

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Afinitor 2,5 mg
 Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

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

Afinitor 5 mg
 Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 149 mg Lactose.

Afinitor 10 mg
 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
 Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „LCL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

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

Afinitor 10 mg
 Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten 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.

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 auf Seite 2 fasst Empfehlungen zu Dosisanpassungen bei bestimmten Nebenwirkungen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen
Ältere Menschen (≥ 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 Afinitor. Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden bei 12 % der Patienten unter Afinitor beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Einige Krankheitsfälle waren schwerwiegend und verliefen vereinzelt tödlich. Die Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unspezifische respiratorische Anzeichen und Symptome wie Hypoxie, Pleuraerguss, Husten oder Dyspnoe zeigen, und bei welchen infektiöse, neoplastische oder andere nicht medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. 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.

Infektionen
 Afinitor 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 oder Candidiasis 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 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.

Tabelle 1 Empfehlungen zu Dosisanpassungen von Afinitor

Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Dosisanpassungen von Afinitor
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich.
	Grad 3	Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen. Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1.
	Grad 4	Eine erneute Gabe von 5 mg Afinitor täglich ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen. Absetzen von Afinitor.
Stomatitis	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Erneute Gabe von Afinitor in gleicher Dosierung.
	Grad 3	Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich.
	Grad 4	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1. Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich. Absetzen von Afinitor.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechsellereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe von Afinitor in gleicher Dosierung.
	Grad 4	Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung mit Afinitor bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich.
Stoffwechselereignisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erneute Gabe von Afinitor in gleicher Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich.
	Grad 4	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Thrombozytopenie	Grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erneute Gabe von Afinitor in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich.
	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Neutropenie	Grad 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erneute Gabe von Afinitor in gleicher Dosierung.
	Grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) und kein Fieber.
Febrile Neutropenie	Grad 4	Erneute Behandlung mit 5 mg Afinitor täglich. Absetzen von Afinitor.

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

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

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).

Orale Ulzerationen

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

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

In klinischen Studien wurde über einen Anstieg des Serum-Kreatinins (meist geringfügig) und Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blutharnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

Serumglukose und Lipide

In klinischen Studien wurde über Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypertriglyzeridämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Nüchternglukose vor Behandlungsbeginn mit Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen. Wenn möglich, sollte vor Behandlungsbeginn mit Afinitor eine optimale glykämische Kontrolle erreicht werden.

Hämatologische Parameter

In klinischen Studien kam es 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.

Karzinoid

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie bei Patienten mit Karzinoiden wurde Afinitor plus Depot-Octreotid mit Placebo plus Depot-Octreotid verglichen. Die Studie erreichte nicht ihren primären Wirksamkeitsendpunkt (progressions-

freies Überleben [PFS]), und die Interimanalyse zum Gesamtüberleben (overall survival OS) favorisierte numerisch den Arm mit Placebo plus Depot-Octreotid. Daher wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Afinitor bei Patienten mit Karzinoiden nicht nachgewiesen.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des Multidrug-Resistance-Proteins p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines **moderaten** CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors nicht vermieden werden kann, kann eine Dosisanpassung von Afinitor auf der Grundlage der vorausgerechneten AUC erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

rungen (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, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Komplikationen bei der Wundheilung

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

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.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus verändert werden können

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Everolimus und Exemestan führte zu einer Erhöhung von C_{min} und C_{2h} von Exemestan um 45 % bzw. 64 %. Die entsprechenden Östradiolspiegel waren jedoch im Steady-State (4 Wochen) in den beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich. Eine Zunahme der Nebenwirkungen von Exemestan wurde bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom

Tabelle 2 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} 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 _{max} ↑ 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		

Juli 2013 MS 08/13 V 016

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
Moderate CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren		
Erythromycin	AUC ↑ 4,4-fach (Bereich 2,0 – 12,6) C _{max} ↑ 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 täglich oder auf 5 mg jeden zweiten Tag erwogen werden. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wegen der interindividuellen Schwankungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patienten optimal. Daher wird eine enge Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen.
Verapamil	AUC ↑ 3,5-fach (Bereich 2,2 – 6,3) C _{max} ↑ 2,3-fach (Bereich 1,3 – 3,8)	
Orales Ciclosporin	AUC ↑ 2,7-fach (Bereich 1,5 – 4,7) C _{max} ↑ 1,8-fach (Bereich 1,3 – 2,6)	
Fluconazol	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Diltiazem	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Amprenavir, Fosamprenavir	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	Die Kombination sollte vermieden werden.
Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (Die Wirkung variiert stark).	
Starke CYP3A4-Induktoren		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (Bereich 0 – 80 %) C _{max} ↓ 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, 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 starken Induktor abgesetzt wird, sollte zur Afinitor-Dosierung, die vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung gegeben wurde, zurückgekehrt werden.
Corticosteroide (z. B. Dexamethason, Prednison, Prednisolon)	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	

unter der Kombinationstherapie nicht beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der Exemestanspiegel einen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit hat.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach der Behandlung mit Everolimus eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode

(z. B. nicht östrogenhaltige hormonelle Methoden der Geburtenkontrolle, Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis, Hysterektomie, Tubenligatur, vollständige Abstinenz, Barriere-Methoden [zum Einnehmen, zur Injektion oder Implantation], intrauterine Methoden [IUD] und/oder Sterilisation von Mann oder Frau) anwenden. Männlichen Patienten sollte nicht untersagt werden, Kinder zu zeugen.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Everolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Embryo- und Fetotoxizität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Im Tierexperiment gingen Evero-

limus und/oder seine Metaboliten jedoch leicht in die Milch lactierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollten Frauen, die Everolimus einnehmen, nicht stillen.

Fertilität

Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, allerdings wurde bei weiblichen Patienten 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die

Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn während der Behandlung mit Afinitor Ermüdung auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Drei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien haben zu dem Sicherheitsprofil beigetragen. Die entsprechende Exposition in den Phase-III-Studien war:

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): Everolimus in Kombination mit Exemestan zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die vorher entweder mit Letrozol oder Anastrozol behandelt wurden. Insgesamt wurden 191 (40 %) Patientinnen über ≥32 Wochen mit Everolimus behandelt. Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten, betrug 21 % in der Everolimus-plus-Exemestan-Gruppe und 3 % in der Placebo-plus-Exemestan-Gruppe.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): Everolimus und beste unterstützende Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs. Insgesamt wurden 63 Patienten (31 %) mindestens 52 Wochen mit einer Tagesdosis von 10 mg Everolimus behandelt. Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten, betrug 14 % für die Everolimus- bzw. 2 % für die Placebo-Gruppe.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): Everolimus und beste unterstützende Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Insgesamt wurden 165 Patienten mindestens 4 Monate lang mit einer Tagesdosis von 10 mg Everolimus behandelt. Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten, betrug 7 % für die Everolimus- bzw. 0 % für die Placebo-Gruppe. Die meisten Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2.

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3–4 (Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Phase-III-Studie) waren Anämie, Fatigue, Diarrhö, Infektionen, Stomatitis, Hyperglykämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Neutropenie, Hypophosphatämie, Hypercholesterolemie, Diabetes mellitus und Pneumonie. Die Schweregrade entsprechen der CTCAE-Version 3.0.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 10 mg Everolimus/Tag in mindestens einer der pivotalen Studien behandelt wurden. Alle aufgenommenen Begriffe basieren auf der größten Häufigkeit, die in einer der pivotalen Studien berichtet wurde. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Bei der Bewertung werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥1/10); häufig

(≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

In klinischen Studien war Everolimus mit dem Auftreten von schweren Fällen einer Hepatitis-B-Reaktivierung, auch mit tödlichem Ausgang, verbunden. Das Wiederauftreten einer Infektion ist 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 Prüfungen und in Spontanberichten nach Markteinführung wurde Everolimus mit Fällen von Amenorrhö (sekundäre Amenorrhö und andere Menstruationsunregelmäßigkeiten) in Verbindung gebracht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektionen ^{a,*}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig	Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie
Gelegentlich	Isolierte aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Hypersensibilität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperglykämie, Hypercholesterolemie, Hypertriglyceridämie, Appetitlosigkeit
Häufig	Diabetes mellitus, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hyperlipidämie, Hypokalzämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Ageusie
Augenerkrankungen	
Häufig	Konjunktivitis, Ödeme der Augenlider
Herzkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Blutungen ^b
Gelegentlich	Hitzewallung, Thrombose der tiefen Venen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Pneumonitis ^c , Dyspnoe, Epistaxis, Husten
Häufig	Lungenembolie, Bluthusten
Gelegentlich	Akutes Atemnotsyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Stomatitis ^d , Diarrhö, Mukositis, Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Schmerzen im Mund, Dysphagie, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag, Hauttrockenheit, Pruritus, Nagelveränderungen
Häufig	Hand-Fuß-Syndrom, Erythem, Exfoliation, akneförmige Dermatitis, Brüchigwerden der Nägel, Hautläsionen, leichte Alopezie
Gelegentlich	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Erhöhter Kreatininwert, Nierenversagen (einschließlich akutes Nierenversagen)*, Proteinurie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem, Pyrexie
Häufig	Brustschmerzen
Gelegentlich	Verzögerte Wundheilung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust
* Siehe auch Unterabschnitt „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“	
^a Schließt alle unter die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ fallenden Reaktionen ein (wie Pneumonien, Sepsis und Einzelfälle von opportunistischen Infektionen [z. B. Aspergillose, Candidiasis und Hepatitis B (siehe auch Abschnitt 4.4)])	
^b Schließt unterschiedliche Blutungsereignisse ein, die nicht einzeln aufgeführt sind	
^c Beinhaltet Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration, pulmonal-alveoläre Blutung, Lungentoxizität und Alveolitis	
^d Beinhaltet Stomatitis und aphthöse Stomatitis sowie Mund- und Zungenulzera	

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, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE10

Wirkmechanismus

Everolimus ist ein selektiver mTOR-(mammalian Target of Rapamycin)Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und 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 blutgefäßassozierten 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 CRAD-001Y2301), 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 ≥ 24 Wo-

chen) oder (2) adjuvante Hormontherapie vor Auftreten eines Rezidivs über mindestens 24 Monate.

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

Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrare, die Rate des klinischen Nutzens, Sicherheit, Veränderung der Lebensqualität (QoL) und die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung im ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

Insgesamt wurden 724 Patientinnen im Verhältnis 2 : 1 auf Everolimus (10 mg täglich) + Exemestan (25 mg täglich) (n = 485) oder auf Placebo + Exemestan (25 mg täglich) (n = 239) randomisiert. Die mediane Behandlungsdauer betrug 29,5 Wochen (1,0–123,3 Wochen) bei Patientinnen, die Everolimus und Exemestan erhielten, und 14,1 Wochen (1,0–101,0 Wochen) in der Placebo-plus-Exemestan-Gruppe.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden anhand der abschließenden PFS-Auswertung ermittelt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 7). Patientinnen im Placebo-plus-Exemestan-Arm wurden zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht auf Everolimus umgestellt.

Die OS-Daten sind zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht endgültig und es konnte kein statistisch signifikanter behandlungsbezogener Unterschied im OS beobachtet werden [HR=0,77 (95%-KI: 0,57, 1,04)].

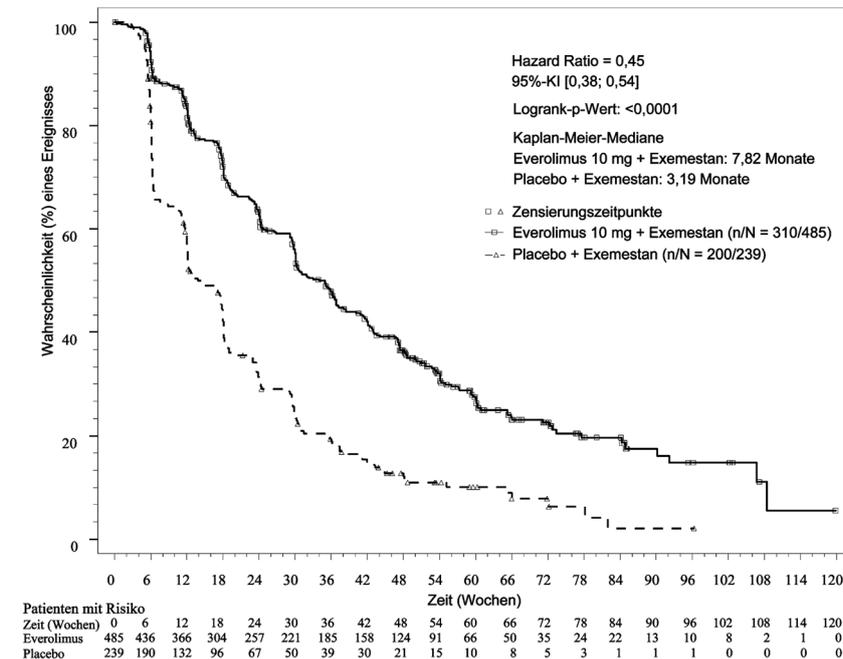
Der geschätzte Behandlungseffekt auf das PFS wurde durch geplante Subgruppen-Analysen des Prüfarzt-beurteilten PFS unterstützt. Bei allen analysierten Subgruppen

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse aus BOLERO-2

Analyse	Afinitor ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	Hazard Ratio	p-Wert
Progressionsfreies Überleben im Median (Monate) (95%-KI)				
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt	7,8 (6,9 bis 8,5)	3,2 (2,8 bis 4,1)	0,45 (0,38 bis 0,54)	<0,0001
Unabhängige radiologische Beurteilung	11,0 (9,7 bis 15,0)	4,1 (2,9 bis 5,6)	0,38 (0,31 bis 0,48)	<0,0001
Bestes Gesamtansprechen (%) (95%-KI)				
Objektive Ansprechrare ^b	12,6% (9,8 bis 15,9)	1,7% (0,5 bis 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Rate des klinischen Ansprechens ^c	51,3% (46,8 bis 55,9)	26,4% (20,9 bis 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

- a Plus Exemestan
- b Objektive Ansprechrare = Anteil der Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen
- c Rate des klinischen Ansprechens = Anteil an Patientinnen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung über ≥ 24 Wochen
- d Nicht zutreffend
- e Der p-Wert wurde über einen exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Anwendung einer stratifizierten Version des Cochran-Armitage-Permutations-Tests ermittelt.

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



(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 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.

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 2 auf Seite 8).

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 konn-

te der Prüfarzt die Verblindung aufheben. Patienten, die der Placebo-Gruppe angehört hatten, konnten anschließend offen Afinitor erhalten.

Sekundäre Endpunkte umfassten Sicherheit, objektive Ansprechraten, 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 37,3 Wochen (Bereich 1,1 bis 129,9 Wochen) für Patienten unter Everolimus und 16,1 Wochen (Bereich 0,4 bis 146,0 Wochen) für Patienten unter Placebo.

Nach Krankheitsprogression wechselten 172 von 203 (84,7 %) der Patienten, die ursprünglich auf Placebo randomisiert worden waren, zur offenen Behandlung mit Afinitor. Bei den Ergebnissen zum Gesamt-

überleben (OS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (HR=0,89 [95%-KI: 0,64; 1,23]).

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
RECORD-1 (Studie CRAD001C2240): In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach Behandlung mit einem VEGFR-TKI (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor) (Sunitinib, Sorafenib oder beide, Sunitinib und Sorafenib) mit Everolimus 10 mg/Tag oder Placebo behandelt, beides in Verbindung mit bester supportiver Therapie. Als Vorbehandlung waren auch Bevacizumab und Interferon- α erlaubt. Die Patienten wurden nach Risikoscore des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (günstiges vs. intermediäres vs. hohes Risiko) und der vorausgegangenen Tumorthherapie (1 vs. 2 vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapien) stratifiziert.

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

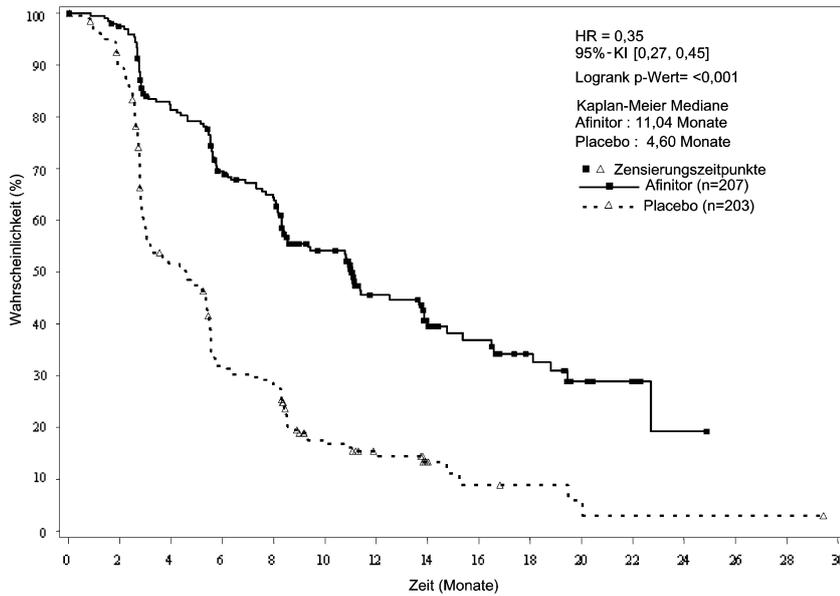
Insgesamt wurden 416 Patienten im Verhältnis 2 : 1 in den Afinitor- (n=277) bzw. den Placebo-Arm (n=139) randomisiert. Die demographischen Daten waren gut ausgewogen (gepooltes medianes Alter [61 Jahre; Bereich 27–85 Jahre], 78 % männlich, 88 % Kaukasier, Anzahl vorausgegangener VEGFR-TKI-Therapien [1–26 %], [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 Überle-

Tabelle 5 RADIANT-3 – Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben

Population	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
	410	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95%-KI)			
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Unabhängige radiologische Beurteilung	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Abbildung 2 RADIANT-3 – Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (radiologische Untersuchung durch den Prüfarzt)



Patienten mit Risiko	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
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

Tabelle 6 RECORD-1 – Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben

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

^a Stratifizierter Log-Rank-Test

ben überlegen: Das Progressions- oder Mortalitätsrisiko war statistisch signifikant um 67 % vermindert (siehe Tabelle 6 und Abbildung 3 auf Seite 9).

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

Ein bestätigtes objektives Tumorsprechen 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 stabilerer 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.

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 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 Afinitor 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 Afinitor 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

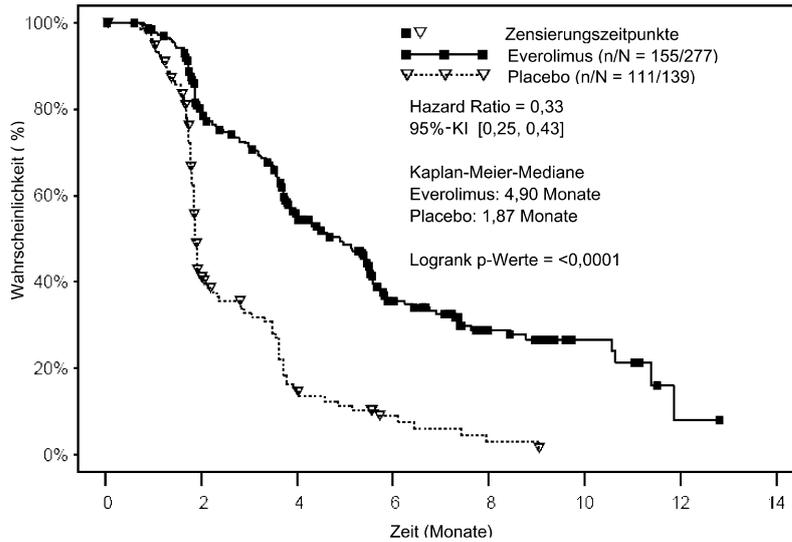
Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und p-GP. Nach oraler Gabe ist Everolimus die wichtigste zirkulierende Komponente im menschlichen Blut. Im menschlichen Blut wurden sechs Hauptmetaboliten von Everolimus nachgewiesen, nämlich drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische, ringgeöffnete 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 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

Abbildung 3 RECORD-1 – Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (unabhängige zentrale Bewertung)



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

80 % der Radioaktivität in den Fäzes gefunden, während 5 % mit dem Urin ausgeschieden wurden. Die Muttersubstanz konnte weder im Urin noch in den Fäzes nachgewiesen werden.

Steady-State-Pharmakokinetik

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Afinitor 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_{0-∞}) 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 Menschen

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

(Trübungen des vorderen Nahtsterns der Linse) nur bei Ratten. Geringfügige Nierenveränderungen fanden sich bei Ratten (vermehrte, altersabhängige Lipofuszin-Ablagerungen im Tubulusepithel, vermehrte Hydro-nephrose) und bei Mäusen (Verschlechterung von Hintergrundläsionen). Es gab keine Hinweise auf Nierentoxizität bei Affen und Zwergschweinen.

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

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

In Tierstudien zur Reproduktion war die weibliche Fertilität nicht beeinflusst. Die orale Gabe von ≥0,1 mg/kg Everolimus (ungefähr 40% der AUC_{0-24h}) bei Patienten, die 10 mg täglich erhalten) an weibliche Ratten führte jedoch zu einer Zunahme von Präimplantations-Verlusten.

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

Genotoxizitätsstudien mit relevanten genotoxischen Endpunkten zeigten keine Hinweise auf eine klastogene oder mutagene Aktivität. Bei einer Gabe von Everolimus an Mäuse und Ratten für eine Dauer von bis zu zwei Jahren zeigte sich kein onkogenes Potenzial bis zu den höchsten Dosen, die dem 39- bzw. 0,2-fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Butylhydroxytoluol (E 321)
- Magnesiumstearat
- Lactose-Monohydrat
- Hydromellose
- 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

Packungen zu 30 oder 90 Tabletten.

Afinitor 5 mg

Packungen zu 10, 30, 60 oder 90 Tabletten.

Afinitor 10 mg

Packungen zu 10, 30, 60 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Afinitor 2,5 mg Tabletten

EU/1/09/538/009 – 010

Afinitor 5 mg Tabletten

EU/1/09/538/001 – 003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg Tabletten

EU/1/09/538/004 – 006

EU/1/09/538/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

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

Info-Service:

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



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin