1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Everolimus Genthon 2,5 mg Tabletten
Everolimus Genthon 5 mg Tabletten
Everolimus Genthon 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Everolimus Genthon 2,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 74,3 mg Lactose.

Everolimus Genthon 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 148,5 mg Lactose.

Everolimus Genthon 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 297,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

2,5 mg Tablette: Weiße bis cremefarbene ovale bikonvexe Tabletten (ca. 10 x 5 mm), mit der Prägung E9VS auf der einen und 2.5 auf der anderen seite.

5 mg Tablette: Weiße bis cremefarbene ovale bikonvexe Tabletten (ca. 13 x 6 mm), mit der Prägung E9VS 5 auf einen seite.

10 mg Tablette: Weiße bis cremefarbene ovale bikonvexe Tabletten (ca. 16 x 8 mm), mit der Prägung E9VS 10 auf einen seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom
Everolimus Genthon 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 Genthon 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 Genthon 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 Genthon ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Everolimus Genthon sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien besitzt.

Dosierung

Für die unterschiedlichen Dosierungsschemata ist Everolimus Genthon als 2,5 mg, 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 Genthon -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 Genthon

Nebenwirkung	**Schweregrad1**	**Dosisanpassungen von Everolimus Genthon**
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.
	Grad 3	Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1. 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 ≤ Grad 1. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechsel-ereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ 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.
Stoffwechselereig-nisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Thrombozytopenie	Grad 2 (<75, ≥50x109/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥75x109/l). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 (<50x109/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥75x109/l). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Neutropenie	Grad 2 (≥1x109/l)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 (<1, ≥0,5x109/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1x109/l). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 4 (<0,5x109/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1x109/l). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1,25x109/l) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
1 Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0" des National Cancer Institutes (NCI).		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥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 Genthon 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 Genthon bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Everolimus Genthon sollte einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder während oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Everolimus Genthon-Tabletten sollten im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate 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. Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden bei Patienten unter Everolimus Genthon häufig berichtet (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 Genthon ohne Dosisänderung fortgesetzt werden. Wenn mäßige (Grad 2) oder schwere (Grad 3) Symptome auftreten, kann der Einsatz von Kortikosteroiden angezeigt sein, bis die klinischen Symptome verschwinden.

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

Ärzte und Patienten sollten über das erhöhte Infektionsrisiko während einer Therapie mit Everolimus Genthon 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 Genthon zu erwägen.

Wenn eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert wird, ist die Everolimus Genthon - Behandlung sofort und endgültig abzubrechen 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 Angioödeme (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 Angioödeme (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 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).

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 Genthon und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

Serumglukose

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

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 Genthon 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 nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden..Eine Dosisanpassung von Everolimus Genthon auf der Grundlage der vorausberechneten AUC erwogen werden (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 Genthon und ***starken*** Inhibitoren wird daher nicht empfohlen.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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 Genthon 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.

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

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.

Warnhinweise zum sonstigen 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 2 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 2 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	**Wechselwirkung – Änderung der AUC/Cmax von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)**	**Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe**
***Starke* CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren**		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-fach (Bereich 11,2-22,5) Cmax ↑4,1-fach (Bereich 2,6-7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Everolimus Genthon und starken Inhibitoren wird nicht empfohlen.
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht. Starker Anstieg der Everolimus-Blutkonzentration wird erwartet.	
Telithromycin, Clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir		
***Moderate* CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren**		
Erythromycin	AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0-12,6) Cmax ↑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. 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 Genthon wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Imatinib	AUC ↑ 3,7-fach Cmax ↑ 2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2-6,3) Cmax ↑2,3-fach (Bereich 1,3-3,8)	
Orales Ciclosporin	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5-4,7) Cmax ↑1,8-fach (Bereich 1,3-2,6)	
Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)	AUC ↑2,5-fach Cmax ↑2,5-fach	
Fluconazol	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Amprenavir, Fosamprenavir	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (Die Wirkung variiert stark).	Die Kombination sollte vermieden werden.
***Starke und moderate* CYP3A4-Induktoren**		

Rifampicin	AUC ↓63% (Bereich 0-80%) Cmax ↓58% (Bereich 10-70%)	Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Induktors benötigen, sollte eine Dosiserhöhung von Everolimus Genthon 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 Genthon 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 Genthon wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Dexamethason	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewandt 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 $AUC_{(0\text{-}inf)}$ von Midazolam um 30% führte. Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf die Hemmung von intestinalem 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).

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 unerwünschten 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.

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

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

Impfungen
Während der Behandlung mit Everolimus Genthon 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 Genthon 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.

Fertilität
Das Potenzial 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).

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

Everolimus Genthon hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn während der Behandlung mit Everolimus Genthon Ermüdung auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

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 fünf offenen Phase-I- und Phase-II-Studien, in den zugelassenen Indikationen, behandelt wurden.
Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥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 ≥1/100 <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 3 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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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 3 In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektionen[a], *
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie
Gelegentlich	Panzytopenie
Selten	Isolierte aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Hypersensibilität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verringerter Appetit, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie
Häufig	Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Dehydratation, Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Ageusie
Augenerkrankungen	
Häufig	Ödeme der Augenlider
Gelegentlich	Konjunktivitis
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Blutungen[b], Hypertonie, Lymphödem[g]
Gelegentlich	Hitzewallung, Thrombose der tiefen Venen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Pneumonitis [c], Epistaxis, Husten
Häufig	Dyspnoe
Gelegentlich	Bluthusten, Lungenembolie

Selten	Akutes Atemnotsyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Stomatitis [d], Diarrhö, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Mukositis, Schmerzen im Mund, Dyspepsie, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Alaninaminotransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag, Pruritus
Häufig	Hauttrockenheit, Nagelveränderungen, leichte Alopezie, Akne, Erythem, Brüchigwerden der Nägel, Hand-Fuß-Syndrom, Exfoliation, Hautläsionen
Selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie*, erhöhter Kreatininwert im Blut, Nierenversagen*
Gelegentlich	Erhöhte Harnfrequenz während des Tages, akutes Nierenversagen*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Menstruationsstörungen[e]
Gelegentlich	Amenorrhö[e]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem
Häufig	Pyrexie
Gelegentlich	Nicht kardial bedingte Brustschmerzen, verzögerte Wundheilung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt[f]	Strahleninduzierte Reaktionen (*Radiation-Recall-Syndrom*), Verstärkung strahleninduzierter Reaktionen

* Siehe auch Unterabschnitt „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“.
a 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.
b Schließt unterschiedliche Blutungsereignisse an verschiedenen Stellen ein, die nicht einzeln aufgeführt sind.
c Beinhaltet (sehr häufig) Pneumonitis, (häufig)interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration und (selten) pulmonal-alveoläre Blutung, Lungentoxizität und Alveolitis.
d Beinhaltet (sehr häufig) Stomatitis, (häufig) aphthöse Stomatitis, Mund- und Zungenulzera und (gelegentlich) Glossodynie, Glossitis.
e Die Häufigkeit basiert auf der Anzahl von Frauen zwischen 10 und 55 Jahren in den zusammengefassten Daten.
f Nevenwirkungen, die nach der Markteinführung identifiziert wurden
g Diese Nebenwirkung wurde aufgrund von Berichten nach der Martkteinführung bekannt. Die Häufigkeit wurde auf der Grundlage der zusammengefassten Daten aus den onkologischen Studien bestimmt.

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 ≥65 Jahre alt. Die Anzahl an Patienten mit Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen des Arzneimittels führten, 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.

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 über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 viszeralen 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 ≥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 Ansprechrate, 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.

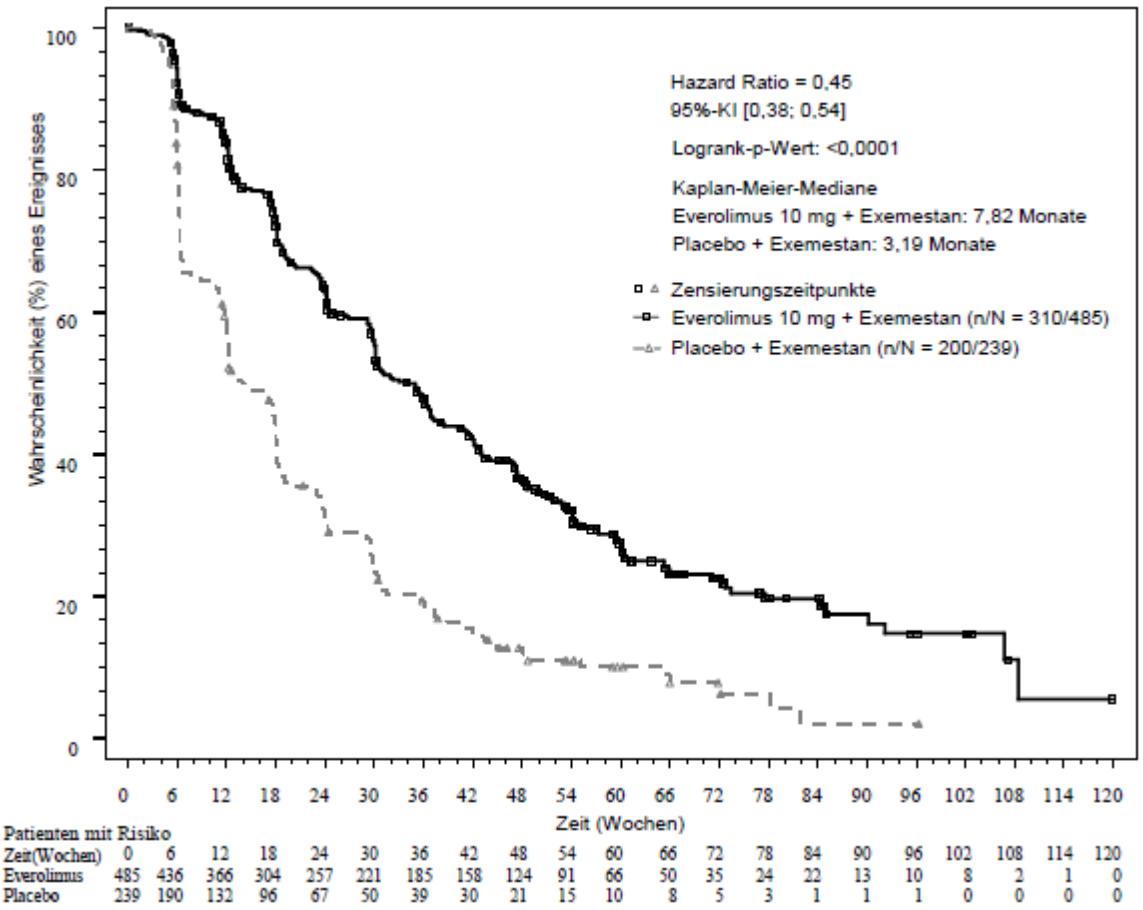
Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für den primären Endpunkt wurden anhand der abschließenden PFS-Auswertung ermittelt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Patientinnen im Placebo-plus-Exemestan-Arm wurden zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht auf Everolimus umgestellt.

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse aus BOLERO-2

Analyse	**Everolimus [a] n = 485**	**Placebo[a] n = 239**	**Hazard Ratio**	**p-Wert**
Progressionsfreies Überleben im Median (Monate) (95%-KI)				
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt	7,8 (6,9 bis 8,5)	3,2 (2,8 bis 4,1)	0,45 (0,38 bis 0,54)	<0,0001
Unabhängige radiologische Beurteilung	11,0 (9,7 bis 15,0)	4,1 (2,9 bis 5,6)	0,38 (0,31 bis 0,48)	<0,0001
Gesamtüberleben im Median (Monate) (95%-KI)				
Gesamtüberleben im Median	31,0 (28,0 bis 34,6)	26,6 (22,6 bis 33,1)	0,89 (0,73 bis 1,10)	0,1426
Bestes Gesamtansprechen (%) (95%-KI)				
Objektive Ansprechrateb	12,6% (9,8 bis 15,9)	1,7% (0,5 bis 4,2)	n/ad	<0,0001e
Rate des klinischen Ansprechensc	51,3% (46,8 bis 55,9)	26,4% (20,9 bis 32,4)	n/ad	<0,0001e

a Plus Exemestan
b Objektive Ansprechrate = Anteil der Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen
c Rate des klinischen Ansprechens = Anteil an Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung über ≥24 Wochen
d Nicht zutreffend
e 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 viszeralen Metastasen, wichtigste demographische und prognostische Subgruppen) wurde ein positiver Behandlungseffekt unter Everolimus + Exemestan beobachtet. Die geschätzte Hazard Ratio 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 ≥5% in den globalen und funktionalen Skalen des QLQ-C30 beobachtet.

In der BOLERO-6-Studie (Studie CRAD001Y2201), einer dreiarmigen, 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 Ansprechrate, 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.

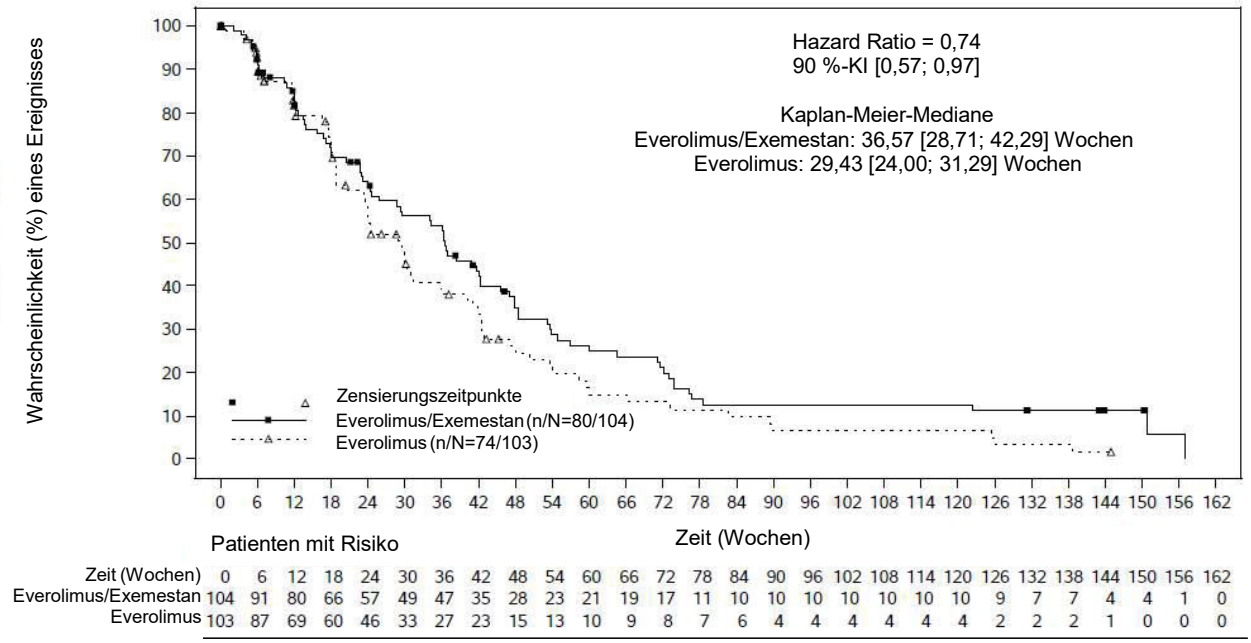
Insgesamt wurden 309 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Kombination Everolimus (10 mg täglich)

+ 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^2 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 5 und Abbildung 2).

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).

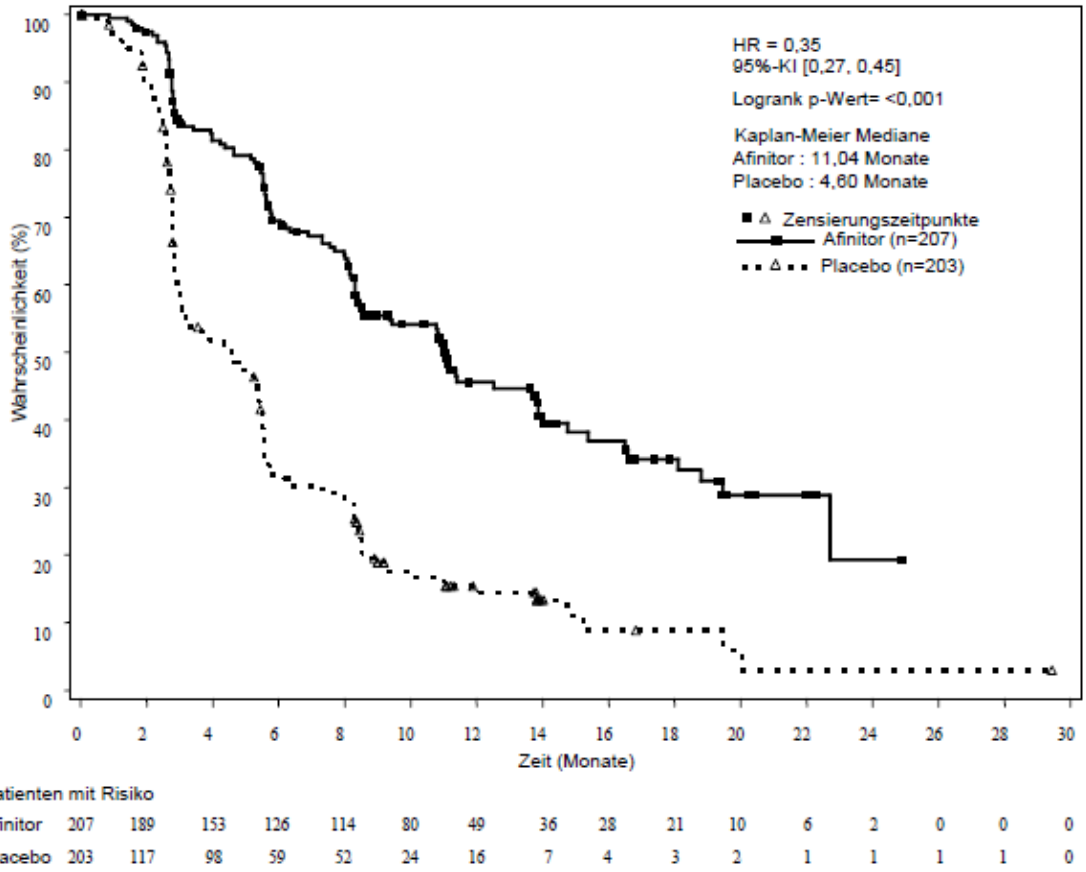
Insgesamt wurden 410 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Everolimus 10 mg/Tag (n=207) oder Placebo (n=203). Die Demographien beider Gruppen waren gut ausgeglichen (medianes Alter 58 Jahre, 55% Männer, 78,5% Kaukasier). In beiden Armen hatten 58% der Patienten zuvor eine systemische 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 5 RADIANT-3 – Ergebnisse zur Wirksamkeit

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

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



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 Gesamtansprechrate, 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*).

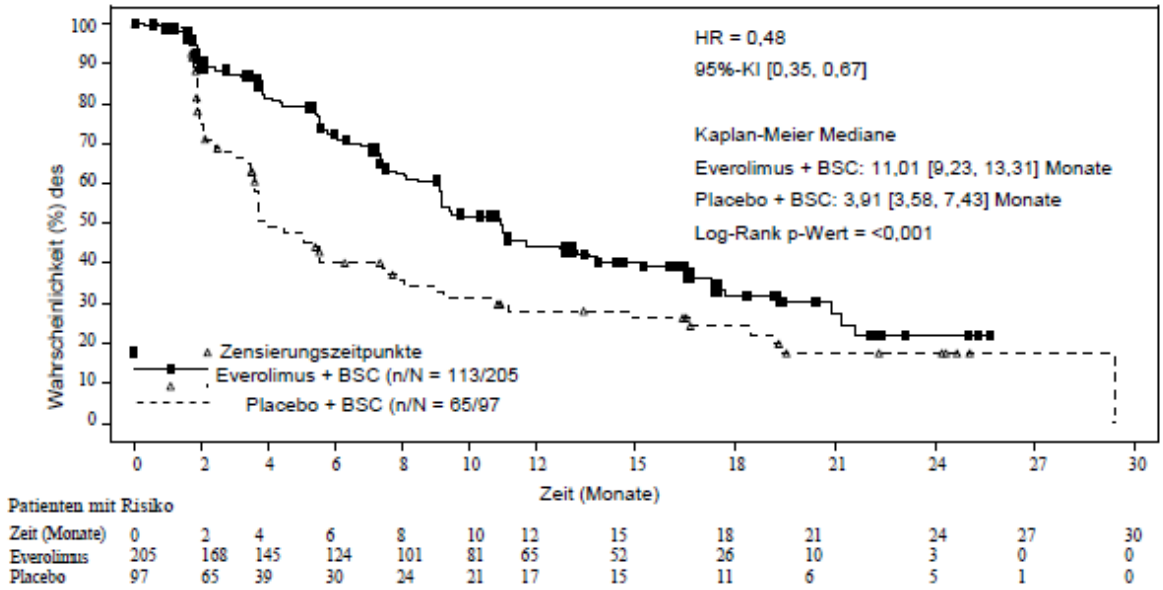
Insgesamt erhielten 302 Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder Everolimus (10 mg täglich) (n = 205) oder Placebo (n = 97). Demographie und Krankheitscharakteristika waren im Allgemeinen vergleichbar (Alter im Median 63 Jahre [Spanne zwischen 22 und 86], 76% Kaukasier, Vorbehandlung 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 6 und Abbildung 4). Die

Ergebnisse zur Wirksamkeit hinsichtlich PFS (radiologische Untersuchung durch den Prüfarzt) stammen aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (OS) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 RADIANT-4 – Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben

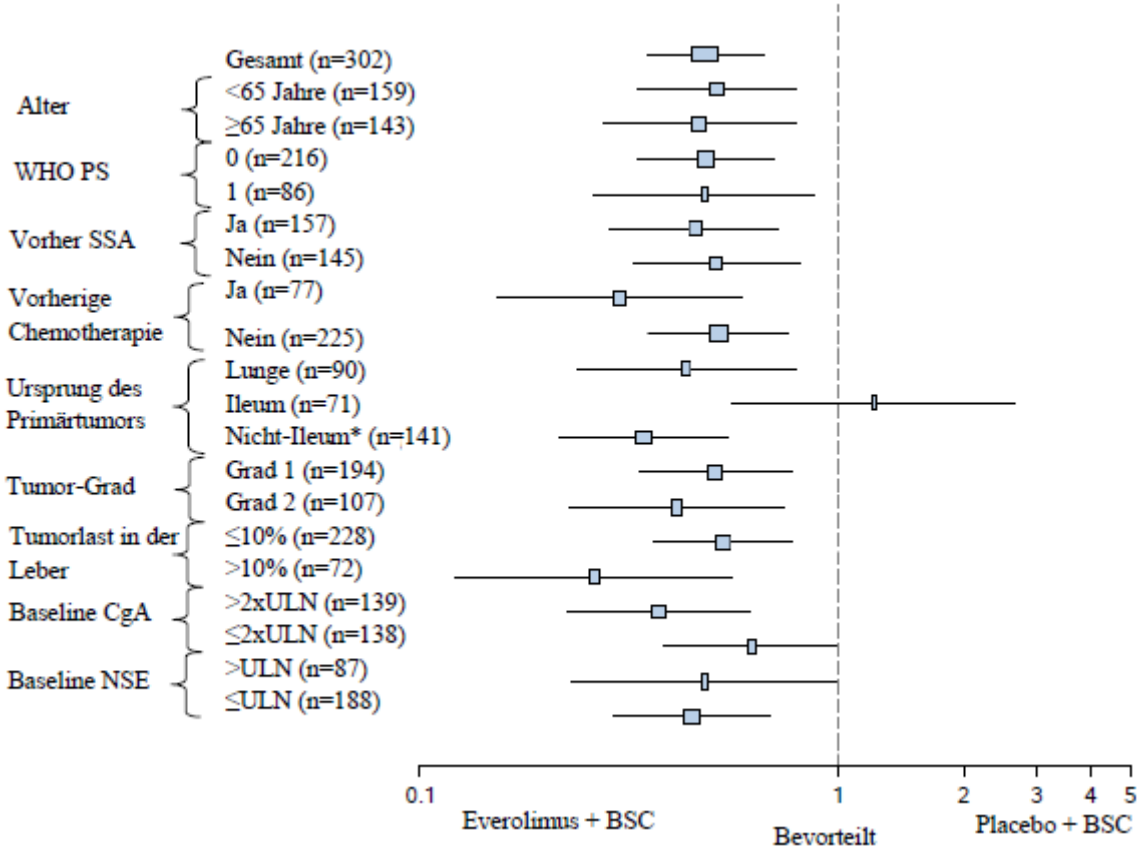
Population	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert[a]
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95%-KI)				
Unabhängige radiologische Beurteilung	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt	14,39 (11,24; 17,97)	5,45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

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 Tumortherapie (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 Tumoransprechrate, 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.

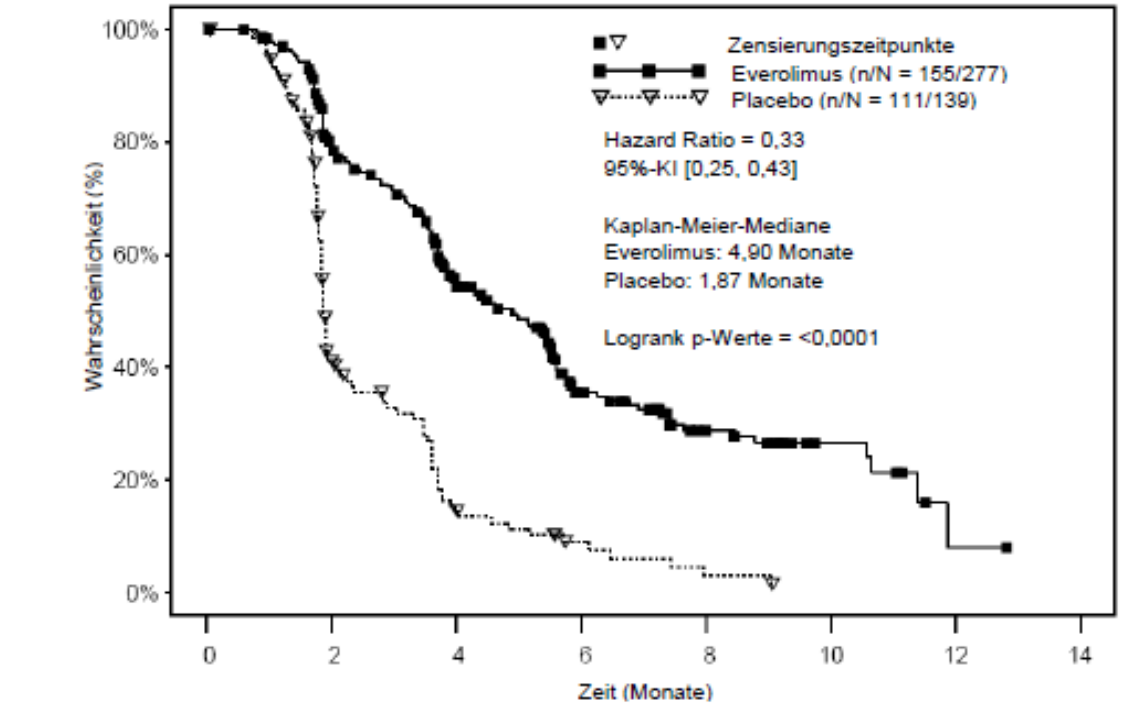
Insgesamt wurden 416 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Everolimus (n=277) bzw. den Placebo-Arm (n=139) randomisiert. Die demographischen Daten waren gut ausgewogen (gepooltes medianes Alter [61 Jahre; Bereich 27-85 Jahre], 78% männlich, 88% Kaukasier, Anzahl vorausgegangener VEGFR-TKI-Therapien [1-74%, 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 7 und Abbildung 6).

Tabelle 7 RECORD-1 – Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben

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

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



Anzahl der verbleibenden Risikopatienten

Zeit (Monate)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

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.

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 ≥ 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 tuberöser Sklerose (TSC, *Tuberous Sclerosis Complex*) bekannt ist, mit Ausnahme einer leichten Zunahme der Häufigkeit von oraler Candidose, die bei 2,2 % (n=2/92) der Patientinnen berichtet wurde.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Referenzarzneimittel, das Everolimus enthält 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).

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
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-Profils der Postabsorptionsphase durch die Einnahme von Nahrungsmitteln konnte jedoch nicht festgestellt werden.

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 befinden 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.

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 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. $AUC_{0\text{-}inf}$) 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.

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.

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.

In Tierstudien zur Reproduktion war die weibliche Fertilität nicht beeinflusst. Die orale Gabe von ≥0,1 mg/kg Everolimus (ungefähr 4% der $AUC_{0\text{-}24h}$ 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.

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 Potenzial 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 (E464)
Lactose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon Typ A (E1202)
Magnesiumstearat (Ph.Eur) (E470b) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Dieses Arzneimittel benötigt keine besonderen lagerbedingungen für die temperatur.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al Blisterpackung

Everolimus Genthon 2,5 mg Tabletten ist in Packungen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Everolimus Genthon 5 mg Tabletten und Everolimus Genthon 10 mg Tabletten sind in Packungen mit 10, 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

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

Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

99490.00.00
99491.00.00
99492.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

5.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

13.05.2022