

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia® 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Votubia® 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Votubia® 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Votubia® 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg Everolimus.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 0,98 mg Lactose.

### Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Everolimus.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,96 mg Lactose.

### Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 3 mg Everolimus.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2,94 mg Lactose.

### Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 5 mg Everolimus.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 4,90 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

### Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiß bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 7,1 mm Durchmesser, einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D1“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

### Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiß bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 9,1 mm Durchmesser, einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D2“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

### Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiß bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 10,1 mm Durchmesser, einer abgeschragten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D3“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

### Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiß bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 12,1 mm Durchmesser, einer abgeschragten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D5“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Refraktäre Krampfanfälle in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (*tuberous sclerosis complex*, TSC)

Votubia wird als Begleittherapie bei Patienten ab 2 Jahren mit refraktären partiellen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundäre Generalisierung, in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (TSC) angewendet.

#### Subependymales Riesenzellastrozytom (*subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA) in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (TSC)

Votubia wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit subependyalem Riesenzellastrozytom (SEGA) in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (TSC) angewendet, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Votubia sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TSC und mit therapeutischem Arzneimittelmonitoring besitzt.

#### Dosierung

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

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

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

#### Initialdosis und Ziel-Talkonzentrationen bei SEGA assoziiert mit TSC

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

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

#### Initialdosis und Ziel-Talkonzentrationen bei TSC mit refraktären Krampfanfällen

Die empfohlene Initialdosis von Votubia zur Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen ist in Tabelle 1 gezeigt. Um die gewünschte Dosis zu erhalten, können verschiedene Stärken von Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kombiniert werden.

**Tabelle 1 Initialdosis von Votubia für Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen**

Alter	Initialdosis ohne gleichzeitige Gabe eines CYP3A4/P-GP-Induktors	Initialdosis bei gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4/P-GP-Induktors
< 6 Jahre	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥ 6 Jahre	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Krampfanfällen entsprechen jenen für Erwachsene, außer bei Patienten im Alter ab 2 Jahren und bis unter 6 Jahren und für solche mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2).

#### Überwachung der Dosis

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

#### Titration

Die individualisierte Dosierung sollte durch Erhöhung der Dosis in Schritten von 1 bis 4 mg titriert werden, um die Ziel-Talkonzentration für ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen. Bei der Planung der Dosistitration sind Wirksamkeit, Sicherheit, Begleittherapie und die aktuelle Talkonzentration zu berücksichtigen. Als Grundlage für die individuelle Dosistitration kann eine einfache Verhältnisgleichung verwendet werden:

$$\text{Neue Everolimus-Dosis} = \text{aktuelle Dosis} \times (\text{Zielkonzentration} / \text{aktuelle Konzentration})$$

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

#### Langzeitbeobachtung

Bei Patienten mit TSC, die ein SEGA haben, sollte etwa 3 Monate nach Beginn der Votubia-Therapie das SEGA-Volumen bestimmt und die Dosis ggf. angepasst werden. Hierbei sind Veränderungen des SEGA-Volumens, die entsprechenden Talkonzentrationen sowie die Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit TSC, die ein SEGA haben, und bei Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen sind, sobald eine stabile Dosis erreicht wurde, für die Dauer der Behandlung die Talkonzentrationen alle 3 bis 6 Monate bei Patienten mit sich ändernder Körperoberfläche oder alle 6 bis 12 Monate bei Patienten mit stabiler Körperoberfläche zu überprüfen.

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

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

#### Dosisanpassungen wegen Nebenwirkungen

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

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

**Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia**

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

	Grad 3	Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung. Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Stoffwechsellereignisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Thrombozytopenie	Grad 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
Neutropenie	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Gabe von Votubia in der gleichen Dosierung.
	Grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf $\leq$ Grad 2 ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.

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

### Therapeutisches Arzneimittelmonitoring

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

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

#### Wechseln der Darreichungsformen

Votubia ist in zwei Darreichungsformen erhältlich: Tabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Votubia Tabletten und Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind **nicht** austauschbar. Die beiden Darreichungsformen dürfen nicht kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Je nach Eignung für die zu behandelnde Indikation ist dieselbe Darreichungsform durchgehend zu verwenden.

Beim Wechsel der Darreichungsformen sollte die nächstmögliche Milligramm-Stärke der neuen Darreichungsform verwendet werden. Die Everolimus-Talkonzentration ist mindestens nach 1 Woche zu bestimmen (siehe Abschnitt „Therapeutisches Arzneimittelmonitoring“ weiter oben).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Leberfunktionsstörungen*

Patienten unter 18 Jahren:

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

Patienten ab einem Alter von 18 Jahren:

- Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A): 75% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B): 50% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Votubia wird nur empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. In diesem Fall dürfen 25% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke), nicht überschritten werden.

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

##### *Kinder und Jugendliche*

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

Die Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil von Votubia bei Kindern unter 2 Jahren mit TSC und refraktären Krampfanfällen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

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

#### Art der Anwendung

Votubia muss einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen dürfen nur als Suspension eingenommen werden und dürfen nicht im Ganzen geschluckt, gekaut oder zerkleinert werden. Die Suspension kann entweder in einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder in einem kleinen Glas hergestellt werden. Es ist darauf zu achten, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Die Suspension muss unmittelbar nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn sie nicht innerhalb von 30 Minuten bei Verwendung mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. nicht innerhalb von 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases eingenommen wird, ist die Suspension zu verwerfen und es muss eine neue Suspension zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3). Die Suspension ist nur mit Wasser herzustellen.

Weitere Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

#### Nicht infektiöse Pneumonitis

Bei der nicht infektiösen Pneumonitis handelt es sich um einen Klasseneffekt der Rapamycin-Derivate, einschließlich Everolimus. Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden sehr häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Everolimus beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Einige Krankheitsfälle waren schwerwiegend und verliefen vereinzelt tödlich. Die Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unspezifische respiratorische Anzeichen und Symptome wie Hypoxie, Pleuraerguss, Husten oder Dyspnoe zeigen, und bei welchen infektiöse, neoplastische und andere nicht medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Opportunistische Infektionen, wie eine *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (PJP, PCP), sollten als Differentialdiagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis ausgeschlossen werden (siehe im folgenden Abschnitt „Infektionen“). Die Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verschlechternden respiratorischen Symptome unverzüglich zu melden.

Bei Patienten, die radiologisch sichtbare Veränderungen entwickeln, welche auf eine nicht infektiöse Pneumonitis hindeuten, jedoch wenige oder keine Symptome zeigen, kann die Behandlung mit Votubia ohne Dosisänderung fortgesetzt werden. Wenn mäßige Symptome auftreten, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden, bis eine Besserung der Symptome eingetreten ist. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Votubia mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

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

Bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung einer nicht infektiösen Pneumonitis benötigen, kann eine Prophylaxe gegen eine *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (PJP, PCP) in Betracht gezogen werden.

## Infektionen

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften und kann bei prädisponierten Patienten bakterielle, Pilz-, virale oder Protozoen-Infektionen, einschließlich Infektionen mit opportunistischen pathogenen Keimen, begünstigen (siehe Abschnitt 4.8). Lokale und systemische Infektionen, z. B. Pneumonie, andere bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen wie Aspergillose, Candidiasis oder *Pneumocystis-jirovecii*-(*carinii*)-Pneumonie (PJP, PCP) und virale Infektionen, einschließlich der Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, sind bei Patienten unter Everolimus beschrieben worden. Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z. B. bis hin zur Sepsis [einschließlich septischer Schock], respiratorischer oder Leberinsuffizienz) und verliefen vereinzelt bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten tödlich (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

## Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

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

## Stomatitis

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



Antimykotika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine Pilzinfektion diagnostiziert worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

### Blutungen

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

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

### Fälle von Nierenversagen

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

### Labortests und Überwachung

#### *Nierenfunktion*

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

#### *Serumglucose*

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

#### *Serumlipide*

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

#### *Hämatologische Parameter*

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

### Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des *Multidrug-Resistance-Proteins* p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die

gleichzeitige Gabe eines **moderaten** CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors nicht vermieden werden kann, kann eine Dosisanpassung von Votubia erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Votubia wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten:

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

#### Impfungen

Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Votubia vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Kindern und Jugendlichen, die keine unmittelbare Behandlung benötigen, wird der Abschluss der empfohlenen Kinderschutzipfungen mit Lebendviren entsprechend der lokalen Impfrichtlinien empfohlen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

#### Komplikationen bei der Wundheilung

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

#### Lactose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>Wirkstoff nach Wechselwirkung</b>	<b>Wechselwirkung – Änderung der AUC/C<sub>max</sub> von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe</b>
<b>Starke CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3-fach (Bereich 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1-fach (Bereich 2,6-7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Votubia und starken Inhibitoren wird nicht empfohlen.
<b>Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol</b>	Nicht untersucht. Starker Anstieg der Everolimus-Blutkonzentration wird erwartet.	
<b>Telithromycin, Clarithromycin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir</b>		

<b>Moderate CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren</b>		
<b>Erythromycin</b>	AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0-fach (Bereich 0,9-3,5)	<p>Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann.</p> <p>Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, ist die tägliche Votubia-Dosis um ca. 50% zu reduzieren. Eine weitere Dosisreduktion kann zur Beherrschung von Nebenwirkungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Talkonzentration von Everolimus sollte mindestens 1 Woche nach der zusätzlichen Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors bestimmt werden. Wenn der moderate Inhibitor wieder abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Votubia wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten mindestens nach 1 Woche bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Die Kombination sollte vermieden werden.</p>
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7-fach C <sub>max</sub> ↑ 2,2-fach	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-fach (Bereich 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporin oral</b>	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-fach (Bereich 1,3-2,6)	
<b>Fluconazol</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaron</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
<b>Amprenavir, Fosamprenavir</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
<b>Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen</b>	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (Die Wirkung variiert stark).	

<b>Starke und moderate CYP3A4-Induktoren</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63% (Bereich 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (Bereich 10-70%)	Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.
<b>Dexamethason</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	<p>Patienten mit SEGA, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren erhalten, benötigen unter Umständen eine höhere Votubia-Dosis, um dieselbe Exposition zu erzielen wie Patienten, die keine starken Induktoren bekommen. Die Dosis sollte titriert werden, um Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml zu erreichen, wie im Folgenden beschrieben.</p> <p>Bei Patienten mit Krampfanfällen, die zu Beginn der Behandlung mit Everolimus gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren (z. B. enzyminduzierenden Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) erhalten, ist eine erhöhte Initialdosis erforderlich, um Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml zu erreichen (siehe Tabelle 1).</p> <p>Bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung mit Everolimus keine starken Induktoren als Begleitmedikation erhalten, könnte die gleichzeitige Gabe eine Erhöhung der Dosis von Votubia erforderlich machen. Wenn die Konzentration unter 5 ng/ml liegt, kann die tägliche Dosis in Schritten von 1 bis 4 mg erhöht werden, wobei die Talkonzentrationen und die Verträglichkeit vor der Erhöhung zu überprüfen sind.</p> <p>Bei zusätzlicher Gabe eines weiteren starken CYP3A4-Induktors ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem weiteren Induktor bestimmt werden. Um die Ziel-Talkonzentration zu erreichen, ist die Dosis gegebenenfalls in Schritten von 1 bis 4 mg anzupassen.</p> <p>Beim Absetzen eines oder mehrerer</p>
<b>Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
<b>Efavirenz, Nevirapin</b>	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	

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

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

Basierend auf *In-vitro*-Ergebnissen lassen die systemischen Konzentrationen, die nach täglicher oraler Gabe von 10 mg beobachtet wurden, die Inhibierung von p-GP, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich erscheinen. Jedoch kann die Inhibierung von CYP3A4 und p-GP im Darm nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie zu Wechselwirkungen bei Gesunden zeigte, dass die gleichzeitige Gabe einer oralen Midazolam-Dosis, einem empfindlichen CYP3A-Substrat, mit Everolimus zu einer Zunahme der  $C_{max}$  von Midazolam um 25% und der  $AUC_{(0-inf)}$  von Midazolam um 30% führte. Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf die Hemmung von intestinalelem 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).

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

#### Gleichzeitige Anwendung von 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).

## Gleichzeitige ketogene Diät

Die Wirkung einer ketogenen Diät könnte durch mTOR-Inhibition unterstützt werden. Wegen des Fehlens klinischer Daten kann die Möglichkeit von additiven Effekten auf Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden, wenn Everolimus zusammen mit einer ketogenen Diät angewendet wird.

## Impfungen

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

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

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

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

Männlichen Patienten sollte nicht untersagt werden, Kinder zu zeugen.

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Im Tierexperiment gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten jedoch leicht in die Milch laktierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollten Frauen, die Everolimus einnehmen, 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 sekundäre Amenorrhoe und damit verbunden eine Störung des Gleichgewichts von luteinisierendem Hormon (LH)/follikelstimulierendem Hormon (FSH) beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Beobachtungen zum männlichen und weiblichen Reproduktionssystem). Präklinische Befunde deuten darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Everolimus beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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



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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen auf der Basis der zusammengefassten Daten von Patienten unter Everolimus in den drei TSC-Studien (einschließlich der doppelblinden und der offenen Extension, soweit zutreffend). Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen, die in TSC-Studien berichtet wurden**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie <sup>a</sup> , Harnwegsinfektionen, Sinusitis, Pharyngitis
Häufig	Otitis media, Zellulitis, Streptokokken-Pharyngitis, virale Gastroenteritis, Gingivitis
Gelegentlich	Herpes zoster, Sepsis, virale Bronchitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Verminderter Appetit, Hypercholesterinämie
Häufig	Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Schlaflosigkeit, Aggression, Reizbarkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Dysgeusie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Lymphödem
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten
Häufig	Epistaxis, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Stomatitis <sup>b</sup> , Durchfall, Erbrechen
Häufig	Obstipation, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Blähungen, Zahnschmerzen, Gastritis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>c</sup> , Akne
Häufig	Hauttrockenheit, akneförmige Dermatitis, Pruritus, Alopezie
Gelegentlich	Angioödem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Proteinurie

<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Sehr häufig	Amenorrhoe <sup>d</sup> , unregelmäßige Menstruation <sup>d</sup>
Häufig	Menorrhagie, Ovarialzysten, Vaginalblutungen
Gelegentlich	Verzögerte Menstruation <sup>d</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Pyrexie, Müdigkeit
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Anstieg des luteinisierenden Hormons im Blut, Gewichtsverlust
Gelegentlich	Anstieg des follikelstimulierenden Hormons im Blut
<sup>a</sup>	Einschließlich <i>Pneumocystis-jirovecii-(carinii)</i> -Pneumonie (PJP, PCP)
<sup>b</sup>	Einschließlich (sehr häufig) Stomatitis, Mundulzera, aphthöse Ulzera, (häufig) Zungenulzera, Lippenulzera und (gelegentlich) Zahnfleischschmerzen, Glossitis
<sup>c</sup>	Einschließlich (sehr häufig) Hautausschlag; (häufig) erythematöser Hautausschlag, Erythem und (gelegentlich) generalisierter Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag
<sup>d</sup>	Die Häufigkeit beruht auf der Anzahl der Frauen zwischen 10 und 55 Jahren während der Behandlung in den zusammengefassten Daten

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

203 Patienten (13%)  $\geq 18$  Jahren. Bei 409 Patienten unter 18 Jahren, die Everolimus erhalten hatten, wurden zwei Todesfälle wegen Infektionen berichtet.

### Ältere

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, 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). Everolimus kann den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) reduzieren. Bei Patienten mit TSC erhöht die Behandlung mit Everolimus die VEGF-A- und verringert die VEGF-D-Spiegel. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es *in vitro* und *in vivo* die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert.

Der mTORC1-Signalweg wird hauptsächlich von den beiden Tumorsuppressorgenen Tuberin-Sklerose-Komplex 1 und 2 (TSC1, TSC2) reguliert. Bei einem Funktionsverlust von TSC1 oder TSC2 kommt es zu erhöhten Spiegeln der rheb-GTPase, die zur ras-Familie gehört und mit dem mTORC1-Komplex interagiert, wodurch dieser aktiviert wird. Die mTORC1-Aktivierung führt zu einer stromabwärts gelegenen Signalkaskade, unter anderem auch zur Aktivierung der S6-Kinasen. Bei der tuberösen Sklerose kommt es durch inaktivierende Mutationen des TSC1- oder TSC2-Gens im ganzen Körper zur Bildung von Hamartomen. Neben pathologischen Veränderungen im Gehirn (wie z. B. kortikale Tubera), die Krampfanfälle auslösen können, wird auch der mTOR-Signalweg mit der Pathogenese der Epilepsie bei TSC in Verbindung gebracht. mTOR reguliert die Proteinsynthese und mehrere nachgeschaltete zelluläre Funktionen, welche die neuronale Erregbarkeit und die Epileptogenese beeinflussen könnten. Eine Überaktivierung von mTOR führt zu neuronaler Dysplasie, aberranter Axogenese und Dendritenbildung, verstärkter Erregungsleitung an den Synapsen, verminderter Myelinisierung sowie einer Störung der kortikalen laminären Struktur, was Anomalien der neuronalen Entwicklung und Nervenfunktion verursacht. Präklinische Studien an Modellen mit mTOR-Fehlregulation im Gehirn haben gezeigt, dass die Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor wie Everolimus das Überleben verlängern, Krampfanfälle unterdrücken, die Entwicklung neu auftretender Krampfanfälle verhindern und einem vorzeitigen Tod vorbeugen könnte. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Everolimus bei diesem neuronalen Modell zur TSC hoch aktiv ist und der Nutzen anscheinend auf die Wirkungen hinsichtlich einer Hemmung von mTORC1 zurückzuführen ist. Der genaue Wirkmechanismus zur Verringerung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC ist jedoch nicht vollständig geklärt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Phase-III-Studie bei Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen*

EXIST-3 (Studie CRAD001M2304) ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, dreiarmlige Parallelgruppenstudie der Phase III, in der Votubia mit Placebo als Begleittherapie bei Patienten mit TSC und refraktären partiellen Krampfanfällen verglichen wurde. In der Studie waren partielle Krampfanfälle definiert als alle mit einem Elektroencephalogramm (EEG) bestätigten sensorischen oder motorischen Krampfanfälle, bei denen in einem früheren EEG keine Generalisierung nachgewiesen wurde. Vor Studienbeginn waren die Patienten stabil auf 1 bis 3 Antiepileptika eingestellt. Die Studie bestand aus drei Phasen: einer 8-wöchigen Beobachtungsphase zu Studienbeginn (Baseline), einer 18-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Kern-Behandlungsphase (bestehend aus Titrations- und Erhaltungszeitraum), einer Verlängerungsphase von  $\geq 48$  Wochen, in der alle Patienten Votubia erhielten und einer Nachverlängerungsphase von  $\leq 48$  Wochen, in der auch alle Patienten Votubia erhielten.

In der Studie wurden unabhängig voneinander zwei primäre Endpunkte getestet: 1) Responderrate, definiert als eine mindestens 50%ige Verringerung der Häufigkeit partieller Krampfanfälle gegenüber Baseline während des Erhaltungszeitraums der Kernphase und 2) prozentuale Verringerung der Häufigkeit partieller Krampfanfälle gegenüber Baseline während des Erhaltungszeitraums der Kernphase.

Sekundäre Endpunkte waren u. a. Anfallsfreiheit, Anteil der Patienten mit mehr als 25%iger Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline, Verteilung der Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline ( $\leq -25\%$ ,  $> -25\%$  bis  $< 25\%$ ;  $\geq 25\%$  bis  $< 50\%$ ;  $\geq 50\%$  bis  $< 75\%$ ;

≥75% bis <100%; 100%), Langzeitbeurteilung der Anfallshäufigkeit und der Lebensqualität allgemein.

Insgesamt 366 Patienten wurden im Verhältnis 1:1,09:1 auf Votubia (n=117) mit niedrigem Talspiegel (NT) (Bereich: 3 bis 7 ng/ml), Votubia (n=130) mit hohem Talspiegel (HT) (Bereich: 9 bis 15 ng/ml) oder Placebo (n=119) randomisiert. Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 10,1 Jahre (Bereich: 2,2 bis 56,3; 28,4% <6 Jahre, 30,9% 6 bis <12 Jahre, 22,4% 12 bis <18 Jahre und 18,3% >18 Jahre). Die mediane Dauer der Behandlung betrug in allen drei Armen 18 Wochen in der Kernphase und insgesamt 90 Wochen (21 Monate) in der Kern- und Verlängerungsphase.

Während der Baseline hatten 19,4% der Patienten fokale Krampfanfälle ohne Einschränkung des Bewusstseins (sensorisch, zuvor im EEG bestätigt, oder motorisch), 45,1% hatten fokale Krampfanfälle mit Bewusstseinsstörung (vorwiegend nicht-motorisch), 69,1% hatten fokale, motorische Anfälle (z. B. fokale, motorische Anfälle mit Bewusstseinsstörung und/oder sekundär generalisierte Anfälle) und bei 1,6% traten primär generalisierte Anfälle auf (zuvor mittels EEG bestätigt). Während der Baseline betrug die mediane Anfallshäufigkeit in der Votubia-NT-, Votubia-HT- und der Placebogruppe 35, 38 bzw. 42 Anfälle pro 28 Tage. Bei der Mehrzahl der Patienten (67%) hatten vor der Studie mindestens 5 Antiepileptika nicht angeschlagen und 41,0% bzw. 47,8% der Patienten nahmen während der Studie 2 oder mindestens 3 Antiepileptika ein. Bei Patienten zwischen 6 und 18 Jahren deuten die Ausgangsdaten auf eine leichte bis mittelgradige geistige Retardierung hin (Scores von 60 bis 70 auf der „Adaptive Behavior Scale“ insgesamt [Vineland II Instrument] sowie bei den Domänen „Kommunikation“, „Alltagsfertigkeiten“ und „Beziehungen zu Anderen“).

Die Wirksamkeitsergebnisse für den primären Endpunkt sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5** EXIST-3 – Responderrate bezüglich der Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt)

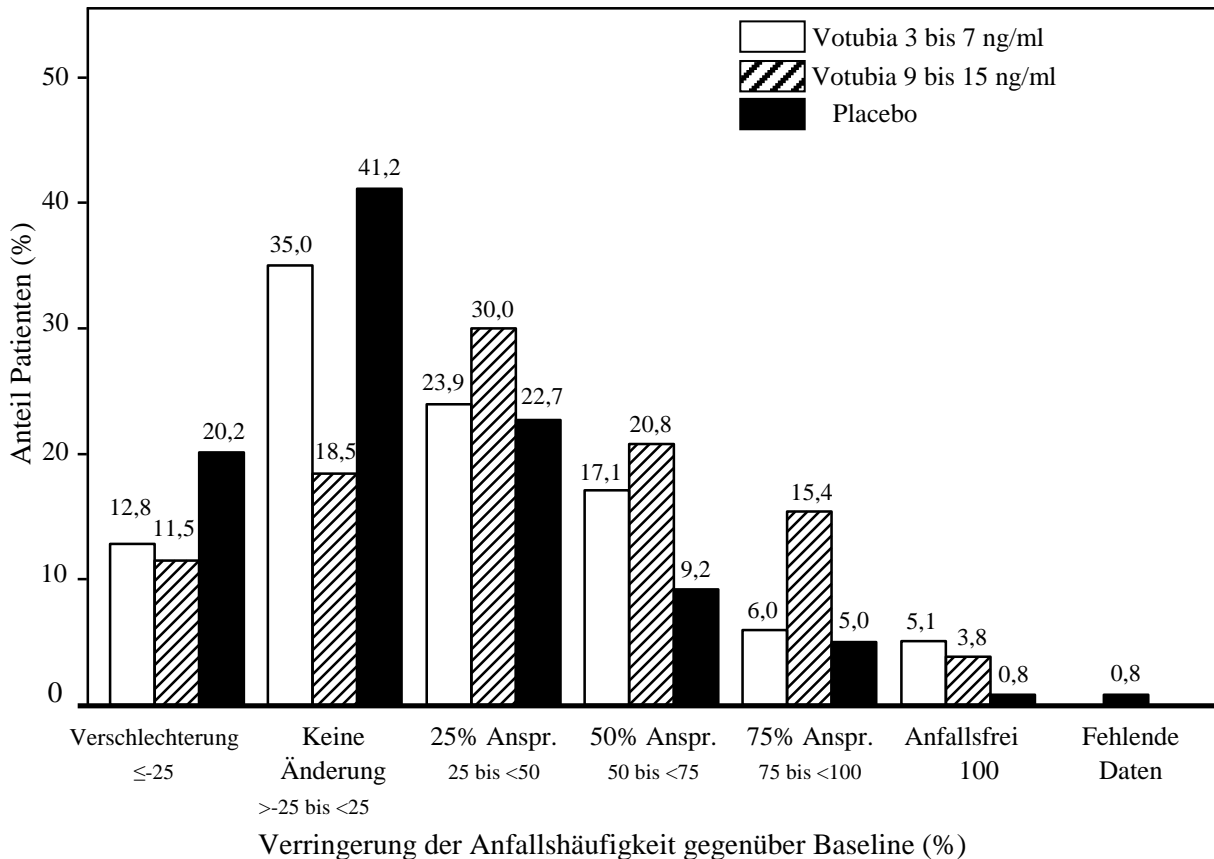
	Votubia		Placebo
	NT-Zielwert von 3-7 ng/ml	HT-Zielwert von 9-15 ng/ml	
<b>Statistik</b>	<b>N=117</b>	<b>N=130</b>	<b>N=119</b>
<b>Responder – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Responderrate 95%-KI <sup>a</sup>	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
<b>Odds Ratio (versus Placebo)<sup>b</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
95%-KI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-Wert (versus Placebo) <sup>c</sup>	0,008	<0,001	
Statistisch signifikant gemäß Bonferroni-Holm-Verfahren <sup>d</sup>	Ja	Ja	
Nicht-Responder – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)
<sup>a</sup> Exaktes 95%-KI mittels der Methode von Clopper-Pearson bestimmt			
<sup>b</sup> Odds Ratio und das dazugehörige 95%-KI mittels logistischer Regression, stratifiziert nach Altersuntergruppe, bestimmt. Eine Odds Ratio >1 favorisiert den Everolimus-Arm.			
<sup>c</sup> p-Werte mittels des nach Altersgruppe stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet			
<sup>d</sup> Familien-Fehlerwahrscheinlichkeit von 2,5% einseitig			

Übereinstimmende Ergebnisse wurden auch in der unterstützenden Analyse zur prozentualen Verringerung der Anfallshäufigkeit im Median gegenüber Baseline (weiterer primärer Endpunkt) beobachtet, nämlich 29,3% (95%-KI: 18,8; 41,9) im Votubia-NT-Arm, 39,6% (95%-KI: 35,0; 48,7) im Votubia-HT-Arm und 14,9% (95%-KI: 0,1; 21,7) im Placeboarm. Die p-Werte zur Überlegenheit im Vergleich zu Placebo waren 0,003 (LT) und <0,001 (HT).

Die Rate der Anfallsfreiheit (Anteil an Patienten, die während des Erhaltungszeitraums der Kernphase anfallsfrei wurden) betrug 5,1% (95%-KI: 1,9; 10,8) im Votubia-NT-Arm und 3,8% (95%-KI: 1,3; 8,7) im Votubia-HT-Arm, im Vergleich zu 0,8% (95%-KI: 0,0; 4,6) der Patienten im Placeboarm.

In allen Kategorien für das Ansprechen gab es in den Behandlungsarmen Votubia-NT und Votubia-HT höhere Anteile an Respondern als unter Placebo (Abbildung 1). Darüber hinaus kam es bei nahezu doppelt so vielen Patienten im Placeboarm zu einer Verschlechterung der Krampfanfälle im Vergleich zum Votubia-NT- und -HT-Arm.

**Abbildung 1**      **EXIST-3 – Verteilung der Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline**



Eine einheitliche und gleichwertige Wirkung von Everolimus wurde bei allen folgenden Subgruppen festgestellt, die hinsichtlich des primären Endpunkts beurteilt wurden: Altersgruppen (Tabelle 6), Geschlecht, ethnische Herkunft und Zugehörigkeit, Anfallstypen, Anfallshäufigkeit während der Baseline, Anzahl und Bezeichnung der gleichzeitig angewendeten Antiepileptika sowie Merkmale der TSC (Angiomyolipome, SEGA, Status der kortikalen Tubera). Die Wirksamkeit von Everolimus bei infantilen/epileptischen Spasmen oder bei Krampfanfällen in Verbindung mit Lennox-Gastaut-Syndrom wurde nicht untersucht und ist nicht erwiesen für primär generalisierte Krampfanfälle und bei Patienten ohne kortikale Tubera.

**Tabelle 6** EXIST-3 – Responderrate zur Anfallshäufigkeit nach Altersgruppe

	Votubia		Placebo
	NT-Zielwert von 3 bis 7 ng/ml	HT-Zielwert von 9 bis 15 ng/ml	
<b>Altersgruppe</b>	<b>N=117</b>	<b>N=130</b>	<b>N=119</b>
<b>&lt;6 Jahre</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Responderrate (95%-KI) <sup>a</sup>	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
<b>6 bis &lt;12 Jahre</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Responderrate (95%-KI) <sup>a</sup>	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
<b>12 bis &lt;18 Jahre</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Responderrate (95%-KI) <sup>a</sup>	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
<b>≥18 Jahre<sup>b</sup></b>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Responderrate (95%-KI) <sup>a</sup>	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)
<sup>a</sup> Das exakte 95%-KI wurde mit der Methode von Clopper-Pearson bestimmt.			
<sup>b</sup> Es gibt keine Wirksamkeitsdaten bei älteren Patienten			

Am Ende der Kernphase blieb die allgemeine Lebensqualität bei Patienten zwischen 2 und < 11 Jahren (gemessen anhand der mittleren Veränderung zur Baseline im „*Quality Of Life score*“ [Gesamtscore] im Fragebogen zur Lebensqualität bei Epilepsie für Kinder und Jugendliche „*Childhood Epilepsy Questionnaire*“ [QOLCE]) sowohl in jedem Votubia-Behandlungsarm als auch im Placeboarm erhalten.

Die Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen blieb über einen Beobachtungszeitraum von ca. 2 Jahren erhalten. Basierend auf einer Sensitivitätsanalyse, die Patienten, die vorzeitig die Behandlung mit Everolimus beendeten, als *Non-Responder* wertete, wurden Responder-Raten von 38,4% (95%-KI: 33,4; 43,7) bzw. 44,4% (95%-KI: 38,2; 50,7) nach einem bzw. zwei Jahren Behandlung mit Everolimus beobachtet.

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

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse zeigten, dass Votubia in Bezug auf den primären Endpunkt des besten gesamten SEGA-Ansprechens gegenüber Placebo überlegen war ( $p < 0,0001$ ). Die Ansprechraten betragen 34,6% (95%-KI: 24,2; 46,2) für den Votubia-Arm im Vergleich zu 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm (Tabelle 7). Außerdem zeigten alle 8 Patienten im Votubia-Arm mit radiologischem Hydrocephalus-Befund zur Baseline eine Abnahme des ventrikulären Volumens.

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

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

**Tabelle 7** EXIST-1 – SEGA-Ansprechen

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das primäre SEGA-Volumen war nach 6 Monaten im Vergleich zum Behandlungsbeginn verringert ( $p<0,001$  [siehe Tabelle 8]). Kein Patient entwickelte neue Läsionen, es trat keine Verschlechterung eines Hydrozephalus oder erhöhten intrakraniellen Drucks auf, und es waren keine chirurgischen Eingriffe oder andere Maßnahmen zur Behandlung des SEGA erforderlich.

**Tabelle 8 Veränderung des primären SEGA-Volumens über die Zeit**

---

SEGA-Volumen (cm <sup>3</sup> )	Unabhängige zentrale Beurteilung
---------------------------------	----------------------------------

	Ausgangswert n=28	6 Monate n=27	12 Monate n=26	24 Monate n=24	36 Monate n=23	48 Monate n=24	60 Monate n=23
<b>Primäres Tumolvolumen</b>							
Mittelwert	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(Standardabweichung)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spannweite	0,49–14,23	0,31–7,98	0,29–8,18	0,20–4,63	0,22–6,52	0,18–4,19	0,21–4,39
<b>Reduktion vom Ausgangswert</b>							
Mittelwert		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(Standardabweichung)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spannweite		0,06–6,25	0,02–6,05	-0,55–9,60	0,15–7,71	0,00–10,96	-0,74–9,84
<b>Prozentuale Reduktion vom Ausgangswert, n (%)</b>							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100)	26 (100)	23 (95,8)	23 (100)	23 (95,8)	21 (91,3)
Keine Veränderung		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Wachstum		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Die Robustheit und Folgerichtigkeit der primären Analyse wurden untermauert durch:

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

Ein Patient erfüllte die vorgegebenen Kriterien für einen Behandlungserfolg (Verminderung des SEGA-Volumens um  $> 75\%$ ) und bei diesem Patienten wurde die Studienbehandlung vorübergehend abgesetzt. Bei der nächsten Untersuchung nach 4,5 Monaten war allerdings ein erneutes SEGA-Wachstum zu verzeichnen und die Behandlung wurde wieder aufgenommen.

Die Langzeitbeobachtung über eine Dauer von 67,8 Monaten im Median (Spannweite 4,7 bis 83,2) zeigte eine anhaltende Wirksamkeit.

#### Weitere Studien

Stomatitis ist die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Votubia 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 (Everolimus, 10 mg/Tag) plus Exemestan (25 mg/Tag) 4-mal täglich während der ersten 8 Behandlungswochen angewendet, um die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis zu verringern. Die Inzidenz einer Stomatitis  $\geq$  Grad 2 zu Woche 8 betrug 2,4 % (n=2/85 auswertbaren Patientinnen) und war niedriger als in der Vergangenheit berichtet. Die Inzidenz von Stomatitis Grad 1 lag bei 18,8 % (n=16/85). Es wurden keine Fälle einer Stomatitis des Schweregrades 3 oder 4 berichtet. Das Gesamtsicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit dem überein, was für Everolimus bei onkologischen Indikationen und bei TSC bekannt ist, mit Ausnahme einer leichten Zunahme der Häufigkeit von oraler Candidose, die bei 2,2 % (n=2/92) der Patientinnen berichtet wurde.

## Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votubia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit refraktärer Epilepsie assoziiert mit tuberöser Sklerose (TSC) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

### Beeinflussung durch Nahrung

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

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

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

### Relative Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

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

In einer Bioäquivalenzstudie war die  $AUC_{0-\infty}$  der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu 5 x 1 mg gegeben als ganze Everolimus-Tabletten. Die  $C_{\max}$  der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen betrug 64% derjenigen von 5 x 1 mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

### Verteilung

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

Präklinische Studien an Ratten zeigen:

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

Es wurden keine spezifischen Exkretionsstudien bei Krebspatienten durchgeführt, jedoch sind Daten aus Studien mit Transplantationspatienten verfügbar. Nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus zusammen mit Ciclosporin wurden 80% der Radioaktivität in den Fäzes gefunden, während 5% mit dem Urin 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 Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Votubia wurden in zwei Studien mit Einmalgabe von Votubia-Tabletten an 8 und 34 erwachsenen Probanden mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht.

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

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

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

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

Unter den Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen, die Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten, wurde bei den jüngeren Patienten eine tendenziell geringere  $C_{min}$  festgestellt (normalisiert auf die Dosis in mg/m<sup>2</sup>). Die mediane  $C_{min}$ , normalisiert auf die mg/m<sup>2</sup>-Dosis war für die jüngeren Altersgruppen niedriger, was darauf hindeutet, dass die Clearance von Everolimus (normalisiert auf die Körperoberfläche) bei jüngeren Patienten höher war.

#### Ältere

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.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen deutete eine bedingte logistische Regressionsanalyse basierend auf der Kernphase der Studie CRAD001M2304 für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens hinsichtlich der Krampfanfälle versus zeitnormalisierter  $C_{min}$ , stratifiziert nach Altersgruppe, darauf hin, dass eine Verdopplung der zeitnormalisierten  $C_{min}$  über den beobachteten Bereich von 0,97 ng/ml bis 16,40 ng/ml, mit einer Zunahme um das 2,172-Fache (95%-KI: 1,339; 3,524) der Wahrscheinlichkeiten für ein Ansprechen bezüglich der Krampfanfälle einhergeht. Die Anfallshäufigkeit zu Studienbeginn war ein signifikanter Faktor beim Ansprechen in Bezug auf die Krampfanfälle (mit einer Odds Ratio von 0,978 [95%-KI: 0,959; 0,998]). Dies war konsistent mit den Ergebnissen eines linearen Regressionsmodells zur Vorhersage des Log der absoluten Anfallshäufigkeit während des Erhaltungszeitraums der Kernphase und weist darauf hin, dass es bei einer Verdopplung der zeitnormalisierten  $C_{min}$  zu einer statistisch signifikanten Verringerung der absoluten Anfallshäufigkeit um 28% (95%-KI: 12%; 42%) kommt. Die Ausgangswerte der Anfallshäufigkeit und zeitnormalisierten  $C_{min}$  waren jeweils signifikante Faktoren ( $\alpha=0,05$ ) bei der Vorhersage der absoluten Anfallshäufigkeit im linearen Regressionsmodell.

### **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, im Bereich der therapeutischen Exposition, vermindert und führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität. Es gab Anzeichen auf eine Reversibilität.

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

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

Genotoxizitätsstudien mit relevanten genotoxischen Endpunkten zeigten keine Hinweise auf eine klastogene oder mutagene Aktivität. Bei einer Gabe von Everolimus an Mäuse und Ratten für eine Dauer von bis zu zwei Jahren zeigte sich kein onkogenes Potenzial bis zu den höchsten Dosen, die dem 4,3- bzw. 0,2-Fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprachen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Butylhydroxytoluol (E321)  
Magnesiumstearat  
Lactose-Monohydrat  
Hypermellose  
Crospovidon (Typ A)  
Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2 Jahre.

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

3 Jahre.

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

3 Jahre.

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

3 Jahre.

Die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Suspension wurde über 30 Minuten bei Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. 60 Minuten bei Verwendung eines

kleinen Glases nachgewiesen. Nach der Zubereitung muss die Suspension unmittelbar eingenommen werden. Wenn sie nicht innerhalb von 30 Minuten bei Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases nach der Zubereitung eingenommen wird, ist die Suspension zu verwerfen und es muss eine neue Suspension zubereitet werden.

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

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

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

Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC-perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

##### Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

##### Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

##### Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

##### Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

##### Hinweise für die Anwendung und Handhabung

##### Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Die verschriebene Dosis an Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in eine 10-ml-Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die in 1 ml Schritten graduiert ist, zu geben. Insgesamt dürfen nicht mehr als 10 mg und maximal 5 Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen pro Spritze verwendet werden. Wenn eine höhere Dosis oder eine höhere Anzahl an Tabletten erforderlich ist, ist eine weitere Spritze zu verwenden. Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden. Es sind etwa 5 ml Wasser und 4 ml Luft in die Spritze aufzuziehen. Die gefüllte Spritze ist für 3 Minuten in ein Behältnis (mit der Spitze nach oben) zu stellen, bis die Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen suspendiert sind. Die Spritze sollte unmittelbar vor der Anwendung mit sanften Bewegungen fünfmal hin und her gedreht werden. Nach Einnahme der gebrauchsfertigen Suspension sollten etwa 5 ml Wasser und 4 ml Luft in derselben Spritze aufgezogen und geschüttelt werden, um die restlichen Partikel zu suspendieren. Den gesamten Inhalt der Spritze verwenden.



### Verwendung eines kleinen Glases

Die verschriebene Dosis Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in ein kleines Glas (maximale Größe 100 ml), das ungefähr 25 ml Wasser enthält, geben. Insgesamt dürfen nicht mehr als 10 mg und maximal 5 Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen pro Glas zu verwenden. Wenn eine höhere Dosis oder eine höhere Anzahl an Tabletten erforderlich ist, ist ein weiteres Glas zu verwenden. Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden. Es muss 3 Minuten gewartet werden, bis die Suspension entstanden ist. Der Inhalt ist vorsichtig mit einem Löffel zu verrühren und unmittelbar danach zu trinken. Nach Einnahme der gebrauchsfertigen Suspension sollten 25 ml Wasser eingefüllt und mit demselben Löffel umgerührt werden, um die restlichen Partikel zu suspendieren. Den gesamten Inhalt des Glases verwenden.

Eine vollständige, bebilderte Anleitung befindet sich unter „Hinweise für die Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage.

### Wichtige Informationen für Pflegekräfte

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

### 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)**

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/014-015

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

**07/2018**

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