

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Votubia® 2,5 mg Tabletten  
Votubia® 5 mg Tabletten  
Votubia® 10 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung**

Jede Tablette enthält 74 mg Lactose.

Votubia 5 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung**

Jede Tablette enthält 149 mg Lactose.

Votubia 10 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung**

Jede Tablette enthält 297 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Votubia 2,5 mg Tabletten  
Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „LCL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 5 mg Tabletten  
Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „5“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 10 mg Tabletten  
Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „UHE“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

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

Votubia ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit einer tuberösen Sklerose (TSC) indiziert, bei denen ein Risiko für Komplikationen vorliegt (aufgrund von Faktoren wie Tumorgroße 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 Riesenenzelastrozytom (SEGA) assoziiert mit tuberöser Sklerose (TSC)  
Votubia wird bei Patienten mit subependymalem Riesenenzelastrozytom (SEGA) aufgrund einer tuberösen Sklerose (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**

Die Behandlung mit Votubia 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:

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

Die empfohlene Initialdosis von Votubia 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 Votubia Tabletten in verschiedenen Stärken kombiniert werden.

Die Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut sollten bei Patienten unter 3 Jahren etwa 1 Woche nach Beginn der Behandlung und bei Patienten ab 3 Jahren etwa 2 Wochen 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 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 im Folgenden unter „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2).

Etwa 3 Monate nach Beginn der Votubia-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 Körperoberfläche oder alle 6 bis 12 Monate bei Patienten mit stabiler Körperoberfläche 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 Votubia 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 1 auf Seite 2 fasst Empfehlungen zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Therapeutisches Arzneimittelmonitoring**

Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimuskonzentrationen im Blut unter Verwendung einer validierten Testmethode ist **erforderlich**. Die Talkonzentrationen sollten etwa 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, nach jeder Änderung der Dosis oder der Darreichungsform, nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) oder nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) (siehe im Folgenden unter „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2) bestimmt werden. Bei Patienten unter 3 Jahren sollten die Talkonzentrationen etwa 1 Woche nach Beginn der Behandlung, nach jeder Dosisänderung oder nach jedem Wechsel der Darreichungsform bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimuskonzentrationen 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 unter „Leberfunktionsstörungen“ unten und Abschnitt 5.2) auch eine **Option** bei Patienten, die wegen eines renalen Angiomyolipoms assoziiert mit TSC behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>1</sup>	Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit Votubia 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 ≤ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia 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 Votubia.
Stomatitis	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechselereignisse)	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 von Votubia in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung mit Votubia bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia 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 Votubia.
Stoffwechselereignisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Thrombozytopenie	Grad 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
Neutropenie	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe von Votubia in der gleichen Dosierung.
	Grad 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50 % niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.

<sup>1</sup> Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0“ des National Cancer Institutes (NCI).

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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): Votubia 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 unter 18 Jahren:

Votubia wird nicht empfohlen bei Patienten unter 18 Jahren mit SEGA und Leberfunktionsstörungen.

Patienten ab einem Alter von 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): 25 % der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Nicht empfohlen.

Die Everolimus-Talspiegel im Gesamtblut sollten ungefähr 2 Wochen nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) bestimmt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Votubia bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC ohne SEGA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil von Votubia bei Kindern unter einem Jahr mit TSC und SEGA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten keine Auswirkung von Votubia auf das Wachstum und die pubertäre Entwicklung.

#### Art der Anwendung

Votubia muss einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Votubia-Tabletten müssen im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Für Patienten mit TSC, die SEGA haben und keine Tabletten schlucken können, kann die Votubia-Tablette bzw. können die Votubia-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. 7 Minuten). Nachdem die Lösung geschluckt wurde, muss jeder Rest erneut mit derselben Menge Wasser gelöst und geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Wechseln der Darreichungsformen

Votubia ist in zwei Darreichungsformen erhältlich: Tabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Votubia Tabletten und Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind **nicht** austauschbar. Die beiden Darreichungsformen dürfen nicht kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es ist entweder die eine oder die andere Darreichungsform zu verwenden.

Beim Wechsel der Darreichungsformen sollte die nächstmögliche Milligramm-Stärke der neuen Darreichungsform verwendet werden. Bei Patienten ab 3 Jahren ist die Everolimus-Talkonzentration nach ca. 2 Wochen und bei Patienten unter 3 Jahren nach ca. 1 Woche zu bestimmen (siehe oben unter „Therapeutisches Arzneimittelmonitoring“).

#### 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. 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 und andere nicht medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Opportunistische Infektionen, wie eine *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (PJP, PCP), sollten als 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 Votubia ohne Dosisänderung fortgesetzt werden. 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 Votubia mit einer um ca. 50 % reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

In Fällen schwerer Symptome einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte die Behandlung mit Votubia abgesetzt werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann bis zum Verschwinden der klinischen Symptome angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Votubia 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 *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (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 *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (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 Votubia informiert sein. Vorbestehende Infektionen sollten angemessen behandelt und vollkommen abgeheilt sein, bevor die Behandlung mit Votubia begonnen wird. Während der Einnahme von Votubia 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 Votubia zu erwägen.

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

Bei Patienten, die Everolimus erhielten, wurden Fälle von *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (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).

##### Orale Ulzerationen

Bei Patienten unter Votubia wurden Mundulzera, Stomatitis und orale Mukositis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen empfiehlt sich eine topische Behandlung, wobei Mundspülungen, die Alkohol, Peroxide, Jod oder Thymianverbindungen enthalten, vermieden werden sollten, da sie den Zustand verschlechtern können. Antimykotika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine Pilzinfektion diagnostiziert worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### Labortests und Überwachung

##### Nierenfunktion

Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, wurde über einen – meist geringfügigen – Anstieg des Serum-Kreatinins und 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 Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

##### Serumglucose

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

##### Serumlipide

Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, wurde über Dyslipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hy-

pertriglyceridämie) berichtet. Es wird sowohl die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen, als auch das Management mit einer angemessenen medikamentösen Therapie empfohlen.

#### Hämatologische Parameter

Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen.

#### 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, kann eine Dosisanpassung von Votubia erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Behandlung mit **starken** CYP3A4-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 Votubia und **starken** Inhibitoren wird daher nicht empfohlen.

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

Votubia wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten:

- mit **renalem Angiomyolipom** assoziiert mit TSC und gleichzeitigen schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C), sofern der potenzielle Nutzen nicht größer als das Risiko ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- **ab 18 Jahren mit SEGA** und gleichzeitigen schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- **unter 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 Votubia vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). 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 Votubia. Daher ist perioperativ Vorsicht bei der Anwendung von Votubia geboten.

#### Lactose

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

### 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.

Tabelle 2 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C <sub>max</sub> 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) C <sub>max</sub> ↑4,1-fach (Bereich 2,6 – 7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Votubia 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		

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C <sub>max</sub> von Everolimus Geometrisches Durchschnitts-verhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
<b>Moderate CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren</b>		
<b>Erythromycin</b>	AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0–12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-fach (Bereich 0,9–3,5)	<p>Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann.</p> <p><b>Für Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC:</b> 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. 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 Votubia wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung (siehe auch Therapeutisches Arzneimittelmonitoring in Abschnitt 4.2).</p> <p><b>Für Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:</b> Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, ist die tägliche Votubia-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 ungefähr 2 Wochen 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 Votubia wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten ca. 2 Wochen nach jeder Dosisänderung bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
<b>Imatinib</b>	AUC ↑3,7-fach C <sub>max</sub> ↑2,2-fach	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2–6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-fach (Bereich 1,3–3,8)	
<b>Ciclosporin oral</b>	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5–4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-fach (Bereich 1,3–2,6)	
<b>Fluconazol</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
<b>Diltiazem</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
<b>Dronedaron</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	<p>Die Kombination sollte vermieden werden.</p>
<b>Amprenavir, Fosamprenavir</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
<b>Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (Die Wirkung variiert stark).	
<b>Starke und moderate CYP3A4-Induktoren</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63 % (Bereich 0–80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (Bereich 10–70 %)	<p>Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.</p> <p><b>Für Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC:</b> Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Induktors benötigen, sollte eine Dosiserhöhung von Votubia 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 Votubia 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 starken Induktor abgesetzt wird, 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 Votubia-Dosierung zurückgekehrt wird (siehe auch Therapeutisches Arzneimittelmonitoring in Abschnitt 4.2).</p> <p><b>Für Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:</b> Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren erhalten, benötigen unter Umständen eine höhere Votubia-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. Wenn der starke Induktor abgesetzt wird, 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 Votubia-Dosierung zurückgekehrt wird. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten ca. 2 Wochen nach jeder Dosisänderung bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
<b>Dexamethason</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Efavirenz, Nevirapin</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Johanniskraut (Hypericum perforatum)</b>	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

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.

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  $AUC_{(0-\infty)}$  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).

Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern  
Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioödem bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### 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 Fetustoxizität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Everolimus wird während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, 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, nicht stillen.

#### 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn während der Behandlung mit Votubia Müdigkeit auftritt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte pivotale Studien der Phase III und eine Phase-II-Studie haben zum Sicherheitsprofil von Votubia beigetragen.

- 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 ( $n = 5$ ). Im Median betrug die Dauer der verblindeten Behandlung in der Studie 48,1 Wochen (Spanne: 2 bis 115) für Patienten unter Votubia und 45,0 Wochen (Spanne: 9 bis 115) für Patienten unter Placebo. Hinsichtlich des Anteils von Patienten, die die Behandlung aufgrund

von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abbrechen, wurde zwischen den beiden Armen kein Unterschied festgestellt (2,5 % bei Everolimus und 2,6 % bei Placebo). Die kumulative Exposition von Votubia (112 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war bis zu einer medianen Dauer der Exposition von 204,1 Wochen (Spanne: 2 bis 278) mit einer Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 7,1 % ( $n = 8/112$ ) verbunden.

- 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 (Spanne: 24 bis 89) für Patienten, die Votubia erhielten, und 46,6 Wochen (Spanne: 14 bis 88) für Patienten, die Placebo erhielten. Kein Patient musste das Prüfpräparat während der doppelblinden Studienphase aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen absetzen. Die kumulative Exposition von Votubia (111 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war bis zu einer medianen Dauer der Exposition von 204,9 Wochen (Spanne: 8,1 bis 253,7) mit einer Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 7,2 % ( $n = 8/111$ ) verbunden.
- 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 (Spanne: 4,7 bis 83,2). Kein Patient musste das Prüfpräparat aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen absetzen.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit  $\geq 10\%$  und Verdacht des Prüfarztes auf einen Kausalzusammenhang mit der Behandlung) aus den zusammengefassten Sicherheitsdaten sind (in absteigender Häufigkeit): Stomatitis, Infektionen der oberen Atemwege, Amenorrhoe, Hypercholesterinämie, Nasopharyngitis, Akne, unregelmäßige Menstruation, Sinusitis, Otitis media und Pneumonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen 3.–4. Grades (Häufigkeit  $\geq 1\%$ ) waren Stomatitis, Amenorrhoe, Pneumonie, Neutropenie, Pyrexie, virale Gastroenteritis und Zellulitis. Die Einstufung erfolgt nach CTCAE Version 3.0.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 auf Seite 7 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-Organ-systemklassen geordnet. Die Häufigkeitsangaben sind gemäß der folgenden Klassifizierung definiert: 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). Inner-

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die in TSC-Studien berichtet wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Otitis media, Pneumonie <sup>a</sup>
Häufig	Harnwegsinfektionen, Pharyngitis, Cellulitis, Streptokokken-Pharyngitis, virale Gastroenteritis, Gingivitis, Herpes zoster
Gelegentlich	Virale Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypercholesterinämie
Häufig	Hyperlipidämie, verminderter Appetit, Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Reizbarkeit, Aggression
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Dysgeusie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten, Epistaxis, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Stomatitis <sup>b</sup>
Häufig	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Zahnschmerzen, Blähungen, Obstipation, Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Akne
Häufig	Hautausschlag <sup>c</sup> , akneförmige Dermatitis, Hauttrockenheit, Pruritus, Alopezie
Gelegentlich	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Amenorrhoe <sup>d</sup> , unregelmäßige Menstruation <sup>d</sup>
Häufig	Vaginalblutungen, Menorrhagie, Ovarialzysten, verzögerte Menstruation <sup>d</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit, Pyrexie
Untersuchungen	
Häufig	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Anstieg des luteinisierenden Hormons im Blut, Gewichtsverlust
Gelegentlich	Anstieg des follikelstimulierenden Hormons im Blut
<sup>a</sup> Einschließlich <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -( <i>carinii</i> )-Pneumonie (PJP, PCP)	
<sup>b</sup> Einschließlich (sehr häufig) Stomatitis, Mundulzera, aphthöse Stomatitis und (gelegentlich) Zahnfleischschmerzen, Glossitis, Lippenulzera, Zungenulzera	
<sup>c</sup> Einschließlich (häufig) Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Erythem und (gelegentlich) makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag	
<sup>d</sup> Die Häufigkeit beruht auf der Anzahl der Frauen zwischen 10 und 55 Jahren während der Behandlung in den zusammengefassten Daten	

halb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

In klinischen Studien war Everolimus mit dem Auftreten von schweren Fällen einer Hepatitis-B-Reaktivierung, auch mit tödli-

chem 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 Serum-

kreatinins in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien war Everolimus mit Blutungs-Ereignissen 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 einer *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (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 beiden Studien waren Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen konsistent mit den bei Erwachsenen beobachteten, mit Ausnahme von Infektionen, über die vor allem bei Kindern unter 3 Jahren häufiger berichtet wurden.

#### Ältere Personen

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 % vs. 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

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

Sehr wenige pädiatrische 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, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE10

#### 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 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. Bei der tuberösen Sklerose kommt es durch inaktivierende Mutationen des TSC1- oder TSC2-Gens im ganzen Körper zur Bildung von Hamartomen. TSC1-Mutationen machen 20–25 % aller identifizierten Mutationen aus, die restlichen Mutationen betreffen das TSC2-Gen.

In einem neuronalen TSC-Mausmodell, in welchem TSC1 während der kortikalen Entwicklung in den meisten Neuronen ausgeschaltet ist, steigerte Everolimus das media-

Tabelle 4 EXIST-2 – Angiomyolipom-Ansprechräte

	Primäre Analyse <sup>3</sup>			Finale Analyse <sup>4</sup>
	Votubia n = 79	Placebo n = 39	p-Wert	Votubia n = 112
<b>Primäre Auswertung</b>				
<b>Angiomyolipom-Ansprechräte<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
<b>Beste Angiomyolipom-Ansprechräte insgesamt – %</b>				
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.				

ne Überleben von 33 Tagen auf mehr als 100 Tage und führte auch zu einer merklichen Verbesserung von Verhalten, Phänotyp und Gewichtszunahme. Es kam zur Penetration der Blut-Hirn-Schranke, wobei im Lauf der Zeit nach wiederholter Behandlung eine Kumulation auftrat, und zu einer wirksamen Verminderung der Konzentration von Phospho-S6, einem stromabwärts gelegenen mTORC1-Marker. Durch die Behandlung konnten Neurofilament-Abnormalitäten, Myelinisierung und Zellvergrößerung verbessert werden, obwohl dysplastische neuronale Merkmale weiter bestanden und die Veränderungen hinsichtlich Dichte und Länge der dendritischen Dornfortsätze nur gering waren. Mäuse, die mit Everolimus lediglich 23 Tage (Tag 7–30 postnatal) behandelt worden waren, zeigten auffälliger Weise eine anhaltende Verbesserung des Phänotyps, mit einem medianen Überleben von 78 Tagen. Zusammenfassend erwies sich Everolimus in diesem neuronalen TSC-Modell als hochwirksame Therapie, wobei der vorteilhafte Behandlungseffekt offenbar auf die Wirkung auf den mTORC1- und AKT-Signalweg und in der Folge auf eine Verbesserung von Zellgröße und Myelinisierung zurückzuführen ist. Auch wenn Vorsicht angebracht ist, weisen die Ergebnisse auf die Möglichkeit hin, dass Everolimus eventuell von Nutzen in der Behandlung der TSC-Gehirnerkrankung, einschließlich infantiler Spasmen, ist.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Renes Angiomyolipom assoziiert mit TSC

EXIST-2 (Studie CRAD001M2302), eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Votubia 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-Ansprechräte auf der Basis der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung. Die Auswertung wurde nach der Anwendung von enzym-induzierenden Antiepileptika (EIAEDs) bei Randomisierung (ja/nein) stratifiziert.

Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten die Dauer bis zur Progression des Angiomyolipoms und die Ansprechräte von Hautläsionen.

Es wurden insgesamt 118 Patienten randomisiert (79 auf 10 mg Votubia 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 Ansprechräten von 41,8 % (95%-KI: 30,8; 53,4) im Votubia-Arm und 0 % (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ) erreicht wurde (Tabelle 4).

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 Angiomyolipom-Ansprechräte erhöhte sich auf 58,0 % (95 %-KI: 48,3; 67,3), mit einer Krankheitsstabilitäts-Rate von 30,4 % (Tabelle 4).



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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8

In allen ausgewerteten Untergruppen wurden bei der primären Wirksamkeitsanalyse konsistente Behandlungseffekte auf die Ansprechrate der Angiomyolipoma festgestellt (z.B. EIAED-Anwendung vs. keine EIAED-Anwendung, Geschlecht, Alter und Rasse).

In der finalen Analyse verbesserte sich die Reduktion des Angiomyolipom-Volumens bei längerer Behandlung mit Votubia. 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 Ansprechraten von 26,0% (95%-KI: 16,6; 37,2) im Votubia-Arm und 0% (95%-KI: 0,0; 9,5) im Placebo-Arm beobachtet ( $p = 0,0002$ ). In der finalen Analyse erhöhte sich die Ansprechrate bei Hautläsionen auf 68,2% (95%-KI: 58,5; 76,9), wobei für einen Patienten ein komplettes klinisches 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-Ansprechrate (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-Ansprechrate unterhalb eines Schwellenwerts von 5 ng/ml verringert ist (Tabelle 5).

#### SEGA assoziiert mit TSC

Phase-III-Studie bei Patienten mit SEGA EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische

**Tabelle 5 EXIST-2 – Angiomyolipom-Ansprechrate nach zeitlich gemittelter  $C_{min}$  bei der primären Analyse**

Zeitlich gemittelte $C_{min}$	Anzahl Patienten	Ansprechrate	95 % Konfidenz-Intervall
$\leq 5$ 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 „ $\leq 5$ ng/ml“ minus „ $> 5$ ng/ml“			

**Tabelle 6 EXIST-1 – SEGA-Ansprechen**

	Primäranalyse <sup>3</sup>			Finale Analyse <sup>4</sup>
	Votubia n = 78	Placebo n = 39	p-Wert	Votubia n = 111
SEGA-Ansprechrate <sup>1,2</sup> – (%)	34,6	0	$< 0,0001$	57,7
95%-KI	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.

Phase-III-Studie mit Votubia vs. Placebo, wurde mit SEGA-Patienten ohne Altersbeschränkung durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 auf Votubia bzw. Placebo randomisiert. Für die Teilnahme an der Studie musste mindestens eine SEGA-Läsion von  $\geq 1$  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  $\geq 1$  cm im größten Durchmesser oder die Entwicklung bzw. Verschlechterung eines Hydrocephalus erforderlich.

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

Wichtige sekundäre Endpunkte, in hierarchischer Reihenfolge der Auswertung, waren die absolute Veränderung der Häufigkeit aller Krampfereignisse 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 Votubia 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 Votubia-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  $\geq 2$  Ziel-SEGA-Läsionen, 25,6% Wachstumsverzögerung, bei 9,4% bestanden Hinweise auf eine tiefe parenchymale Invasion, bei 6,8% lag ein radiologischer Hydrocephalus-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-Angiomyolipom-Läsionen (mindestens ein Angiomyolipom von  $\geq 1$  cm im größten Durchmesser).

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

Die Ergebnisse zeigten, dass Votubia 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 Votubia-Arm im Vergleich zu 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm (Tabelle 6). Außerdem zeigten alle 8 Patienten im Votubia-Arm mit radiologischem Hydrocephalus-Befund zur Baseline eine Abnahme des ventrikulären Volumens.

Tabelle 7 Veränderung des primären SEGA-Volumens über die Zeit

SEGA-Volumen (cm³)	Unabhängige zentrale Beurteilung						
	Ausgangswert n = 28	6 Monate n = 27	12 Monate n = 26	24 Monate n = 24	36 Monate n = 23	48 Monate n = 24	60 Monate 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 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
<b>Reduktion vom Ausgangswert</b>							
Mittelwert (Standardabweichung)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spannweite		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	– 0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	– 0,74 – 9,84
<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 (100)	26 (100)	23 (95,8)	23 (100)	23 (95,8)	21 (91,3)
Keine Veränderung		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Wachstum		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

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-Ansprechrte 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.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9

In allen ausgewerteten Subgruppen wurden bei der Primäranalyse konsistente Behandlungseffekte beobachtet (z. B. EIAED-Anwendung vs. keine EIAED-Anwendung, Geschlecht und Alter).

Während der doppelblinden Phase war die Abnahme des SEGA-Volumens in den ersten 12 Behandlungswochen mit Votubia nachweisbar. 29,7 % (22/74) der Patienten hatten eine Volumenreduktion um ≥ 50 % und bei 73,0 % (54/74) wurde eine Abnahme um ≥ 30 % festgestellt. Eine anhaltende Abnahme wurde in Woche 24 nachgewiesen. 41,9 % (31/74) der Patienten zeigten eine Reduktion um ≥ 50 % und 78,4 % (58/74) der Patienten eine Abnahme des SEGA-Volumens um ≥ 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-Volumens 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 Votubia-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 Votubia klinisch aussagekräftige Verbesserungen der Ansprechrate von Hautläsionen (p = 0,0004). Die Ansprechraten betrugen im Votubia-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 Votubia 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 Votubia 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 7]). Kein Patient entwickelte neue Läsionen, es trat keine Verschlechterung eines Hydrocephalus oder erhöhten intrakraniellen Drucks auf, und es waren keine chirurgischen Eingriffe oder andere Maßnahmen zur Behandlung des SEGA erforderlich.

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 ≥ 30 % bzw. ≥ 50 %
- Veränderung des Gesamt-SEGA-Volumens gemäß unabhängiger zentraler Be-

urteilung ( $p < 0,001$ ) 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.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votubia 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

Bei gesunden Probanden verminderte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Exposition gegenüber Votubia 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 ( $3 \times 3$  mg) Votubia 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.

### Relative Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit war die  $AUC_{0-\infty}$  von  $5 \times 1$  mg Everolimus-Tabletten, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu  $5 \times 1$  mg Everolimus-Tabletten, gegeben als ganze Tabletten. Die  $C_{max}$  von  $5 \times 1$  mg Everolimus-Tabletten in Suspension betrug 72 % derjenigen von  $5 \times 1$  mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

In einer Bioäquivalenzstudie war die  $AUC_{0-\infty}$  der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu  $5 \times 1$  mg,

gegeben als ganze Everolimus-Tabletten. Die  $C_{max}$  der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen betrug 64 % derjenigen von  $5 \times 1$  mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

### Verteilung

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Everolimus beträgt im Bereich von 5 bis 5.000 ng/ml konzentrationsabhängig 17 % bis 73 %. Ungefähr 20 % der Gesamtblutkonzentration an Everolimus befinden sich im Plasma von Krebspatienten unter Votubia 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.

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 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 ausge-

schieden 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  $Steady-State-AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  und dem Talspiegel vor der Gabe.

### Besondere Patientengruppen

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Votubia wurden in zwei Studien mit Einmalgabe von Votubia-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.  $AUC_{0-\infty}$ ) 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.

#### 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 ( $n = 13$ ) deu-



ten 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 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<sub>min</sub> zu erreichen, die innerhalb der Spanne von 5 bis 15 ng/ml liegt. Deshalb wird für Patienten 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 orale Clearance (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 Hydro-nephrose) und bei Mäusen (Verschlechterung von Hintergründläsionen). 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 Gastro-

intestinaltrakt 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, 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.

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 Potenzial bis zu den höchsten Dosen, die dem 4,3- bzw. 0,2-Fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprachen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (E321)  
Magnesiumstearat  
Lactose-Monohydrat  
Hypromellose  
Crospovidon (Typ A)  
Lactose

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC-Blisterpackung mit 10 Tabletten.

Votubia 2,5 mg Tabletten  
Packungen zu 10, 30 oder 100 Tabletten.

Votubia 5 mg Tabletten  
Packungen zu 30 oder 100 Tabletten.

Votubia 10 mg Tabletten  
Packungen zu 10, 30 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Everolimus bei topischer Exposition resorbiert wird. Daher sollten Pflegekräfte den Kontakt mit der Suspension vermeiden. Vor und nach Zubereitung der Suspension sollten die Hände gründlich gewaschen werden.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Votubia 2,5 mg Tabletten  
EU/1/11/710/001–003

Votubia 5 mg Tabletten  
EU/1/11/710/004–005

Votubia 10 mg Tabletten  
EU/1/11/710/006–008

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
02. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

### *Hausadresse:*

Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet/E-Mail: [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

### *Info-Service:*

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf  
aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 €  
pro Minute aus dem deutschen Mobilfunk-  
netz)  
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt