach Risikoscore des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (günstiges vs. intermediäres vs. hohes Risiko) und der vorausgegangenen Tumorthherapie (1 vs. 2 vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapien) stratifiziert.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, dokumentiert gemäß RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) und bewertet durch verblindete, unabhängige, zentrale Gutachter. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Sicherheit, objektive Tumoransprechraten, Gesamtüberleben, krankheitsbezogene Symptome und Lebensqualität. Nach einer radiologisch dokumentierten Progression konnten die Patienten durch den Prüfarzt entblindet werden: Die in den Placebo-Arm randomisierten Patienten konnten dann unverblindet mit Everolimus 10 mg/Tag behandelt werden. Nach der zweiten Interimsanalyse empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee), die Studie vorzeitig zu beenden, da der primäre Endpunkt erreicht worden war.

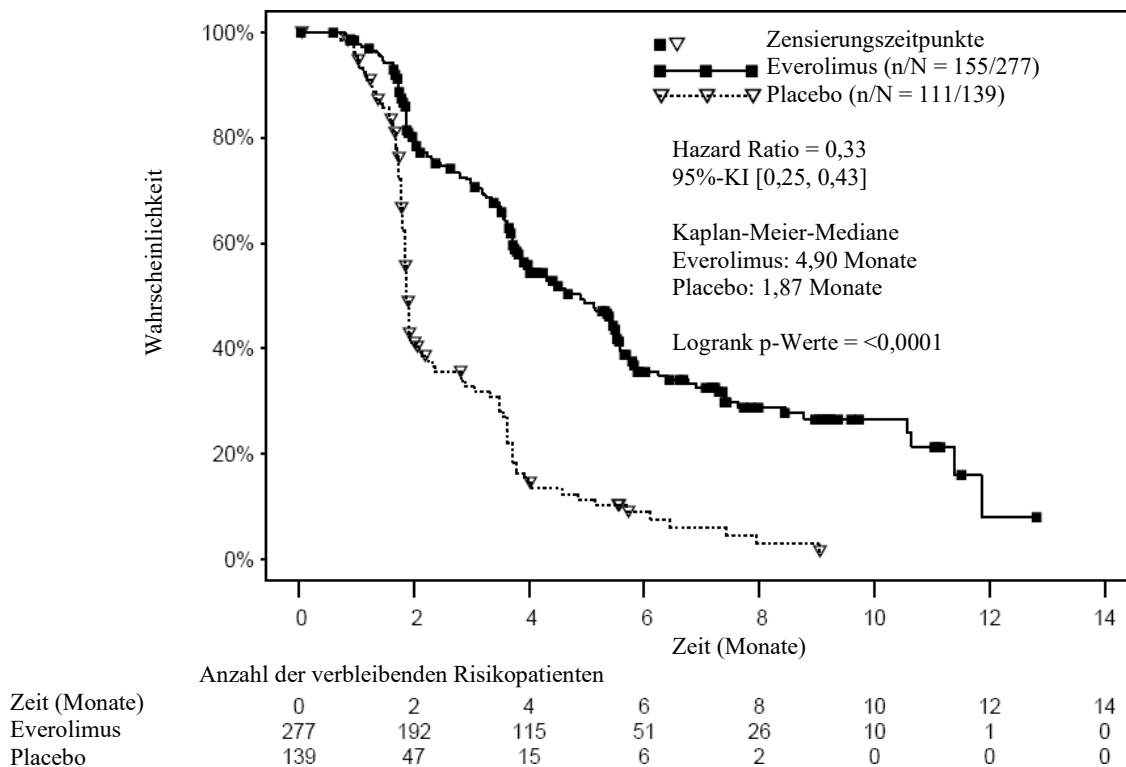
Insgesamt wurden 416 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Everolimus (n=277) bzw. den Placebo-Arm (n=139) randomisiert. Die demographischen Daten waren gut ausgewogen (gepooltes medianes Alter [61 Jahre; Bereich 27-85 Jahre], 78% männlich, 88% Kaukasier, Anzahl vorausgegangener VEGFR-TKI-Therapien [1-74%, 2-26%]). Die mediane Dauer der verblindeten Studienbehandlung betrug 141 Tage (Bereich 19 bis 451 Tage) für Patienten unter Everolimus und 60 Tage (Bereich 21 bis 295 Tage) für Patienten unter Placebo.

Everolimus war Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben überlegen: Das Progressions- oder Mortalitätsrisiko war statistisch signifikant um 67% vermindert (siehe Tabelle 9 und Abbildung 6).

**Tabelle 9** RECORD-1 – Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben

| Population                                                            | n   | Everolimus<br>n=277                                        | Placebo<br>n=139 | Hazard Ratio<br>(95%-KI) | p-Wert               |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|----------------------|
|                                                                       |     | Medianes progressionsfreies<br>Überleben (Monate) (95%-KI) |                  |                          |                      |
| Primäranalyse                                                         |     |                                                            |                  |                          |                      |
| Alle (verblindete,<br>unabhängige,<br>zentrale<br>Bewertung)          | 416 | 4,9<br>(4,0-5,5)                                           | 1,9<br>(1,8-1,9) | 0,33<br>(0,25-0,43)      | <0,0001 <sup>a</sup> |
| Unterstützende Analysen/Sensitivitätsanalysen                         |     |                                                            |                  |                          |                      |
| Alle (lokale<br>Bewertung<br>durch Prüfarzt)                          | 416 | 5,5<br>(4,6-5,8)                                           | 1,9<br>(1,8-2,2) | 0,32<br>(0,25-0,41)      | <0,0001 <sup>a</sup> |
| Risikoscore nach MSKCC (verblindete, unabhängige, zentrale Bewertung) |     |                                                            |                  |                          |                      |
| Günstiges Risiko                                                      | 120 | 5,8<br>(4,0-7,4)                                           | 1,9<br>(1,9-2,8) | 0,31<br>(0,19-0,50)      | <0,0001              |
| Intermediäres<br>Risiko                                               | 235 | 4,5<br>(3,8-5,5)                                           | 1,8<br>(1,8-1,9) | 0,32<br>(0,22-0,44)      | <0,0001              |
| Hohes Risiko                                                          | 61  | 3,6<br>(1,9-4,6)                                           | 1,8<br>(1,8-3,6) | 0,44<br>(0,22-0,85)      | 0,007                |
| <sup>a</sup> Stratifizierter Log-Rank-Test                            |     |                                                            |                  |                          |                      |

¶ **Abbildung 6** RECORD-1 – Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (unabhängige zentrale Bewertung)



Die PFS-Raten nach sechs Monaten betrugen für Everolimus 36% im Vergleich zu 9% für Placebo.

Ein bestätigtes objektives Tumoransprechen wurde bei 5 Patienten (2%) unter Everolimus und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet. Der progressionsfreie Überlebensvorteil spiegelt demnach in erster Linie die Population mit stabilisierter Erkrankung wider (entspricht 67% der Everolimus-Behandlungsgruppe).

Es wurden keine statistisch signifikanten behandlungsabhängigen Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet (Hazard Ratio 0,87; Konfidenzintervall 0,65–1,17;  $p=0,177$ ). Durch den Wechsel vom Placebo-Arm zur unverblindeten Behandlung mit Everolimus nach Krankheitsprogression wurde die Feststellung eines behandlungsabhängigen Unterschieds im Gesamtüberleben verhindert.

### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

#### Wirkmechanismus

Everolimus ist ein selektiver mTOR-(*mammalian Target of Rapamycin*)-Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor-4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Everolimus kann den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) reduzieren. Bei Patienten mit TSC erhöht die Behandlung mit Everolimus die VEGF-A- und verringert die VEGF-D-Spiegel. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten

glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es *in vitro* und *in vivo* die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert.

Der mTORC1-Signalweg wird hauptsächlich von den beiden Tumorsuppressorgenen Tuberin-Sklerose-Komplex 1 und 2 (TSC1, TSC2) reguliert. Bei einem Funktionsverlust von TSC1 oder TSC2 kommt es zu erhöhten Spiegeln der rheb-GTPase, die zur ras-Familie gehört und mit dem mTORC1-Komplex interagiert, wodurch dieser aktiviert wird. Die mTORC1-Aktivierung führt zu einer stromabwärts gelegenen Signalkaskade, unter anderem auch zur Aktivierung der S6-Kinasen. Beim TSC-Syndrom kommt es durch inaktivierende Mutationen des TSC1- oder TSC2-Gens im ganzen Körper zur Bildung von Hamartomen.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Renales Angiomyolipom assoziiert mit TSC

EXIST-2 (Studie CRAD001M2302), eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus bei Patienten mit TSC und renalem Angiomyolipom zu untersuchen. Für den Studieneinschluss musste mindestens ein Angiomyolipom von  $\geq 3$  cm im größten Durchmesser im CT/MRT (basierend auf der lokalen radiologischen Auswertung) vorhanden sein.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Angiomyolipom-Ansprechrates auf der Basis der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung. Die Auswertung wurde nach der Anwendung von enzym-induzierenden Antiepileptika bei Randomisierung (ja/nein) stratifiziert. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten die Dauer bis zur Progression des Angiomyolipoms und die Ansprechrate von Hautläsionen.

Es wurden insgesamt 118 Patienten randomisiert (79 auf 10 mg Everolimus täglich und 39 auf Placebo). Im Median lag das Alter bei 31 Jahren (Spanne 18 bis 61 Jahre, 46,6% waren bei Einschluss jünger als 30 Jahre). 33,9% waren Männer und 89,0% Kaukasier. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 83,1% Angiomyolipome von  $\geq 4$  cm (28,8%  $\geq 8$  cm), 78,0% beidseitige Angiomyolipome, und bei 39,0% wurde eine Nierenembolisation/Nephrektomie durchgeführt. 96,6% hatten zu Studienbeginn Hautläsionen, und 44,1% hatten target-SEGAs (mindestens ein SEGA  $\geq 1$  cm im größten Durchmesser).

Die Ergebnisse zeigten, dass der primäre Endpunkt hinsichtlich bestes gesamtes Ansprechen der Angiomyolipoma mit Ansprechraten von 41,8% (95%-KI: 30,8; 53,4) im Everolimus-Arm und 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ) erreicht wurde (Tabelle 10).

Patienten, die ursprünglich mit Placebo behandelt wurden, konnten zum Zeitpunkt der Angiomyolipom-Progression und nach Bestätigung, dass die Behandlung mit Everolimus einer Behandlung mit Placebo überlegen ist, auf Everolimus wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (4 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten) betrug die Exposition gegenüber Everolimus im Median 204,1 (von 2 bis 278) Wochen. Die beste gesamte Angiolipom-Ansprechrates erhöhte sich auf 58,0% (95%-KI: 48,3; 67,3), mit einer Krankheitsstabilitäts-Rate von 30,4% (Tabelle 10).

Bei den Patienten, die in der Studie mit Everolimus behandelt wurden, wurde kein Fall einer Nephrektomie aufgrund eines Angiomyolipoms und nur ein Fall einer renalen Embolisierung berichtet.

**Tabelle 10 EXIST-2 – Angiomyolipom-Ansprechrates**

|                                                     | Primäre Analyse <sup>3</sup> |                 |         | Finale Analyse <sup>4</sup> |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|---------|-----------------------------|
|                                                     | Everolimus<br>n=79           | Placebo<br>n=39 | p-Wert  | Everolimus<br>n=112         |
| <b>Primäre Auswertung</b>                           |                              |                 |         |                             |
| <b>Angiomyolipom Ansprechrate<sup>1,2</sup> - %</b> | 41,8                         | 0               | <0,0001 | 58,0                        |
| 95% KI                                              | 30,8; 53,4                   | 0,0; 9,0        |         | 48,3; 67,3                  |

**Beste Angiomyolipom-Ansprechratesgesamt - %**

|                      |      |      |      |
|----------------------|------|------|------|
| Ansprechen           | 41,8 | 0    | 58,0 |
| Krankheitsstabilität | 40,5 | 79,5 | 30,4 |
| Progression          | 1,3  | 5,1  | 0,9  |
| Nicht auswertbar     | 16,5 | 15,4 | 10,7 |

<sup>1</sup> Nach unabhängiger, zentraler radiologischer Auswertung

<sup>2</sup> Das Ansprechen des Angiomyolipoms wurde durch eine erneute Untersuchung bestätigt. Das Ansprechen war definiert als  $\geq 50\%$  Reduktion des gesamten Angiomyolipomvolumens im Vergleich zum Ausgangswert sowie keine neuen Angiomyolipome von  $\geq 1,0$  cm im größten Durchmesser und keine Zunahme des Nierenvolumens von  $>20\%$  vom geringsten Wert sowie keine Angiomyolipom-bedingte Blutung  $\geq$  Grad 2.

<sup>3</sup> Primäre Analyse der doppelblinden Phase.

<sup>4</sup> Die finale Analyse schließt Patienten ein, die aus der Placebogruppe wechselten. Im Median betrug die Exposition gegenüber Everolimus 204,1 Wochen.

In allen ausgewerteten Untergruppen wurden bei der primären Wirksamkeitsanalyse konsistente Behandlungseffekte auf die Ansprechrates der Angiomyolipoma festgestellt (z. B. Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika versus keine Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika, Geschlecht, Alter und Rasse).

In der finalen Analyse verbesserte sich die Reduktion des Angiomyolipom-Volumens bei längerer Behandlung mit Everolimus. In den Wochen 12, 96 und 192 wurde eine  $\geq 30\%$  Reduktion des Volumens bei 75,0%, 80,6% und 85,2% der behandelten Patienten beobachtet. Zugleich wurde zu den selben Zeitpunkten eine  $\geq 50\%$  Reduktion des Volumens bei 44,2%, 63,3% und 68,9% der behandelten Patienten beobachtet.

Die mediane Dauer bis zur Angiomyolipom-Progression betrug 11,4 Monate im Placebo-Arm und wurde im Everolimus-Arm nicht erreicht (HR 0,08; 95%-KI: 0,02; 0,37;  $p < 0,0001$ ). Eine Progression wurde bei 3,8% der Patienten im Everolimus-Arm und bei 20,5% im Placebo-Arm festgestellt. Der geschätzte progressionsfreie Anteil nach 6 Monaten betrug 98,4% im Everolimus-Arm und 83,4% im Placebo-Arm. In der finalen Analyse wurde die mediane Dauer bis zur Angiomyolipom-Progression nicht erreicht. Eine Angiomyolipom-Progression wurde bei 14,3% der Patienten beobachtet. Die geschätzten Raten zur Angiomyolipom-Progressions-Freiheit betrugen nach 24 und 48 Monaten 91,6% bzw. 83,1%.

In der primären Analyse wurden bei Hautläsionen Ansprechrates von 26,0% (95%-KI: 16,6; 37,2) im Everolimus-Arm und 0% (95%-KI: 0,0; 9,5) im Placebo-Arm beobachtet ( $p = 0,0002$ ). In der finalen Analyse erhöhte sich die Ansprechrates bei Hautläsionen auf 68,2% (95%-KI: 58,5; 76,9), wobei für einen Patienten ein komplettes klinischen Ansprechen der Hautläsionen berichtet wurde und kein Patient eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen hatte.

In einer explorativen Analyse bei Patienten mit TSC mit Angiomyolipom, die auch ein SEGA hatten, betrug die SEGA-Ansprechrates (Anteil an Patienten mit  $\geq 50\%$  Verringerung des Volumens der Zielläsionen im Vergleich zur Baseline ohne Progression) bei der primären Analyse 10,3% im Everolimus-Arm (im Gegensatz zu keinem Ansprechen bei den 13 Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und eine SEGA-Läsion hatten) und erhöhte sich bei der finalen Analyse auf 48,0%.

Eine nachträgliche Subgruppenanalyse von EXIST-2 (Studie CRAD001M2302), die zum Zeitpunkt der primären Analyse durchgeführt wurde, zeigte, dass die Angiomyolipoma-Ansprechrates unterhalb eines Schwellenwerts von 5 ng/ml verringert ist (Tabelle 11).

**Tabelle 11 EXIST-2 - Angiomyolipom-Ansprechrates nach zeitlich gemittelter  $C_{min}$  bei der primären Analyse**

| Zeitlich gemittelt C <sub>min</sub> | Anzahl Patienten | Ansprechrate | 95%-Konfidenz-Intervall |
|-------------------------------------|------------------|--------------|-------------------------|
| ≤5 ng/ml                            | 20               | 0,300        | 0,099; 0,501            |
| >5 ng/ml                            | 42               | 0,524        | 0,373; 0,675            |
| Unterschied <sup>1</sup>            |                  | -0,224       | -0,475; 0,027           |

<sup>1</sup> Unterschied ist gleich "≤5 ng/ml" minus ">5 ng/ml"

#### SEGA assoziiert mit TSC

##### Phase-III-Studie bei Patienten mit SEGA

EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Everolimus versus Placebo, wurde mit SEGA-Patienten ohne Altersbeschränkung durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Everolimus bzw. Placebo randomisiert. Für die Teilnahme an der Studie musste mindestens eine SEGA-Läsion von ≥1 cm im größten Durchmesser im MRT (basierend auf der lokalen radiologischen Auswertung) vorhanden sein. Außerdem waren für die Teilnahme serielle radiologische Nachweise des SEGA-Wachstums, das Vorhandensein einer neuen SEGA-Läsion ≥1 cm im größten Durchmesser oder die Entwicklung bzw. Verschlechterung eines Hydrozephalus erforderlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die SEGA-Ansprechrate basierend auf der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung. Die Auswertung wurde nach der Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika bei Randomisierung (ja/nein) stratifiziert.

Wichtige sekundäre Endpunkte, in hierarchischer Reihenfolge der Auswertung, waren die absolute Veränderung der Häufigkeit aller Krampfeignisse im 24-Stunden-EEG zwischen Baseline und Woche 24, die Zeit bis zur SEGA-Progression und die Ansprechrate von Hautläsionen.

Es wurden insgesamt 117 Patienten und zwar 78 auf Everolimus und 39 auf Placebo randomisiert. Die beiden Therapiearme waren in Bezug auf die demografischen Angaben, die Charakteristika der Ausgangswerte der Erkrankung sowie früherer SEGA-Therapien im Allgemeinen gut ausgewogen. In der Gesamtpopulation waren 57,3% der Patienten männlich und 93,2% Kaukasier. Im Median betrug das Alter in der Gesamtpopulation 9,5 Jahre (Altersspanne im Everolimus-Arm: 1,0 bis 23,9; Altersspanne im Placebo-Arm: 0,8 bis 26,6). Zu Studienbeginn waren 69,2% der Patienten im Alter zwischen 3 und <18 Jahren und 17,1% <3 Jahre alt.

79,5% der teilnehmenden Patienten hatten bilaterale SEGAs, 42,7% hatten ≥2 Ziel-SEGA-Läsionen, 25,6% Wachstumsverzögerung, bei 9,4% bestanden Hinweise auf eine tiefe parenchymale Invasion, bei 6,8% lag ein radiologischer Hydrozephalus-Befund vor und bei 6,8% war zuvor ein SEGA-bezogener Eingriff durchgeführt worden. 94,0% hatten zu Studienbeginn Hautläsionen und 37,6% renale target-Angiomyolipome-Läsionen (mindestens ein Angiomyolipom von ≥1 cm im größten Durchmesser).

Die mediane Dauer der verblindeten Studienbehandlung betrug 9,6 Monate (Spanne: 5,5 bis 18,1) für Patienten unter Everolimus und 8,3 Monate (Spanne: 3,2 bis 18,3) für Patienten unter Placebo.

Die Ergebnisse zeigten, dass Everolimus in Bezug auf den primären Endpunkt des besten gesamten SEGA-Ansprechens gegenüber Placebo überlegen war ( $p < 0,0001$ ). Die Ansprechraten betrugen 34,6% (95%-KI: 24,2; 46,2) für den Everolimus-Arm im Vergleich zu 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm (Tabelle 12). Außerdem zeigten alle 8 Patienten im Everolimus-Arm mit radiologischem Hydrozephalus-Befund zur Baseline eine Abnahme des ventrikulären Volumens.

Patienten, die zu Beginn mit Placebo behandelt wurden, konnten zum Zeitpunkt der SEGA-Progression und nachdem bekannt war, dass eine Behandlung mit Everolimus einer Behandlung mit Placebo überlegen war, auf Everolimus wechseln. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten, wurden bis zum Ausscheiden aus der Studie oder bis zum Studienende beobachtet. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die Exposition dieser Patienten im Median 204,9 Wochen (Spanne: 8,1 bis 253,7). Die beste SEGA-Ansprechrates erhöhte sich bei der finalen Analyse auf 57,7% (95%-KI: 47,9, 67,0).

Bei keinem Patienten war während des gesamten Studienverlaufs ein chirurgischer Eingriff wegen SEGA erforderlich.

**Tabelle 12 EXIST-1 – SEGA-Ansprechen**

|                                               | Primäranalyse <sup>3</sup> |                 |         | Finale Analyse <sup>4</sup> |
|-----------------------------------------------|----------------------------|-----------------|---------|-----------------------------|
|                                               | Everolimus<br>n=78         | Placebo<br>n=39 | p-Wert  | Everolimus<br>n=111         |
| SEGA response rate <sup>1,2</sup> - (%)       | 34,6                       | 0               | <0,0001 | 57,7                        |
| 95% CI                                        | 24,2; 46,2                 | 0,0; 9,0        |         | 47,9, 67,0                  |
| <b>Bestes SEGA-Ansprechen insgesamt - (%)</b> |                            |                 |         |                             |
| Ansprechen                                    | 34,6                       | 0               |         | 57,7                        |
| Stabile Erkrankung                            | 62,8                       | 92,3            |         | 39,6                        |
| Progression                                   | 0                          | 7,7             |         | 0                           |
| Nicht auswertbar                              | 2,6                        | 0               |         | 2,7                         |

<sup>1</sup> nach unabhängiger, zentraler radiologischer Auswertung

<sup>2</sup> Das SEGA-Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung bestätigt. Das Ansprechen war definiert als  $\geq 50\%$  Reduktion des gesamten SEGA-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert und keine eindeutig dokumentierte Verschlechterung von nicht-target-SEGA-Läsionen und keine neuen SEGA-Läsionen von  $\geq 1$  cm im größten Durchmesser und keine Entwicklung oder Verschlechterung eines Hydrocephalus.

<sup>3</sup> Primäranalyse der doppelblinden Phase

<sup>4</sup> Die finale Analyse schließt Patienten ein, die von der Placebo- in die Verumgruppe überwechselten. Im Median betrug die Exposition gegenüber Everolimus 204,9 Wochen.

In allen ausgewerteten Subgruppen wurden bei der Primäranalyse konsistente Behandlungseffekte beobachtet (z. B. Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika versus keine Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika, Geschlecht und Alter).

Während der doppelblinden Phase war die Abnahme des SEGA-Volumens in den ersten 12 Behandlungswochen mit Everolimus nachweisbar. 29,7% (22/74) der Patienten hatten eine Volumenreduktion um  $\geq 50\%$  und bei 73,0% (54/74) wurde eine Abnahme um  $\geq 30\%$  festgestellt. Eine anhaltende Abnahme wurde in Woche 24 nachgewiesen. 41,9% (31/74) der Patienten zeigten eine Reduktion um  $\geq 50\%$  und 78,4% (58/74) der Patienten eine Abnahme des SEGA-Volumens um  $\geq 30\%$ .

In der mit Everolimus behandelten Population der Studie (n=111), einschließlich der Patienten die aus der Placebogruppe überwechselten, sprach der Tumor bereits nach 12 Wochen unter Everolimus an, und das Ansprechen blieb zu späteren Zeitpunkten erhalten. Der Anteil an Patienten, die eine mindestens 50%ige Reduktion des SEGA-Volumens zeigten, betrug 45,9% (45/98) und 62,1% (41/66) in Woche 96 und 192 nach Beginn der Behandlung mit Everolimus. Der Anteil an Patienten, die eine mindestens 30%ige Reduktion des SEGA-Volumen zeigten, lag bei 71,4% (70/98) und 77,3% (51/66) in Woche 96 und 192 nach Beginn der Behandlung mit Everolimus.

Die Auswertung des ersten wichtigen sekundären Endpunkts (veränderte Häufigkeit der Krampfanfälle) lieferte keine eindeutigen Ergebnisse. Trotz der Tatsache, dass für die zwei folgenden sekundären Endpunkte (Zeit bis zur SEGA-Progression und Ansprechrate von Hautläsionen) positive Befunde festgestellt wurden, konnten sie deshalb formal nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden.

Die mediane Zeit bis zur SEGA-Progression basierend auf der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung wurde in keinem Therapiearm erreicht. Progressionen wurden nur im Placebo-Arm beobachtet (15,4%;  $p=0,0002$ ). Der geschätzte progressionsfreie Anteil nach 6 Monaten betrug 100% im Everolimus-Arm und 85,7% im Placebo-Arm. Die Langzeitbeobachtung der Patienten, die auf Everolimus randomisiert wurden, und der Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und später auf Everolimus wechselten, zeigte ein dauerhaftes Ansprechen.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse zeigte Everolimus klinisch aussagekräftige Verbesserungen der Ansprechrate von Hautläsionen ( $p=0,0004$ ). Die Ansprechraten betrugen im Everolimus-Arm 41,7% (95%-KI: 30,2; 53,9) und im Placebo-Arm 10,5% (95%-KI: 2,9; 24,8). Bei der finalen Analyse erhöhte sich die Ansprechrate von Hautläsionen auf 58,1% (95%-KI: 48,1, 67,7).

#### *Phase-II-Studie bei Patienten mit SEGA*

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Everolimus bei Patienten mit SEGA wurde eine prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie (Studie CRAD001C2485) durchgeführt. Zur Aufnahme in die Studie war ein radiologischer Nachweis für ein SEGA-Wachstum auf mindestens 2 Aufnahmen erforderlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine durch unabhängige zentrale radiologische Beurteilung festgestellte Veränderung des SEGA-Volumens während der 6-monatigen Kernphase der Studie. Nach der Kernphase der Studie konnten die Patienten in eine Erweiterungsphase aufgenommen werden, in der das SEGA-Volumen alle 6 Monate beurteilt wurde.

Insgesamt wurden 28 Patienten mit Everolimus behandelt; medianes Alter 11 Jahre (Spanne 3 bis 34), 61% männlich, 86% Kaukasier. 13 Patienten (46%) hatten ein sekundäres kleineres SEGA, das sich bei 12 Patienten im kontralateralen Ventrikel befand.

Das primäre SEGA-Volumen war nach 6 Monaten im Vergleich zum Behandlungsbeginn verringert ( $p<0,001$  [siehe Tabelle 13]). Kein Patient entwickelte neue Läsionen, es trat keine Verschlechterung eines Hydrozephalus oder erhöhten intrakraniellen Drucks auf, und es waren keine chirurgischen Eingriffe oder andere Maßnahmen zur Behandlung des SEGA erforderlich.

**Tabelle 13 Veränderung des primären SEGA-Volumens über die Zeit**

| SEGA-Volumen (cm <sup>3</sup> ) | Unabhängige zentrale Beurteilung |                  |                   |                   |                   |                   |                   |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | Ausgangswert<br>n=28             | 6 Monate<br>n=27 | 12 Monate<br>n=26 | 24 Monate<br>n=24 | 36 Monate<br>n=23 | 48 Monate<br>n=24 | 60 Monate<br>n=23 |
| <b>Primäres Tumervolumen</b>    |                                  |                  |                   |                   |                   |                   |                   |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 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)      |
| Median                          | 1,74                             | 0,93             | 0,84              | 0,94              | 1,12              | 1,02              | 1,17              |

|                                                      |                  |                 |                 |                  |                 |                  |                  |
|------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| Spannweite                                           | 0,49 - 14,<br>23 | 0,31 - 7,9<br>8 | 0,29 - 8,1<br>8 | 0,20 - 4,6<br>3  | 0,22 - 6,5<br>2 | 0,18 - 4,1<br>9  | 0,21 - 4,3<br>9  |
| <b>Reduktion vom Ausgangswert</b>                    |                  |                 |                 |                  |                 |                  |                  |
| Mittelwert<br>(Standardabweichung)                   |                  | 1,19<br>(1,433) | 1,07<br>(1,276) | 1,25<br>(1,994)  | 1,41<br>(1,814) | 1,43<br>(2,267)  | 1,44<br>(2,230)  |
| Median                                               |                  | 0,83            | 0,85            | 0,71             | 0,71            | 0,83             | 0,50             |
| Spannweite                                           |                  | 0,06 - 6,2<br>5 | 0,02 - 6,0<br>5 | -0,55 - 9,6<br>0 | 0,15 - 7,7<br>1 | 0,00 - 10,<br>96 | -0,74 - 9,8<br>4 |
| <b>Prozentuale Reduktion vom Ausgangswert, n (%)</b> |                  |                 |                 |                  |                 |                  |                  |
| ≥50%                                                 |                  | 9 (33,3)        | 9 (34,6)        | 12 (50,0)        | 10 (43,5)       | 14 (58,3)        | 12 (52,2)        |
| ≥30%                                                 |                  | 21 (77,8)       | 20 (76,9)       | 19 (79,2)        | 18 (78,3)       | 19 (79,2)        | 14 (60,9)        |
| >0%                                                  |                  | 27<br>(100,0)   | 26<br>(100,0)   | 23<br>(95,8)     | 23<br>(100,0)   | 23<br>(95,8)     | 21<br>(91,3)     |
| Keine<br>Veränderung                                 |                  | 0               | 0               | 0                | 0               | 1 (4,2)          | 0                |
| Wachstum                                             |                  | 0               | 0               | 1 (4,2)          | 0               | 0                | 2 (8,7)          |

Die Robustheit und Folgerichtigkeit der primären Analyse wurden untermauert durch:

- Veränderung des primären SEGA-Volumens gemäß Beurteilung durch lokalen Prüfer ( $p < 0,001$ ): bei 75,0% bzw. 39,3% der Patienten kam es zu einer Verminderung von  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$ .
- Veränderung des Gesamt-SEGA-Volumens gemäß unabhängiger zentraler Beurteilung ( $p < 0,001$ ) oder durch den lokalen Prüfer ( $p < 0,001$ ).

Ein Patient erfüllte die vorgegebenen Kriterien für einen Behandlungserfolg (Verminderung des SEGA-Volumens um  $> 75\%$ ) und bei diesem Patienten wurde die Studienbehandlung vorübergehend abgesetzt. Bei der nächsten Untersuchung nach 4,5 Monaten war allerdings ein erneutes SEGA-Wachstum zu verzeichnen und die Behandlung wurde wieder aufgenommen. Die Langzeitbeobachtung über eine Dauer von 67,8 Monaten im Median (Spannweite 4,7 bis 83,2) zeigte eine anhaltende Wirksamkeit.

#### Weitere Studien

Stomatitis ist die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Everolimus berichtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In einer einarmigen Studie nach Markteinführung an postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ( $n=92$ ) wurde eine topische Behandlung mit einer alkoholfreien, oralen Lösung mit 0,5 mg Dexamethason pro 5 ml, die als Mundspülung gegeben wurde, durchgeführt. Die Mundspülung wurde ab Behandlungsbeginn mit Everolimus (10 mg/Tag) plus Exemestan (25 mg/Tag) 4-mal täglich während der ersten 8 Behandlungswochen angewendet, um die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis zu verringern. Die Inzidenz einer Stomatitis  $\geq$  Grad 2 zu Woche 8 betrug 2,4 % ( $n=2/85$  auswertbaren Patientinnen) und war niedriger als in der Vergangenheit berichtet. Die Inzidenz von Stomatitis Grad 1 lag bei 18,8 % ( $n=16/85$ ). Es wurden keine Fälle einer Stomatitis des Schweregrades 3 oder 4 berichtet. Das Gesamtsicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit dem überein, was für Everolimus bei onkologischen Indikationen und bei TSC bekannt ist, mit Ausnahme einer leichten Zunahme der Häufigkeit von oraler Candidose, die bei 2,2 % ( $n=2/92$ ) der Patientinnen berichtet wurde.

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom** Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel (RefMP) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs, neuroendokrinen Tumoren des Brustraums und beim Nierenzellkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das RefMP eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Angiomyolipom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren werden Spitzenkonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Everolimus bei täglicher oraler Gabe von 5 und 10 mg Everolimus unter Nüchtern-Bedingungen oder nach einem leichten, fettfreien Imbiss nach einer medianen Zeitspanne von einer Stunde erreicht. Die  $C_{\max}$  ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional. Everolimus ist ein Substrat und mäßiger Inhibitor von p-GP.

### **Beeinflussung durch Nahrung**

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

Bei gesunden Probanden verminderte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Exposition gegenüber Everolimus 10 mg (ausgedrückt durch den AUC-Wert) um 22 % und die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max}$  um 54 %. Bei Einnahme einer leichten Mahlzeit waren die AUC um 32 % und die  $C_{\max}$  um 42 % reduziert. Eine Beeinflussung des Konzentrations-Zeit-Profiles der Postabsorptionsphase durch die Einnahme von Nahrungsmitteln konnte jedoch nicht festgestellt werden.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Bei gesunden Probanden verminderte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Exposition gegenüber Everolimus 10 mg Tabletten (ausgedrückt durch den AUC-Wert) um 22% und die maximale Blutkonzentration  $C_{\max}$  um 54%. Bei Einnahme einer leichten Mahlzeit waren die AUC um 32% und die  $C_{\max}$  um 42% reduziert.

Bei gesunden Probanden, die eine einzelne Dosis von 9 mg (3 x 3 mg) Everolimus-Tabletten zur Herstellung einer Suspension eingenommen haben, verminderte eine sehr fettreiche Mahlzeit die AUC um 11,7% und die maximale Blutkonzentration  $C_{\max}$  um 59,8%. Eine leichte Mahlzeit verringerte die AUC um 29,5% und die  $C_{\max}$  um 50,2%.

Unabhängig von der Darreichungsform wurde 24 Stunden nach Einnahme keine Beeinflussung des Konzentrations-Zeit-Profiles der Postabsorptionsphase durch Nahrungsmittel festgestellt.

### **Verteilung**

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Everolimus beträgt im Bereich von 5 bis 5.000 ng/ml konzentrationsabhängig 17 % bis 73 %. Ungefähr 20 % der Gesamtblutkonzentrationen an Everolimus befindet sich im Plasma von Krebspatienten unter Everolimus 10 mg/Tag. Die Plasmaproteinbindung liegt bei Gesunden und Patienten mit mäßigen Leberschädigungen bei ungefähr 74 %. Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug das Verteilungsvolumen  $V_d$  für das apparente zentrale Kompartiment 191 l und für das periphere Kompartiment 517 l.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

Präklinische Studien an Ratten zeigen:

- Eine schnelle Aufnahme von Everolimus im Gehirn, gefolgt von einer langsamen Ausscheidung.

- Die radioaktiven Metaboliten von [3H]-Everolimus überwinden nicht signifikant die Blut-Hirn-Schranke.
- Eine dosisabhängige Aufnahme von Everolimus im Gehirn. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hypothese der Sättigung einer Efflux-Pumpe in kapillaren Endothelzellen des Gehirns.
- Die gleichzeitige Gabe des p-GP-Inhibitors Ciclosporin erhöht die Exposition von Everolimus im Kortex. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hemmung von p-GP an der Blut-Hirn-Schranke.

Es gibt keine klinischen Daten über die Verteilung von Everolimus im Gehirn beim Menschen. Präklinische Studien an Ratten zeigten sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe eine Verteilung im Gehirn.

### Biotransformation

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und p-GP. Nach oraler Gabe ist Everolimus die wichtigste zirkulierende Komponente im menschlichen Blut. Im menschlichen Blut wurden sechs Hauptmetaboliten von Everolimus nachgewiesen, nämlich drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische, ringgeöffnete Produkte und ein Phosphatidylcholin-Konjugat von Everolimus. Diese Metaboliten wurden auch bei Tierspezies in Toxizitätsstudien gefunden und zeigten ungefähr 100-mal weniger Aktivität als Everolimus selbst. Deshalb wird davon ausgegangen, dass Everolimus den Hauptteil zur gesamten pharmakologischen Aktivität beiträgt.

### Elimination

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren war die mittlere orale Clearance (CL/F) von Everolimus nach Gabe von 10 mg täglich 24,5 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Everolimus beträgt etwa 30 Stunden.

Es wurden keine spezifischen Exkretionsstudien bei Krebspatienten durchgeführt, jedoch sind Daten aus Studien mit Transplantationspatienten verfügbar. Nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus zusammen mit Ciclosporin wurden 80 % der Radioaktivität in den Fäzes gefunden, während 5 % mit dem Urin ausgeschieden wurden. Die Muttersubstanz konnte weder im Urin noch in den Fäzes nachgewiesen werden.

### Steady-state-Pharmakokinetik

Nach Gabe von Everolimus an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren war die Steady-state- $AUC_{0-\tau}$  im Bereich von 5 bis 10 mg/Tag dosisproportional. Der Steady state wurde innerhalb von zwei Wochen erreicht. Die  $C_{max}$  ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional.  $t_{max}$  wird 1 bis 2 Stunden nach Gabe erreicht. Im Steady state gab es eine signifikante Korrelation zwischen  $AUC_{0-\tau}$  und dem Talspiegel vor der Gabe.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Everolimus wurden in zwei Studien mit Einmalgabe von Everolimus-Tabletten an 8 und 34 erwachsenen Probanden mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht.

In der ersten Studie war die durchschnittliche AUC von Everolimus bei 8 Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) doppelt so hoch wie bei 8 Probanden mit normaler Leberfunktion.

In der zweiten Studie mit 34 Probanden mit unterschiedlichem Ausmaß an Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion gab es eine 1,6-fach, 3,3-fach bzw. 3,6-fach erhöhte Exposition (z. B.  $AUC_{0-inf}$ ) bei Probanden mit leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) bzw. schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung.

Die Simulation der Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe unterstützt die Dosierungsempfehlung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Abhängigkeit ihres Child-Pugh-Status.

Basierend auf den Ergebnissen dieser beiden Studien wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde kein signifikanter Einfluss der Kreatinin-Clearance (25-178 ml/min) CL/F von Everolimus gefunden. Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde durch Nierenschädigungen nach der Transplantation (Bereich der Kreatinin-Clearance 11-107 ml/min) nicht beeinflusst.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

##### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten mit SEGA war die  $C_{min}$  von Everolimus innerhalb des Dosisbereichs von 1,35 mg/m<sup>2</sup> bis 14,4 mg/m<sup>2</sup> in etwa dosisproportional.

Bei Patienten mit SEGA lagen die geometrischen Mittelwerte der auf mg/m<sup>2</sup> normalisierten  $C_{min}$ -Werte bei Patienten unter 10 Jahren bzw. bei Patienten zwischen 10 und 18 Jahren um 54% bzw. 40% unter denen, die bei Erwachsenen (über 18 Jahre) beobachtet wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Elimination von Everolimus bei jüngeren Patienten höher ist. Begrenzte Daten bei Patienten unter 3 Jahren (n=13) deuten darauf hin, dass die KOF-normalisierte Clearance bei Patienten mit geringer KOF (KOF von 0,556 m<sup>2</sup>) ca. doppelt so hoch ist wie bei Erwachsenen. Es wird daher angenommen, dass der *Steady-State* bei Patienten unter 3 Jahren früher erreicht werden könnte (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen).

Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde nicht bei Patienten unter 1 Jahr untersucht. Es wird jedoch berichtet, dass die CYP3A4-Aktivität bei der Geburt reduziert ist und während des ersten Lebensjahrs ansteigt. Dies könnte die Clearance bei dieser Patientenpopulation beeinflussen.

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit 111 Patienten mit SEGA im Alter zwischen 1,0 und 27,4 Jahren (einschließlich 18 Patienten im Alter zwischen 1 und unter 3 Jahren und einer KOF zwischen 0,42 m<sup>2</sup> und 0,74 m<sup>2</sup>) zeigte, dass die KOF-normalisierte Clearance im Allgemeinen bei jüngeren Patienten erhöht ist. Populationspharmakokinetische Modellsimulationen zeigten, dass eine Anfangsdosis von 7 mg/m<sup>2</sup> erforderlich wäre, um bei Patienten unter 3 Jahren eine  $C_{min}$  zu erreichen, die innerhalb der Spanne von 5 bis 15 ng/ml liegt. Deshalb wird für Patienten mit SEGA im Alter zwischen 1 und unter 3 Jahren eine höhere Anfangsdosis von 7 mg/m<sup>2</sup> empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Ältere Patienten*

In einer populationspharmakokinetischen Untersuchung an Krebspatienten wurde keine signifikante Auswirkung des Alters (27-85 Jahre) auf die orale Clearance von Everolimus gefunden.

##### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die orale Clearance (CL/F) ist bei japanischen und kaukasischen Krebspatienten mit ähnlicher Leberfunktion vergleichbar. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die CL/F bei Transplantationspatienten mit schwarzer Hautfarbe im Durchschnitt um 20 % höher.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde bei Mäusen, Ratten, Zwergschweinen, Affen und Kaninchen untersucht. Die Hauptzielorgane waren männliche und weibliche Fortpflanzungssysteme (Degeneration der Tubuli seminiferi, reduzierte Spermienanzahl in den Nebenhoden und Uterusatrophie) bei mehreren Spezies; Lunge (erhöhte Anzahl von Alveolarmakrophagen) bei Ratten und Mäusen; Pankreas (Degranulation und Vakuolisierung exokriner Zellen bei Affen bzw. Zwergschweinen sowie Degeneration von Inselzellen bei Affen) und Augen (Trübungen des vorderen Nahtsterns der Linse) nur bei Ratten. Geringfügige

Nierenveränderungen fanden sich bei Ratten (vermehrte, altersabhängige Lipofuszin-Ablagerungen im Tubulusepithel, vermehrte Hydronephrose) und bei Mäusen (Verschlechterung von Hintergrundläsionen). Es gab keine Hinweise auf Nierentoxizität bei Affen und Zwergschweinen.

Everolimus schien Grunderkrankungen (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virus-Infektionen im Plasma und im Herzen bei Affen, Kokzidienbefall im Gastrointestinaltrakt bei Zwergschweinen, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) spontan zu verschlechtern. Diese Erscheinungen wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionen im Bereich der therapeutischen Exposition oder darüber beobachtet, mit Ausnahme der Befunde bei Ratten, die aufgrund einer hohen Gewebeverteilung unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.

#### **Mammakarzinom / Neuroendokrine Tumore / Nierenzellkarzinom**

In einer Studie zur männlichen Fertilität an Ratten zeigte sich ab einer Dosierung von 0,5 mg/kg ein Effekt auf die Hodenmorphologie. Die Spermienbeweglichkeit, die Spermienzahl und die Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg vermindert und führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität. Es gab Anzeichen auf eine Reversibilität.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

In einer Studie zur männlichen Fertilität an Ratten zeigte sich ab einer Dosierung von 0,5 mg/kg ein Effekt auf die Hodenmorphologie. Die Spermienbeweglichkeit, die Spermienzahl und die Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg, im Bereich der therapeutischen Exposition, vermindert und führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität. Es gab Anzeichen auf eine Reversibilität.

In Tierstudien zur Reproduktion war die weibliche Fertilität nicht beeinflusst. Die orale Gabe von  $\geq 0,1$  mg/kg Everolimus (ungefähr 4 % der AUC<sub>0-24h</sub> bei Patienten, die 10 mg täglich erhalten) an weibliche Ratten führte jedoch zu einer Zunahme von Präimplantations-Verlusten.

Everolimus konnte die Plazentaschranke überwinden und hatte eine toxische Wirkung auf den Fetus. Bei Ratten verursachte Everolimus bei systemischer Exposition unterhalb der therapeutischen Exposition Embryo-/Fetotoxizität, welche sich als Mortalität und vermindertes Gewicht des Fetus manifestierte. Die Inzidenz von Skelettveränderungen und Missbildungen (z. B. Sternumspalte) war bei Dosen von 0,3 und 0,9 mg/kg erhöht. Bei Kaninchen wurde Embryotoxizität in Form einer erhöhten Häufigkeit von Resorptionen im späten Stadium beobachtet.

#### **Renales Angiomyolipom / SEGA**

In Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten umfasste die systemische Toxizität Folgendes: verringerte Gewichtszunahme, verminderte Nahrungsaufnahme und verzögertes Erreichen bestimmter Entwicklungsstufen; nach Absetzen der Verabreichung kam es zu einer teilweisen oder vollständigen Erholung. Mit der potenziellen Ausnahme des rattenspezifischen Linsenbefundes (wobei junge Tiere anfälliger zu sein schienen) gibt es im Vergleich zu erwachsenen Tieren anscheinend keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit juveniler Tiere für die unerwünschten Wirkungen von Everolimus. Eine Toxizitätsstudie an juvenilen Affen ergab keine Hinweise auf irgendeine relevante Toxizität.

Genotoxizitätsstudien mit relevanten genotoxischen Endpunkten zeigten keine Hinweise auf eine klastogene oder mutagene Aktivität. Bei einer Gabe von Everolimus an Mäuse und Ratten für eine Dauer von bis zu zwei Jahren zeigte sich kein onkogenes Potential bis zu den höchsten Dosen, die dem 3,9- bzw. 0,2-fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprachen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)  
Hypromellose

Lactose-Monohydrat  
Lactose  
Crospovidon Typ A  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Everolimus-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

*Everolimus-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

*Everolimus-ratiopharm® 7,5 mg Tabletten*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

*Everolimus-ratiopharm® 10 mg Tabletten*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht über 25°C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 30, 30 x 1, 50 x 1, 60 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Everolimus-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten*  
97411.00.00

*Everolimus-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

97412.00.00

*Everolimus-ratiopharm<sup>®</sup> 7,5 mg Tabletten*  
97413.00.00

*Everolimus-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg Tabletten*  
97414.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juni 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2024

**11. VERKAUSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig