

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Afinitor 2,5 mg Tabletten  
Afinitor 5 mg Tabletten  
Afinitor 10 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Afinitor 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 74 mg Lactose.

### Afinitor 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 149 mg Lactose.

### Afinitor 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 297 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

### Afinitor 2,5 mg Tabletten

Weiß bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit einer Länge von ca. 10,1 mm und einer Breite von ca. 4,1 mm, mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „LCL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

### Afinitor 5 mg Tabletten

Weiß bis leicht gelbliche, längliche Tabletten, mit einer Länge von ca. 12,1 mm und einer Breite von ca. 4,9 mm, mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „5“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

### Afinitor 10 mg Tabletten

Weiß bis leicht gelbliche, längliche Tabletten, mit einer Länge von ca. 15,1 mm und einer Breite von ca. 6,0 mm, mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „UHE“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom

Afinitor 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

Afinitor 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

Afinitor 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

Afinitor 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 Afinitor sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien besitzt.

#### Dosierung

Für die unterschiedlichen Dosierungsschemata ist Afinitor 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 Afinitor-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 Afinitor**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Dosisanpassungen von Afinitor</b>
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf $\leq$ 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 $\leq$ 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 $\leq$ Grad 1. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechselereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1. Eine erneute Behandlung mit täglich 5 mg ist in Erwägung zu ziehen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Stoffwechselereignisse (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 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.

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 $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
<sup>1</sup> Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0“ des National Cancer Institutes (NCI).		

#### Besondere Patientengruppen

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

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

- Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A) – die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg täglich.
- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) – die empfohlene Dosis beträgt 5 mg täglich.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) – Afinitor 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 Afinitor bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Afinitor sollte einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder während oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Afinitor-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 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 bei Patienten unter Afinitor 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 Afinitor 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 Afinitor 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 Afinitor informiert sein. Vorbestehende Infektionen sollten angemessen behandelt und vollkommen abgeheilt sein, bevor die Behandlung mit Afinitor begonnen wird. Während der Einnahme von Afinitor 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 Afinitor zu erwägen.

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

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

## Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch Symptome wie Anaphylaxie, Atemnot, Hitzewallungen, Schmerzen in der Brust oder 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 Afinitor (siehe Abschnitt 4.8). Eine Stomatitis tritt meistens innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf. Eine einarmige Studie an postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs, die mit Afinitor 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 Afinitor 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 Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

### Serumglukose

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

### Funktionelle Karzinoide

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie bei Patienten mit funktionellen Karzinoiden wurde Afinitor 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 Afinitor 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 Afinitor eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden. Ein eingeschränkter Beweis eines Nutzens hinsichtlich PFS wurde in der Patienten-Subgruppe mit Primärtumor im Ileum berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

### Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des Multidrug-Resistance-Proteins p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors oder -Induktors nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Afinitor auf der Grundlage der vorausberechneten AUC kann 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 Afinitor und starken Inhibitoren wird daher nicht empfohlen.

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

Afinitor 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 Afinitor vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Lactose

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

### Komplikationen bei der Wundheilung

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

## **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/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 Afinitor 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) C <sub>max</sub> ↑2,0-fach (Bereich 0,9-3,5)	Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann. 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 engmaschige 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 Afinitor wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Imatinib	AUC ↑ 3,7-fach C <sub>max</sub> ↑ 2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-fach (Bereich 1,3-3,8)	
Orales Ciclosporin	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-fach (Bereich 1,3-2,6)	
Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)	AUC ↑2,5-fach C <sub>max</sub> ↑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.

<b>Starke und moderate CYP3A4-Induktoren</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63% (Bereich 0-80%) C <sub>max</sub> ↓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 Afinitor 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 Afinitor 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 Afinitor wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
<b>Dexamethason</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Efavirenz, Nevirapin</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

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

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

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

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

#### 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 Afinitor ist die Immunreaktion auf die Impfung möglicherweise beeinträchtigt und Impfungen können deshalb weniger wirksam sein. Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Afinitor 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 [zum Einnehmen, zur Injektion oder Implantation], Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis, Hysterektomie, Tubenligatur, vollständige Abstinenz, Barriere-Methoden, 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**

Afinitor 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 Afinitor Ermüdung auftritt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3-4 (Häufigkeit  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 3 In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen**

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

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

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

#### Ältere Patienten

In den zusammengefassten Sicherheitsdaten waren 37% der mit Afinitor behandelten Patienten  $\geq 65$  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 Lungenerkrankung), 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 das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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 Afinitor + Exemestan versus Placebo + Exemestan, nahmen postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom teil, die nach einer Therapie mit Letrozol oder Anastrozol ein Rezidiv bekamen oder bei denen eine Progression der Erkrankung auftrat. Die Randomisierung war stratifiziert nach dokumentiertem Ansprechen auf eine vorangegangene Hormontherapie und nach Vorhandensein von viszerale Metastasen. Das Ansprechen auf eine frühere Hormontherapie war definiert entweder als (1) dokumentierter klinischer Nutzen mindestens einer früheren Hormontherapie im fortgeschrittenen Stadium (komplettes Ansprechen [CR], partielles Ansprechen [PR], stabile Erkrankung über  $\geq 24$  Wochen) oder (2) adjuvante Hormontherapie vor Auftreten eines Rezidivs über mindestens 24 Monate.

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



Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrates, 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).

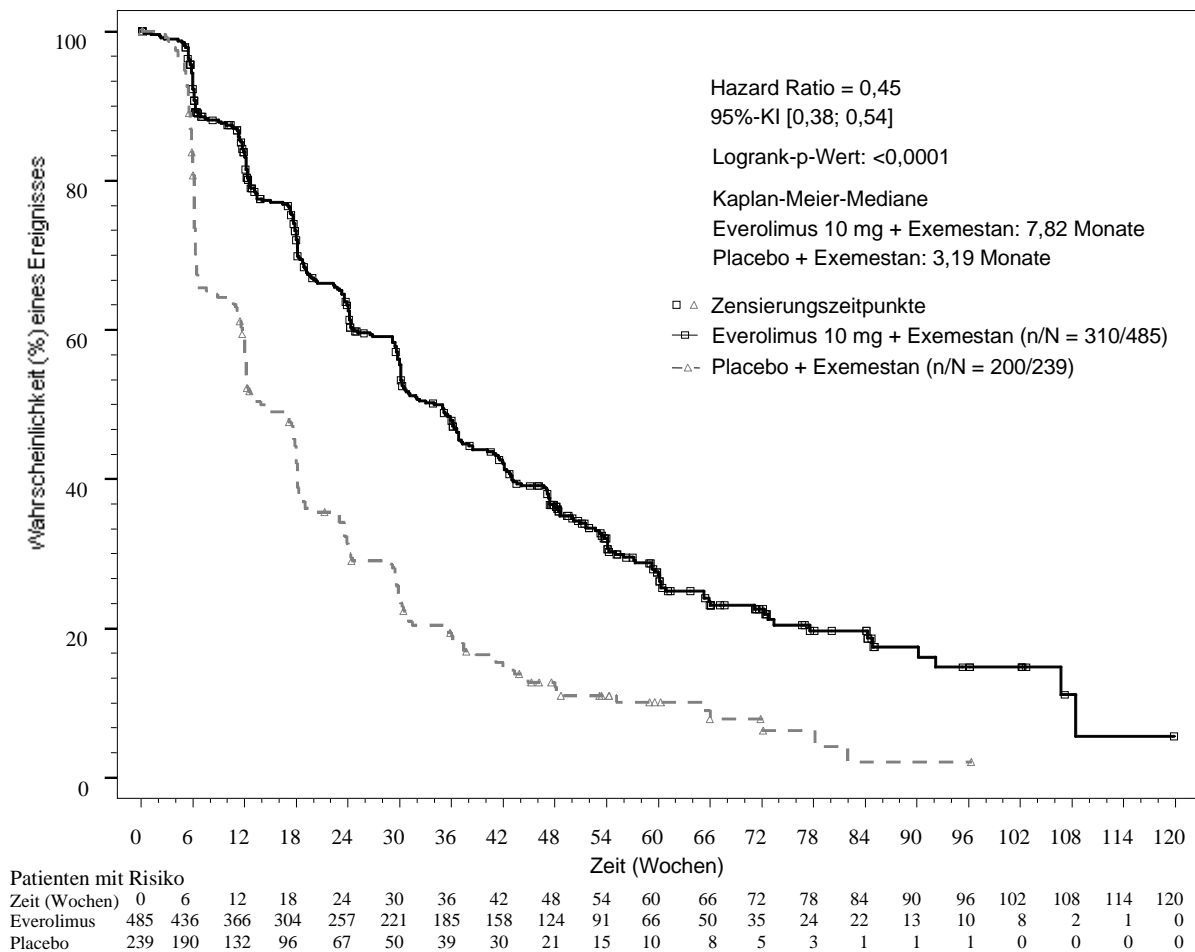
Insgesamt wurden 724 Patientinnen im Verhältnis 2:1 auf Everolimus (10 mg täglich) + Exemestan (25 mg täglich) (n = 485) oder auf Placebo + Exemestan (25 mg täglich) (n = 239) randomisiert. Zum Zeitpunkt der finalen Auswertung zum Gesamtüberleben betrug die mediane Behandlungsdauer mit Everolimus 24,0 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	Afinitor <sup>a</sup> n = 485	Placebo <sup>a</sup> n = 239	Hazard Ratio	p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben im Median (Monate) (95%-KI)</b>				
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
<b>Gesamtüberleben im Median (Monate) (95%-KI)</b>				
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
<b>Bestes Gesamtansprechen (%) (95%-KI)</b>				
Objektive Ansprechrates <sup>b</sup>	12,6% (9,8 bis 15,9)	1,7% (0,5 bis 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Rate des klinischen Ansprechens <sup>c</sup>	51,3% (46,8 bis 55,9)	26,4% (20,9 bis 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Plus Exemestan <sup>b</sup> Objektive Ansprechrates = Anteil der Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen <sup>c</sup> Rate des klinischen Ansprechens = Anteil an Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung über ≥24 Wochen <sup>d</sup> Nicht zutreffend <sup>e</sup> Der p-Wert wurde über einen exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Anwendung einer stratifizierten Version des Cochran-Armitage-Permutations-Tests ermittelt.				

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



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

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

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

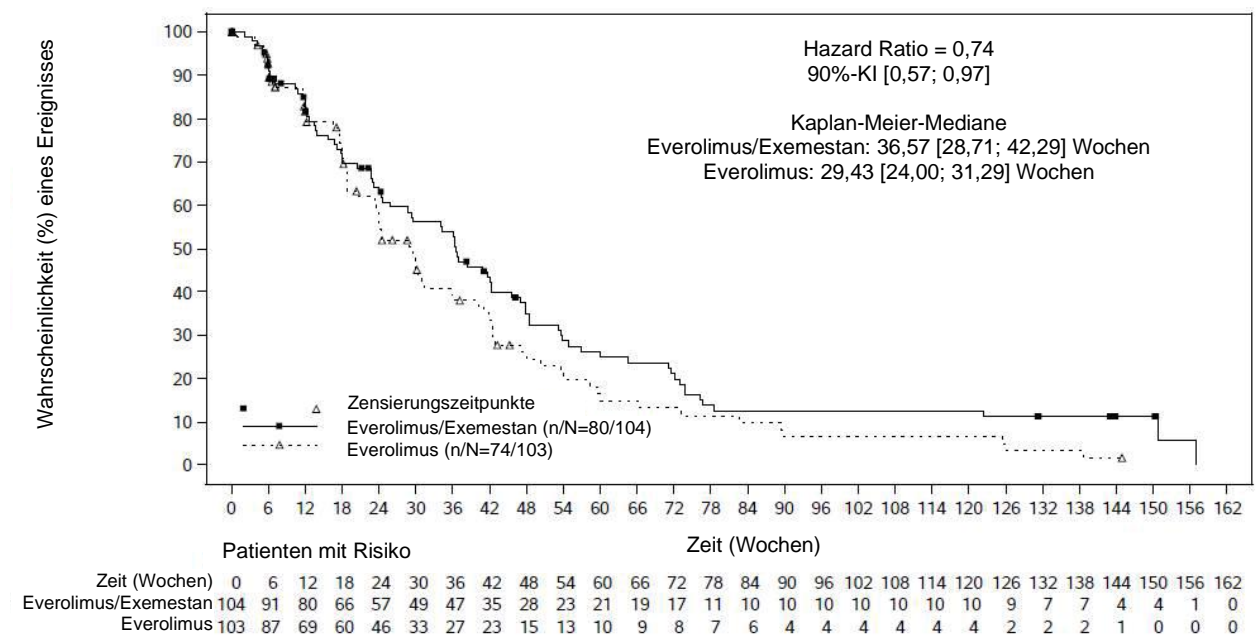
Primärer Endpunkt der Studie war die Schätzung der HR des PFS für Everolimus + Exemestan versus Everolimus allein. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Schätzung der HR des PFS für Everolimus + Exemestan versus Capecitabin.

Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Beurteilung des OS, der objektiven Ansprechrates, der Rate des klinischen Nutzens, die Sicherheit, die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung im ECOG-Performance-Status, die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung der QoL und die Behandlungszufriedenheit (TSQM). Formale statistische Vergleiche waren nicht vorgesehen.

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

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

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



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

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

### Fortgeschrittene neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs (pNET)

In RADIANT-3 (CRAD001C2324), einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie der Phase III zu Afinitor plus beste unterstützende Behandlung ("best supportive care" = BSC) versus Placebo plus BSC bei Patienten mit fortgeschrittenen pNET, wurde ein statistisch signifikanter klinischer Nutzen von Afinitor 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 3).

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

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

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

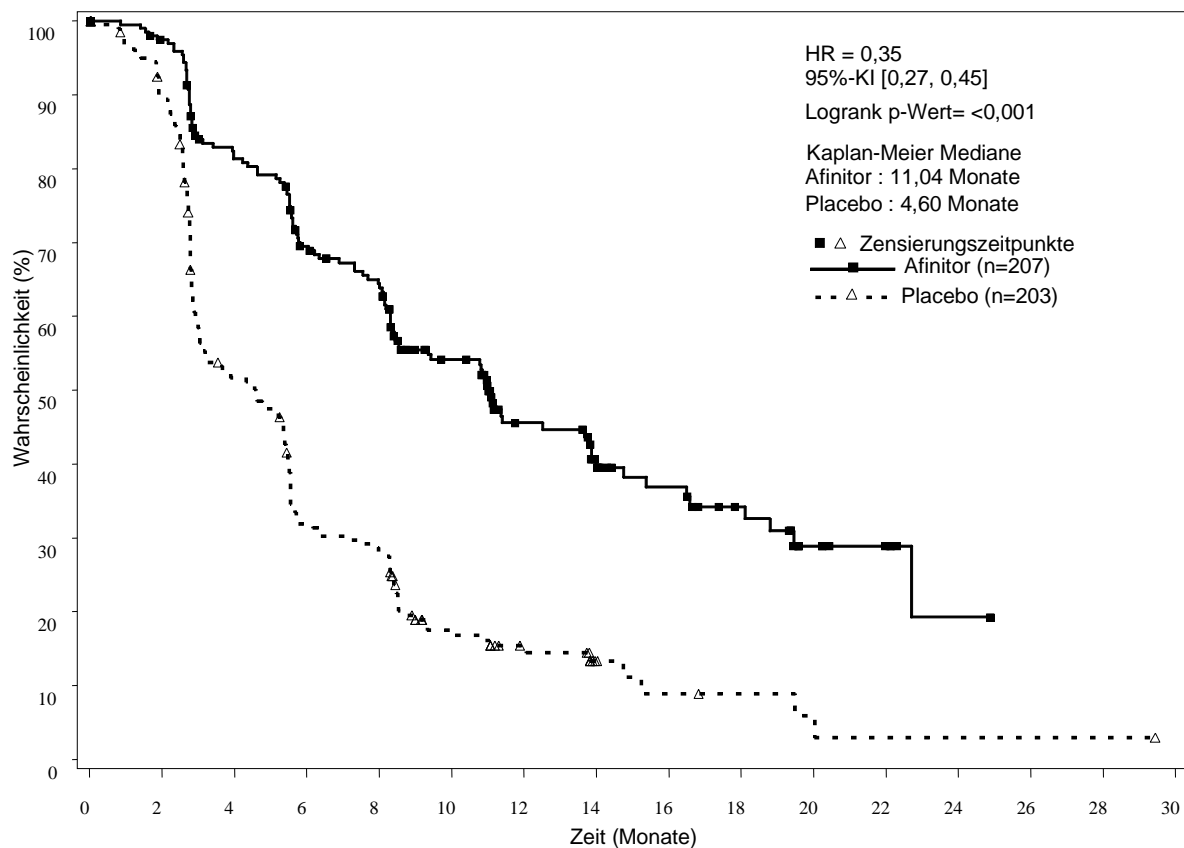
Insgesamt wurden 410 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Afinitor 10 mg/Tag (n=207) oder Placebo (n=203). Die Demographien beider Gruppen waren gut ausgeglichen (medianes Alter 58 Jahre, 55% Männer, 78,5% Kaukasier). In beiden Armen hatten 58% der Patienten zuvor eine systemische 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 Afinitor. 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	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95%-KI)</b>				
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
<b>Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95%-KI)</b>				
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)**



Patienten mit Risiko

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

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

RADIANT-4 (Studie CRAD001T2302), eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III mit Afinitor 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).

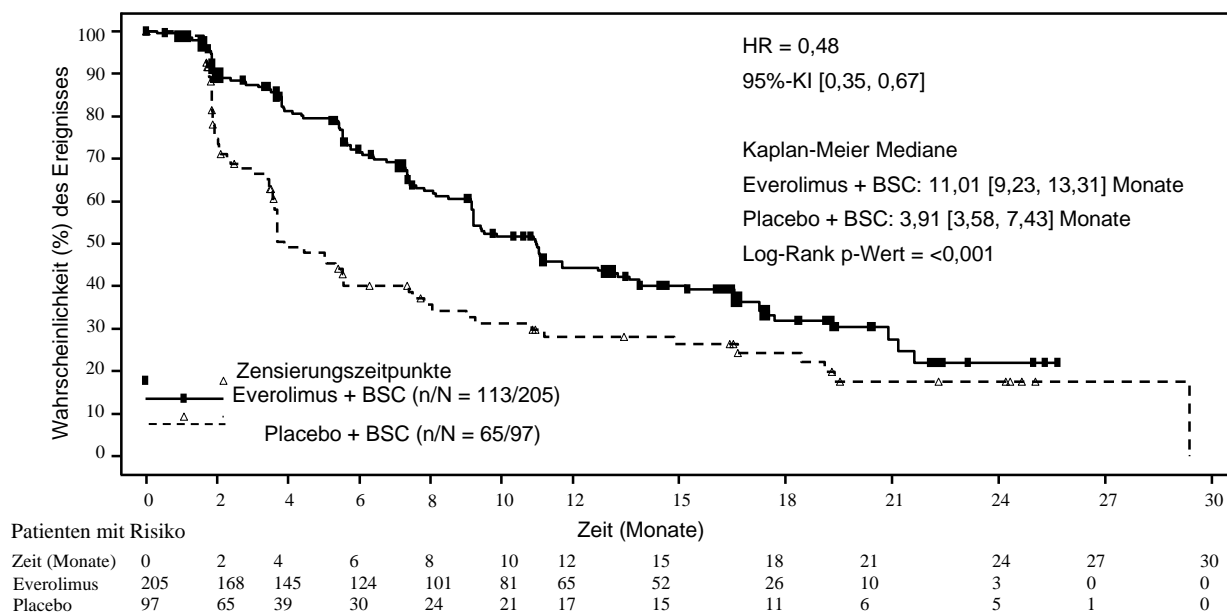
Insgesamt erhielten 302 Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder Everolimus (10 mg täglich) (n = 205) oder Placebo (n = 97). Demographie und Krankheitscharakteristika waren im Allgemeinen vergleichbar (Alter im Median 63 Jahre [Spanne zwischen 22 und 86], 76% Kaukasier, Vorbehandlung mit Somatostatinanaloga [SSA]). Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung betrug 40,4 Wochen für Patienten, die Afinitor 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**

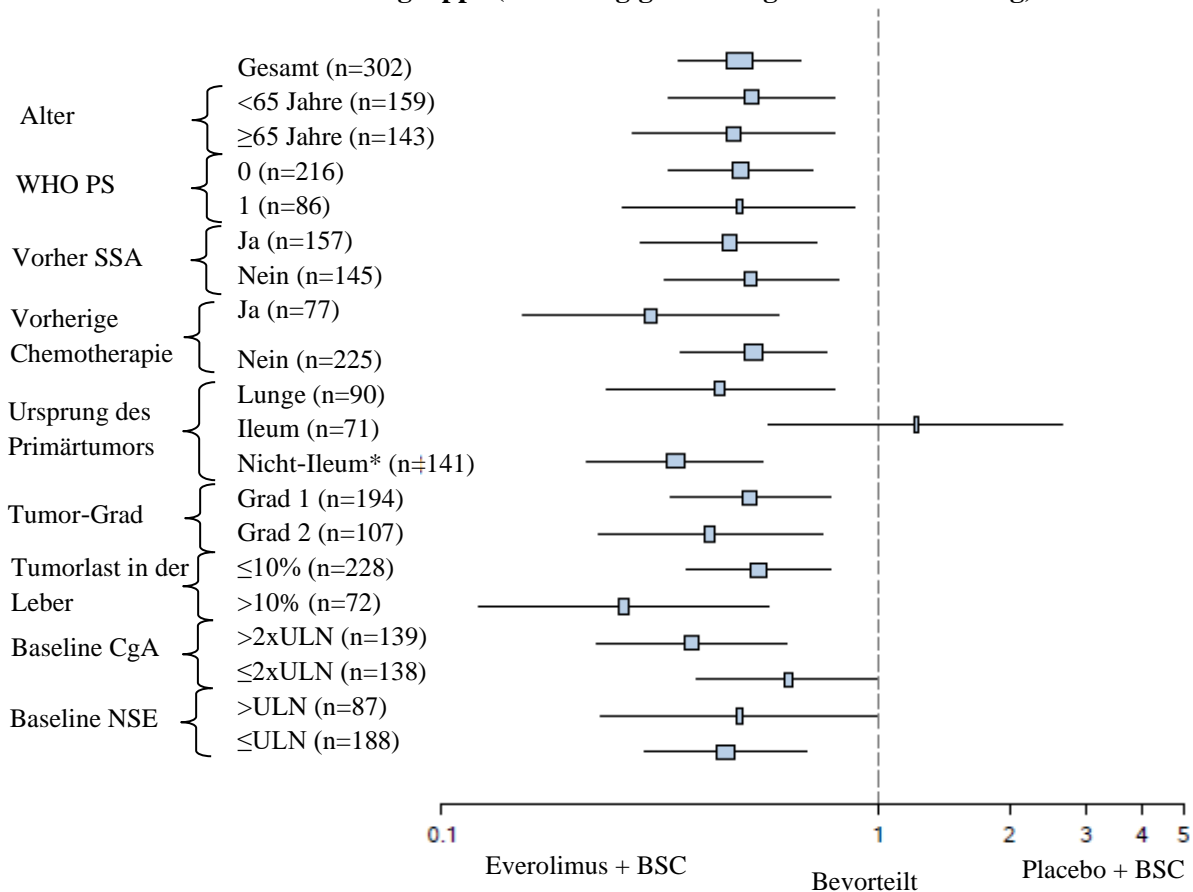
Population	Afinitor n = 205	Placebo n = 97	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95%-KI)</b>				
Unabhängige radiologische Beurteilung	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt	14,39 (11,24;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

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



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

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



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

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

CgA: Chromogranin A

NSE: Neuron-spezifische Enolase

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

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die Afinitor 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- $\alpha$  erlaubt. Die Patienten wurden nach Risikoscore des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (günstiges vs. intermediäres vs. hohes Risiko) und der vorausgegangenen Tumorthherapie (1 vs. 2 vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapien) stratifiziert.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, dokumentiert gemäß RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) und bewertet durch verblindete, unabhängige, zentrale Gutachter. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Sicherheit, objektive 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 Afinitor- (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.

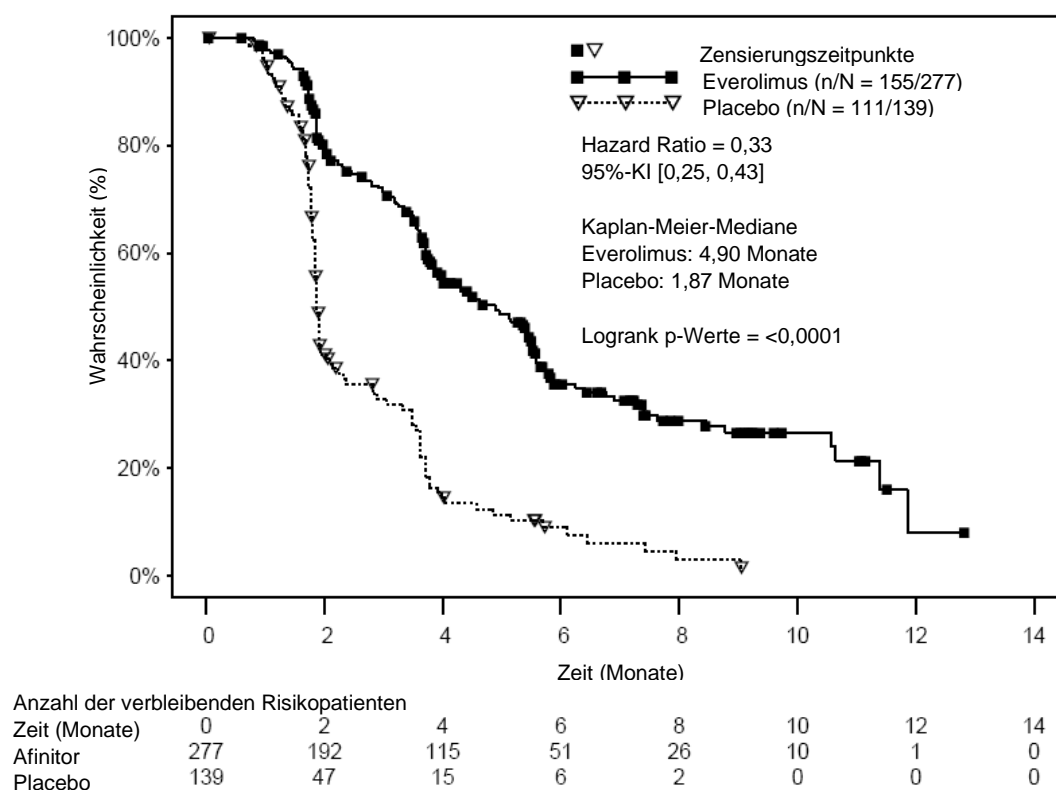
Afinitor war Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben überlegen: Das Progressions- oder Mortalitätsrisiko war statistisch signifikant um 67% vermindert (siehe Tabelle 7 und Abbildung 6).

**Tabelle 7 RECORD-1 – Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben**

Population	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95%-KI)</b>					
<b>Primäranalyse</b>					
Alle (verblindete, unabhängige, zentrale Bewertung)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Unterstützende Analysen/Sensitivitätsanalysen</b>					
Alle (lokale Bewertung durch Prüfarzt)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>Risikoscore nach MSKCC (verblindete, unabhängige, zentrale Bewertung)</i>					
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
<sup>a</sup> Stratifizierter Log-Rank-Test					



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



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

Ein bestätigtes objektives Tumoransprechen wurde bei 5 Patienten (2%) unter Afinitor und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet. Der progressionsfreie Überlebensvorteil spiegelt demnach in erster Linie die Population mit stabilisierter Erkrankung wider (entspricht 67% der Afinitor-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 Afinitor nach Krankheitsprogression wurde die Feststellung eines behandlungsabhängigen Unterschieds im Gesamtüberleben verhindert.

#### Weitere Studien

Stomatitis ist die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Afinitor 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 Afinitor (10 mg/Tag) plus Exemestan (25 mg/Tag) 4-mal täglich während der ersten 8 Behandlungswochen angewendet, um die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis zu verringern. Die Inzidenz einer Stomatitis  $\geq$  Grad 2 zu Woche 8 betrug 2,4% ( $n=2/85$  auswertbaren Patientinnen) und war niedriger als in der Vergangenheit berichtet. Die Inzidenz von Stomatitis Grad 1 lag bei 18,8% ( $n=16/85$ ). Es wurden keine Fälle einer Stomatitis des Schweregrades 3 oder 4 berichtet. Das Gesamtsicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit dem überein, was für Everolimus bei onkologischen Indikationen und bei 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.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Afinitor 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-Profiles 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<sub>0-τ</sub> im Bereich von 5 bis 10 mg/Tag dosisproportional. Der Steady-State wurde innerhalb von 2 Wochen erreicht. Die C<sub>max</sub> ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional. t<sub>max</sub> wird 1 bis 2 Stunden nach Gabe erreicht. Im Steady-State gab es eine signifikante Korrelation zwischen AUC<sub>0-τ</sub> und dem Talspiegel vor der Gabe.

## Besondere Patientengruppen

### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Everolimus wurden in zwei Studien mit Einmalgabe von Afinitor-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<sub>0-inf</sub>) 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, Cocksackie-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  $\geq 0,1$  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.

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  
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.

### Afinitor 2,5 mg Tabletten

Packungen zu 30 oder 90 Tabletten.

### Afinitor 5 mg Tabletten

Packungen zu 10, 30 oder 90 Tabletten.

### Afinitor 10 mg Tabletten

Packungen zu 10, 30 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

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

### Afinitor 2,5 mg Tabletten

EU/1/09/538/009  
EU/1/09/538/010

### Afinitor 5 mg Tabletten

EU/1/09/538/001  
EU/1/09/538/003  
EU/1/09/538/007

### Afinitor 10 mg Tabletten

EU/1/09/538/004  
EU/1/09/538/006  
EU/1/09/538/008

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. August 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. April 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.



## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Afinitor 2,5 mg Tabletten  
Everolimus

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten  
90 Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/538/009 30 Tabletten  
EU/1/09/538/010 90 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Afinitor 2,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
----------------------------------------------------------------

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
-----------------------------------------

Afinitor 2,5 mg Tabletten  
Everolimus

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--------------------------------------------------

Novartis Europharm Limited

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Afinitor 5 mg Tabletten  
Everolimus

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Tabletten  
30 Tabletten  
90 Tabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/538/007	10 Tabletten
EU/1/09/538/001	30 Tabletten
EU/1/09/538/003	90 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Afinitor 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Afinitor 5 mg Tabletten  
Everolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Afinitor 10 mg Tabletten  
Everolimus

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Tabletten  
30 Tabletten  
90 Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/538/008	10 Tabletten
EU/1/09/538/004	30 Tabletten
EU/1/09/538/006	90 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Afinitor 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
----------------------------------------------------------------

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
-----------------------------------------

Afinitor 10 mg Tabletten  
Everolimus

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--------------------------------------------------

Novartis Europharm Limited

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Afinitor 2,5 mg Tabletten**

**Afinitor 5 mg Tabletten**

**Afinitor 10 mg Tabletten**

Everolimus

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Afinitor und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Afinitor beachten?
3. Wie ist Afinitor einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Afinitor aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Afinitor und wofür wird es angewendet?**

Afinitor ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Everolimus enthält. Everolimus vermindert die Blutversorgung des Tumors und verlangsamt das Wachstum und die Ausbreitung von Krebszellen.

Afinitor wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Erkrankung durch andere Behandlungen (sogenannte „nicht-steroidale Aromatasehemmer“) nicht mehr kontrolliert werden kann. Es wird zusammen mit dem Arzneimittel Exemestan, einem sogenannten „steroidalen Aromatasehemmer“, gegeben, der als Hormontherapie gegen Krebs angewendet wird.
- fortgeschrittenen Tumoren, sogenannten neuroendokrinen Tumoren, die ihren Ursprung im Magen, im Darm, in der Lunge oder in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) haben. Es wird angewendet, wenn die Tumore nicht operiert werden können und nicht übermäßig bestimmte Hormone oder andere, ähnliche natürliche Substanzen herstellen.
- fortgeschrittenen Nierentumoren (fortgeschrittene Nierenzellkarzinome), wenn Ihre Erkrankung mit anderen Behandlungsmöglichkeiten (sogenannten „VEGF-zielgerichtete Therapie“) nicht zum Stillstand gekommen ist.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Afinitor beachten?**

Afinitor wird Ihnen nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Krebsbehandlung verschrieben. Bitte befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen des Arztes. Möglicherweise unterscheiden sie sich von den allgemeinen Informationen, die in dieser Gebrauchsinformation enthalten sind. Wenn Sie noch Fragen zu Afinitor haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist, fragen Sie Ihren Arzt.

**Afinitor darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Everolimus, ähnliche Arzneimittel, wie z. B. Sirolimus oder Temsirolimus, oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen****Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Afinitor einnehmen:**

- wenn Sie Leberprobleme haben oder schon einmal an einer Krankheit gelitten haben, die möglicherweise Ihre Leber geschädigt hat. In diesem Fall muss Ihnen Ihr Arzt Afinitor möglicherweise in einer anderen Dosierung verschreiben.
- wenn Sie Diabetes (einen hohen Blutzuckerspiegel) haben. Afinitor kann den Blutzuckerspiegel anheben und eine Zuckerkrankheit verschlechtern. Dies kann die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung und/oder einer oralen Therapie gegen die Zuckerkrankheit zur Folge haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sehr großen Durst haben oder häufiger Wasser lassen müssen.
- wenn Sie während der Einnahme von Afinitor geimpft werden müssen.
- wenn Sie einen hohen Cholesterinwert haben. Afinitor kann den Cholesterinwert und/oder den Wert anderer Blutfette erhöhen.
- wenn Sie kürzlich eine größere Operation hatten oder eine noch nicht verheilte Wunde nach einer Operation haben. Afinitor kann das Risiko für Probleme bei der Wundheilung verstärken.
- wenn Sie eine Infektion haben. Es kann erforderlich sein, Ihre Infektion vor der Gabe von Afinitor zu behandeln.
- wenn Sie bereits eine Hepatitis B hatten, weil diese während der Behandlung mit Afinitor wieder auftreten kann (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie eine Strahlentherapie erhalten haben oder bekommen sollen.

Afinitor kann auch:

- Ihr Immunsystem schwächen. Daher kann bei Ihnen das Risiko bestehen, an einer Infektion zu erkranken, wenn Sie Afinitor einnehmen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Fieber haben oder andere Anzeichen einer Infektion bemerken. Einige Infektionen können schwerwiegend sein und fatale Folgen haben.
- Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen. Deshalb wird Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion überwachen, während Sie Afinitor einnehmen.
- Kurzatmigkeit, Husten und Fieber verursachen.
- Geschwüre und Wunden im Mund verursachen. Ihr Arzt kann Ihre Behandlung mit Afinitor deshalb unterbrechen oder beenden müssen. Sie könnten eine Behandlung mit einer Mundspülung, einem Gel oder anderen Mitteln benötigen. Einige Mundspülungen und Gels können aber die Geschwüre verschlimmern. Probieren Sie daher nicht irgendetwas aus, ohne dies zunächst mit Ihrem Arzt zu besprechen. Ihr Arzt kann die Behandlung mit Afinitor mit derselben Dosis oder einer niedrigeren Dosis wiederbeginnen.
- Komplikationen bei einer Strahlentherapie verursachen. Schwerwiegende Reaktionen auf eine Strahlentherapie (wie Kurzatmigkeit, Übelkeit, Durchfall, Hautausschläge und Wundsein in Mund, Zahnfleisch und Rachen), einschließlich Todesfälle, wurden bei einigen Patienten beobachtet, die Everolimus gleichzeitig mit einer Strahlentherapie einnahmen oder die Everolimus kurz nach einer Strahlentherapie eingenommen haben. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die Everolimus einnahmen und in der Vergangenheit eine Strahlentherapie erhalten hatten, über ein so genanntes „Radiation-Recall-Syndrom“ (einhergehend mit Hautrötung oder Lungenentzündung an der Stelle einer früheren Strahlentherapie) berichtet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in naher Zukunft eine Strahlentherapie planen oder bereits eine Strahlentherapie hatten.

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie diese Symptome bei sich feststellen.

Während der Behandlung wird Ihr Blut in regelmäßigen Abständen untersucht. Dabei wird überprüft, wie viele Blutzellen (weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen und Blutplättchen) sich in Ihrem Körper befinden, um festzustellen, ob Afinitor auf diese Zellen eine unerwünschte Wirkung hat. Auch Ihre Nierenfunktion (Kreatininwerte) und Leberfunktion (Transaminasewerte) sowie Ihre Blutzucker- und Cholesterinwerte werden mit Bluttests kontrolliert, da Afinitor auch diese Werte beeinflussen kann.

### **Kinder und Jugendliche**

Afinitor darf bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht angewendet werden.

### **Einnahme von Afinitor zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Afinitor kann möglicherweise die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn Sie Afinitor zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung von Afinitor oder die Dosierung der anderen Arzneimittel verändern.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen bei Afinitor erhöhen:

- Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Fluconazol und andere Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Clarithromycin, Telithromycin oder Erythromycin, Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.
- Ritonavir und andere Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS.
- Verapamil oder Diltiazem zur Behandlung von Herzerkrankungen oder Bluthochdruck.
- Dronedaron, ein Arzneimittel, das zur Regulierung Ihres Herzschlags verwendet wird.
- Ciclosporin, ein Arzneimittel, das zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen Ihres Körpers nach Organtransplantationen angewendet wird.
- Imatinib. Wird angewendet um das Wachstum krankhafter Zellen zu hemmen.
- Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmer (wie z. B. Ramipril), die zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herz-Kreislauf-Problemen verwendet werden.
- Nefazodon, wird zur Behandlung einer Depression angewendet.
- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Afinitor herabsetzen:

- Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose (TB).
- Efavirenz oder Nevirapin zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Johanniskraut (die lateinische Bezeichnung lautet *Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und ähnlichen Leiden.
- Dexamethason, ein Kortikosteroid zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen einschließlich Entzündungen und Immunerkrankungen.
- Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital und andere Antiepileptika gegen Krämpfe oder Anfälle.

Diese Arzneimittel sollten Sie während Ihrer Behandlung mit Afinitor vermeiden. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, könnte Ihr Arzt Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Dosierung von Afinitor ändern.

### **Einnahme von Afinitor zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie Grapefruits und Grapefruitsaft während der Behandlung mit Afinitor. Diese können die Menge an Afinitor in Ihrem Blut bis zu einem möglicherweise gefährlichen Wert erhöhen.



## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

### Schwangerschaft

Afinitor kann Ihr ungeborenes Kind schädigen und wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie während Ihrer Schwangerschaft mit diesem Arzneimittel behandelt werden sollten.

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine hoch wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie trotz dieser Maßnahmen vermuten, schwanger geworden zu sein, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, **bevor** Sie Afinitor weiter einnehmen.

### Stillzeit

Afinitor kann Ihr Kind schädigen, wenn Sie stillen. Sie sollten während der Behandlung und 2 Wochen nach der letzten Einnahme von Afinitor nicht stillen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

### Weibliche Fruchtbarkeit

Das Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhö) wurde bei einigen weiblichen Patienten, die Afinitor erhielten, beobachtet.

Afinitor kann die weibliche Fruchtbarkeit beeinflussen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Kinder haben möchten.

### Männliche Fruchtbarkeit

Afinitor kann die männliche Fruchtbarkeit beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Vater werden möchten.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich ungewöhnlich müde fühlen (Müdigkeit ist eine sehr häufige Nebenwirkung), müssen Sie beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein.

### **Afinitor enthält Lactose**

Afinitor enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Afinitor einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, einmal täglich eingenommen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Afinitor-Tabletten Sie einnehmen müssen.

Wenn Sie Leberprobleme haben, beginnt Ihr Arzt die Behandlung vielleicht mit einer niedrigeren Dosis Afinitor (2,5, 5 oder 7,5 mg pro Tag).

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von Afinitor bestimmte Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4), senkt Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung oder stoppt Ihre Behandlung, entweder für eine kurze Zeit oder auf Dauer.

Nehmen Sie Afinitor einmal täglich und jedes Mal etwa zur gleichen Tageszeit ein und immer entweder während oder außerhalb der Mahlzeiten.

Schlucken Sie die Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

**Wenn Sie eine größere Menge von Afinitor eingenommen haben, als Sie sollten**

- Wenn Sie zu viel Afinitor eingenommen haben oder jemand anderer versehentlich Ihre Tabletten geschluckt hat, suchen Sie bitte sofort einen Arzt oder ein Krankenhaus auf. Möglicherweise ist eine Behandlung dringend erforderlich.
- Zeigen Sie dem Arzt die Faltschachtel und diese Packungsbeilage, damit er weiß, welches Arzneimittel eingenommen wurde.

**Wenn Sie die Einnahme von Afinitor vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, setzen Sie die Einnahme beim nächsten Mal wie üblich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme der Tabletten vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Afinitor abbrechen**

Hören Sie mit der Einnahme von Tabletten nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Afinitor und suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, wenn Sie eine der folgenden Anzeichen für eine allergische Reaktion zeigen:

- Schwierigkeiten beim Atmen und Schlucken
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals
- Starkes Jucken der Haut mit rotem Hautausschlag oder Blasen

**Schwerwiegende Nebenwirkungen von Afinitor schließen ein:**

**Sehr häufig** (*kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten*)

- Erhöhte Temperatur, Frösteln (Anzeichen einer Infektion)
- Fieber, Husten, Atemschwierigkeiten, Keuchen (Anzeichen einer Lungenentzündung, auch bekannt als Pneumonitis)

**Häufig** (*kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten*)

- Starker Durst, große Urinmenge, verstärkter Appetit mit Gewichtsverlust, Müdigkeit (Anzeichen von Diabetes)
- Blutung (Hämorrhagie) z. B. in der Darmwand
- Stark verringerte Harnmenge (Anzeichen eines Nierenversagens)

**Gelegentlich** (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen und Entzündung, sowie Müdigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut), Schmerzen im rechten Oberbauch, heller Stuhl, dunkler Urin (dies können Anzeichen einer Hepatitis B-Reaktivierung sein)
- Atemlosigkeit, Schwierigkeiten bei Atmen im Liegen, Anschwellen der Füße oder Beine (Anzeichen einer Herzmuskelschwäche)
- Schwellung und/oder Schmerzen in einem der Beine, gewöhnlich in der Wade, Rötung oder warme Haut an der betroffenen Stelle (Anzeichen einer Blockade eines Blutgefäßes (Vene) im Bein, verursacht durch Blutgerinnung)
- Plötzlicher Anfall von Atemnot, Schmerzen in der Brust oder Bluthusten (mögliche Anzeichen einer Lungenembolie, einer Erkrankung, die auftritt, wenn eine oder mehrere Arterien in Ihrer Lunge verstopfen)
- Stark verringerte Urinmenge, Schwellung in den Beinen, Gefühl der Verwirrtheit, Rückenschmerzen (Anzeichen eines plötzlichen Nierenversagens)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel (Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, auch bekannt als Überempfindlichkeit)

**Selten** (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Kurzatmigkeit oder schnelle Atmung (Anzeichen eines akuten Atemnot-Syndroms)

**Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, weil diese lebensbedrohlich sein könnten.**

**Weitere mögliche Nebenwirkungen von Afinitor schließen ein:**

**Sehr häufig** (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- Appetitverlust
- Gestörter Geschmackssinn (Dysgeusie)
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Husten
- Geschwüre im Mund
- Magenprobleme einschließlich Übelkeit (Nausea) oder Durchfall
- Hautausschlag
- Juckreiz (Pruritis)
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Müdigkeit, Atemlosigkeit, Schwindel, blasser Haut, Anzeichen für einen niedrigen Wert an roten Blutkörperchen (Anämie)
- Schwellung der Arme, Hände, Füße, Fußknöchel, oder anderer Teile des Körpers (Anzeichen von Ödemen)
- Gewichtsverlust
- Hohe Werte von Lipiden (Fetten) im Blut (Hypercholesterinämie)

**Häufig** (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Spontane Blutungen oder blaue Flecken (Anzeichen für einen niedrigen Wert an Blutplättchen, auch bekannt als Thrombozytopenie)
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Durst, verringerte Harnmenge, dunkler Urin, trockene, gerötete Haut, Reizbarkeit (Anzeichen einer Dehydration)
- Schlafstörungen (Insomnia)
- Kopfschmerzen, Schwindel (Anzeichen eines hohen Blutdrucks, auch bekannt als Hypertonie)
- Schwellung eines Teils oder Ihres ganzen Arms (einschließlich der Finger) oder Beins (einschließlich der Zehen), Schweregefühl, eingeschränkte Bewegung, Unwohlsein (mögliche Anzeichen eines Lymphödems)
- Fieber, Halsentzündung, Geschwüre im Mund bedingt durch Infektionen (Anzeichen für niedrige Werte an weißen Blutkörperchen, Leukopenie, Lymphopenie und/oder Neutropenie)
- Fieber
- Entzündung der Mund-, Magen- oder Darmschleimhaut
- Trockener Mund
- Sodbrennen (Dyspepsie)
- Erbrechen
- Schwierigkeiten beim Schlucken (Dysphagie)
- Bauchschmerzen
- Akne
- Ausschlag und Schmerzen an Ihren Handflächen oder Fußsohlen (Hand-Fuss-Syndrom)
- Hautrötung (Erythem)
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen im Mund
- Menstruationsstörungen wie unregelmäßige Periode
- Hohe Werte von Lipiden (Fetten) im Blut (Hyperlipidämie, erhöhte Triglyzeride)
- Niedriger Wert von Kalium im Blut (Hypokaliämie)
- Niedriger Wert von Phosphat im Blut (Hypophosphatämie)
- Niedriger Werte von Kalzium im Blut (Hypokalzämie)
- Trockene Haut, schuppige Haut, Hautwunden
- Erkrankungen der Nägel, Abbrechen Ihrer Nägel
- Leichter Haarausfall
- Abnorme Ergebnisse von Leberfunktionstests (erhöhte Alanin- und Aspartat-Aminotransferase)
- Abnorme Ergebnisse von Nierenfunktionstests (erhöhtes Kreatinin)
- Schwellung des Augenlids
- Eiweiß im Urin

**Gelegentlich** (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Schwäche, spontane Blutungen und blaue Flecken und häufige Infektionen mit Anzeichen wie Fieber, Schüttelfrost, Halsentzündung oder Mundgeschwüre (Anzeichen für niedrige Werte an Blutzellen, auch bekannt als Panzytopenie)
- Verlust des Geschmackssinns (Ageusie)
- Bluthusten (Hämoptyse)
- Menstruationsstörungen wie Ausbleiben der Periode (Amenorrhö)
- Häufigeres Wasserlassen während des Tages
- Brustschmerzen
- Wundheilungsstörungen
- Hitzewallungen
- Ausfluss aus dem Auge mit Jucken und Rötung, Bindehautentzündung oder rote Augen (Konjunktivitis)

**Selten** (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Müdigkeit, Atemlosigkeit, Schwindel, blasse Haut (Anzeichen für niedrige Werte an roten Blutkörperchen, möglicherweise aufgrund einer Form von Anämie, die Erythrozytenaplasie genannt wird)
- Schwellung des Gesichts, rund um die Augen, den Mund und im Mund und/oder Rachen, als auch der Zunge und Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken (auch bekannt als Angioödem) können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Reaktionen an der Stelle früherer Strahlentherapie, z. B. Hautrötung oder Lungenentzündung (sogenanntes „Radiation-Recall-Syndrom“)
- Verschlimmerung von Nebenwirkungen einer Strahlentherapie

**Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt und/oder Apotheker. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mittelschwer und werden im Allgemeinen verschwinden, wenn Ihre Behandlung für einige Tage unterbrochen wird.**

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Afinitor aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Folienstreifen der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
- Öffnen Sie die Blisterpackung erst unmittelbar bevor Sie die Tabletten einnehmen.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn irgendein Teil der Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Afinitor enthält**

- Der Wirkstoff ist: Everolimus.
  - Jede Tablette von Afinitor 2,5 mg enthält 2,5 mg Everolimus.
  - Jede Tablette von Afinitor 5 mg enthält 5 mg Everolimus.
  - Jede Tablette von Afinitor 10 mg enthält 10 mg Everolimus.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Butylhydroxytoluol, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Crospovidon Typ A und Lactose.

**Wie Afinitor aussieht und Inhalt der Packung**

Afinitor 2,5 mg Tabletten sind weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit der Prägung „LCL“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

Afinitor 5 mg Tabletten sind weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit der Prägung „5“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

Afinitor 10 mg Tabletten sind weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit der Prägung „UHE“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

Afinitor 2,5 mg ist in Blisterpackungen zu 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Afinitor 5 mg und Afinitor 10 mg sind in Blisterpackungen zu 10, 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen und Stärken in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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