

## **Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben**

### **FACHINFORMATION**

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

Everolimus Ascend 0,25 mg Tabletten  
Everolimus Ascend 0,5 mg Tabletten  
Everolimus Ascend 0,75 mg Tabletten  
Everolimus Ascend 1 mg Tabletten

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

Jede Tablette enthält 0,25 mg / 0,5 mg / 0,75 mg / 1,0 mg Everolimus.

##### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 2,225 mg / 4,450 mg / 6,675 mg / 8,900 mg Lactose-Monohydrat und 37,167 mg / 74,334 mg / 111,501 mg / 148,668 mg Lactose, wasserfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Die Tabletten sind weiße bis gebrochen weiße, runde Tabletten.

0,25 mg: Prägung „EVR“ auf der einen Seite und „25“ auf der anderen Seite.  
0,5 mg: Prägung „EVR“ auf der einen Seite und „50“ auf der anderen Seite.  
0,75 mg: Prägung „EVR“ auf der einen Seite und „75“ auf der anderen Seite.  
1 mg: Prägung „EVR“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

Nieren- und Herztransplantation

Everolimus Ascend ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko. Everolimus Ascend soll bei der Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

#### Lebertransplantation

Everolimus Ascend ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation. Everolimus Ascend soll bei der Lebertransplantation in Kombination mit Tacrolimus und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

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

Die Behandlung mit Everolimus Ascend soll nur von Ärzten mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen eingeleitet und fortgeführt werden, die auch Vollblutspiegel-Bestimmungen von Everolimus veranlassen können.

### Dosierung

#### *Erwachsene*

Für die allgemeine Nieren- und Herz-Transplantationspopulation wird eine anfängliche Dosierung von 0,75 mg zweimal täglich bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin empfohlen, beginnend sobald wie möglich nach der Transplantation.

Für die Leber-Transplantationspopulation wird eine Dosierung von 1,0 mg zweimal täglich bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus empfohlen, beginnend mit einer Initialdosis circa 4 Wochen nach der Transplantation.

Bei Patienten, die Everolimus Ascend erhalten, können in Abhängigkeit vom erreichten Blutspiegel, von der Verträglichkeit, dem individuellen Ansprechen, einer Änderung der Begleitmedikation und des klinischen Zustands Dosisanpassungen erforderlich sein. Dosisanpassungen können in Intervallen von 4 bis 5 Tagen erfolgen (siehe „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“).

#### Spezielle Patientenpopulation

##### *Patienten mit schwarzer Hautfarbe*

Die Inzidenz von Biopsie-gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen war bei nierentransplantierten Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant höher als bei nicht schwarzen Patienten. Es liegen in begrenztem Umfang Informationen vor, wonach Patienten mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise höhere Everolimus Ascend-Dosen benötigen, um die gleiche Wirksamkeit wie bei nicht schwarzen Patienten zu erzielen (siehe Abschnitt 5.2). Die gegenwärtig vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind zu begrenzt, um spezifische Empfehlungen für den Gebrauch von Everolimus bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu geben.

##### *Kinder und Jugendliche*

Everolimus Ascend sollte bei nierentransplantierten und lebertransplantierten pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Everolimus Ascend bei herztransplantierten pädiatrischen Patienten wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Die klinische Erfahrung mit Patienten ≥ 65 Jahre ist begrenzt. Trotz der begrenzten Datenlage gibt es keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Everolimus bei Patienten ≥ 65–70 Jahren (siehe Abschnitt 5.2).

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion*

Die Vollblutspiegel von Everolimus sollten bei Patienten mit Leberinsuffizienz engmaschig überwacht werden. Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse A) sollte die Dosierung auf circa zwei Drittel der normalen Dosierung reduziert werden, für Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse B) sollte die Dosierung auf circa die Hälfte der normalen Dosierung und für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) sollte die Dosierung auf circa ein Drittel der normalen Dosierung reduziert werden. Die weitere Dosistitration sollte auf der therapeutischen Blutspiegel-Überwachung basieren (siehe Abschnitt 5.2).

Reduzierte Dosierungen gerundet auf die nächst verfügbare Tablettenstärke sind wie folgt aufgeführt:

**Tabelle 1:** Everolimus Ascend -Dosisreduzierung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen

|                                                  | <b>Normale<br/>Leberfunktion</b> | <b>Leichte Leber-<br/>insuffizienz<br/>(Child-Pugh A)</b> | <b>Mittelschwere<br/>Leber-<br/>insuffizienz<br/>(Child-Pugh B)</b> | <b>Schwere Leber-<br/>insuffizienz<br/>(Child-Pugh C)</b> |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Nieren- und<br/>Herztrans-<br/>plantation</b> | 0,75 mg bid                      | 0,5 mg bid                                                | 0,5 mg bid                                                          | 0,25 mg bid                                               |
| <b>Lebertrans-<br/>plantation</b>                | 1 mg bid                         | 0,75 mg bid                                               | 0,5 mg bid                                                          | 0,5 mg bid                                                |

bid = zweimal täglich

### Therapeutische Blutspiegel-Überwachung

Die Verwendung von Arzneimittel-Assays mit geeigneten Nachweisgrenzen für die Messung von niedrigen Ciclosporin- oder Tacrolimus-Konzentrationen wird empfohlen.

Everolimus hat eine geringe therapeutische Breite (Narrow Therapeutic Index, NTI), was Dosisanpassungen für ein therapeutisches Ansprechen erforderlich machen kann. Eine routinemäßige Überwachung der therapeutischen Vollblutspiegel von Everolimus wird empfohlen. Basierend auf einer Expositions-Wirksamkeits- und einer Expositions-Sicherheits-Analyse wurde bei Patienten, die einen Vollblut-Talspiegel von Everolimus  $\geq 3$  ng/ml erreichten, nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantationen eine geringere Inzidenz von Biopsie-gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen gefunden als bei Patienten, deren Talblutspiegel unter 3,0 ng/ml lagen. Die empfohlene Obergrenze des therapeutischen Bereichs ist 8 ng/ml. Expositionen über 12 ng/ml wurden nicht untersucht. Die empfohlenen Bereiche für Everolimus basieren auf einer chromatographischen Bestimmung.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen während einer begleitenden Medikation mit starken CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren, bei einem Wechsel zu einer anderen Darreichungsform und/oder wenn die Ciclosporin-Dosierung deutlich reduziert wird, ist es besonders wichtig, die Everolimus-Blutspiegel zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Im Idealfall sollten Dosisanpassungen von Everolimus auf Talblutspiegel-Bestimmungen basieren, die > 4–5 Tage nach der letzten Dosisanpassung erfolgten. Aufgrund der Wechselwirkung zwischen Ciclosporin und Everolimus können die Blutspiegel von Everolimus fallen, wenn die Ciclosporin-Exposition deutlich reduziert wird (d. h. Talblutspiegel < 50 ng/ml).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten vorzugsweise auf Talblutspiegel im oberen Bereich des 3–8 ng/ml Dosierungsregime eingestellt werden.

Nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung sollte die Überwachung alle 4 bis 5 Tage durchgeführt werden, solange bis 2 aufeinanderfolgende Talblutspiegel konstante Everolimus-Konzentrationen aufweisen, da die verlängerten Halbwertszeiten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die Zeit bis zum Erreichen eines Steady-State verzögern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Dosisanpassungen sollten basierend auf konstanten Everolimus-Talblutspiegeln erfolgen.

#### Dosierungsempfehlung für Ciclosporin nach Nierentransplantation

Everolimus sollte nicht langfristig in Kombination mit einer vollen Dosis von Ciclosporin eingesetzt werden. Reduzierte Exposition gegenüber Ciclosporin bei mit Everolimus behandelten Nieren-Transplantationspatienten verbessert deren Nierenfunktion. Aufgrund der Erfahrungen aus der Studie A2309 sollte mit der Reduktion der Ciclosporin-Exposition sofort nach der Transplantation mit den folgenden empfohlenen Bereichen für Vollblut-Talspiegel begonnen werden:

**Tabelle 2:** Nierentransplantation: empfohlene Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel

| <b>Zielbereich<br/>Ciclosporin C<sub>0</sub> (ng/ml)</b> | <b>Monat 1</b> | <b>Monat 2–3</b> | <b>Monat 4–5</b> | <b>Monat 6–12</b> |
|----------------------------------------------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|
| Everolimus-Gruppen                                       | 100–200        | 75–150           | 50–100           | 25–50             |

(Gemessene C<sub>0</sub>- und C<sub>2</sub>-Spiegel sind in Abschnitt 5.1 zu finden)

Vor einer Dosisreduktion von Ciclosporin sollte sichergestellt werden, dass der Vollblut-Talspiegel von Everolimus im Steady-State 3 ng/ml oder darüber beträgt.

Es liegen begrenzte Daten über eine Dosierung von Everolimus bei Ciclosporin-Talblutspiegeln unterhalb von 50 ng/ml oder C<sub>2</sub>-Werten unterhalb von 350 ng/ml in der Erhaltungsphase vor. Falls ein Patient die Reduktion der Ciclosporin-Exposition nicht verträgt, sollte die Fortsetzung der Everolimus-Therapie überdacht werden.

#### Dosierungsempfehlung für Ciclosporin nach Herztransplantation

Bei Herz-Transplantationspatienten in der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Ciclosporin, soweit toleriert, reduziert werden, um die Nierenfunktion zu verbessern. Sollte die Nierenfunktion sich weiter verschlechtern oder die berechnete Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min absinken, sollte das Behandlungsschema angepasst werden. Für Herz-Transplantationspatienten kann die Ciclosporin-Dosierung auf dem Ciclosporin-Vollblut-Talspiegel basieren. Siehe Abschnitt 5.1, wo Erfahrungen mit verminderten Ciclosporin-Blutkonzentrationen beschrieben sind.

Für Herztransplantationen liegen begrenzte Daten bezüglich der Dosierung von Everolimus bei Ciclosporin-Talblutspiegeln von 50–100 ng/ml nach 12 Monaten vor.

Vor der Dosisreduzierung von Ciclosporin sollte sichergestellt werden, dass der Vollblut-Talspiegel von Everolimus im Steady-State 3 ng/ml oder darüber beträgt.

#### Dosierungsempfehlung für Tacrolimus nach Lebertransplantation

Bei Leber-Transplantationspatienten soll die Dosierung von Tacrolimus reduziert werden, um die Calcineurininhibitor-bedingte renale Toxizität zu minimieren. Circa 3 Wochen nach Beginn der gemeinsamen Gabe mit Everolimus sollte die Tacrolimus-Dosis, basierend auf den Zielwerten für die Tacrolimus-Talblutspiegel (C<sub>0</sub>) von 3–5 ng/ml, reduziert werden. In einer kontrollierten

klinischen Studie wurde festgestellt, dass vollständiges Absetzen von Tacrolimus mit einem erhöhten Risiko von akuten Abstoßungen verbunden war.

Everolimus wurde in kontrollierten klinischen Studien nicht zusammen mit einer vollen Dosierung von Tacrolimus untersucht.

#### Art der Anwendung

Everolimus Ascend darf nur oral verabreicht werden.

Die Tagesdosis an Everolimus Ascend soll immer aufgeteilt auf zwei Dosen (zweimal täglich) oral verabreicht werden, gleich bleibend immer während der Nahrungsaufnahme oder unabhängig davon (siehe Abschnitt 5.2) und zur gleichen Zeit wie Ciclosporin-Mikroemulsion oder Tacrolimus (siehe „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“).

Die Everolimus Ascend-Tabletten sollen unzerteilt mit einem Glas Wasser eingenommen werden und dürfen vor Gebrauch nicht zerstoßen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Everolimus Ascend ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Everolimus, Sirolimus oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

#### Handhabung der Immunsuppression

In klinischen Studien wurde Everolimus gleichzeitig mit Ciclosporin-Mikroemulsion, Basiliximab oder mit Tacrolimus und Kortikosteroiden gegeben. Die Kombination von Everolimus mit anderen als den hier genannten Immunsuppressiva wurde nicht ausreichend untersucht.

Everolimus wurde an Patienten mit hohem immunologischem Risiko nicht ausreichend untersucht.

#### Kombination mit Thymoglobulin-Induktionstherapie

Strenge Vorsicht wird bei der Anwendung der Thymoglobulin-(Kaninchen-Anti-Thymozyten-Immunglobulin-)Induktionstherapie und dem Everolimus-Ciclosporin-Steroid-Therapieregime empfohlen. In einer klinischen Studie mit herztransplantierten Patienten (Studie A2310, siehe Abschnitt 5.1) wurde innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation in der Untergruppe der Patienten, die eine Induktion mit Kaninchen-Anti-Thymozyten-Immunglobulin erhalten hatten, eine erhöhte Inzidenz an schweren Infektionen einschließlich tödlicher Infektionen beobachtet.

#### Schwere und opportunistische Infektionen

Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Everolimus, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral und durch Protozoen). Zu diesen Infektionen zählen BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multiple Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oft mit hohen immunsuppressiven Gesamtbelastungen verbunden und können zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Zuständen führen, die Ärzte bei der Differenzialdiagnose immunsupprimierter Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen in Betracht ziehen sollten. Es wurde von tödlichen Infektionen und Sepsis bei Patienten berichtet, die mit Everolimus behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

In den klinischen Studien mit Everolimus wurde eine antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii(carinii)*-induzierte Pneumonie und Cytomegalieviren (CMV) nach Transplantation empfohlen, insbesondere für Patienten, die ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen aufwiesen.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen werden engmaschiges Monitoring der Everolimus-Vollblut-Talspiegel ( $C_0$ ) und Everolimus-Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund der langen Everolimus-Halbwertszeiten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2), sollte die therapeutische Überwachung der Blutspiegel von Everolimus nach Beginn der Therapie oder nach einer Dosisanpassung solange erfolgen bis stabile Blutspiegel erreicht sind.

#### Wechselwirkungen mit oralen CYP3A4-Substraten

Aufgrund des Risikos von Arzneimittelwechselwirkungen sollte Everolimus nur unter Vorsicht in Kombination mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite verabreicht werden. Wenn Everolimus zusammen mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite eingenommen wird (z. B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Quinidin oder Mutterkornalkaloid-Derivate), sollte der Patient hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, die in der Gebrauchsinformation des oralen CYP3A4-Substrates beschrieben sind, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Wechselwirkung mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Gabe von starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Ritonavir) und Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin) wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko. Es wird empfohlen, die Vollblut-Talspiegel von Everolimus zu überwachen, wenn gleichzeitig Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 verabreicht werden, sowie nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lymphome und andere Malignitäten

Patienten, die eine Therapie mit immunsuppressiven Arzneimitteln – inklusive Everolimus – erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderer maligner Erkrankungen, insbesondere der Haut, auf (siehe Abschnitt 4.8). Das absolute Risiko scheint eher von der Dauer und Intensität der Immunsuppression als von der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels abzuhängen. Die Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Haut-Neoplasmen überwacht werden und angewiesen werden, die Exposition gegenüber UV-Licht und Sonnenlicht zu minimieren und ausreichend Sonnencreme zu verwenden.

#### Hyperlipidämie

Die Einnahme von Everolimus mit Ciclosporin-Mikroemulsion oder Tacrolimus bei Transplantationspatienten wurde mit erhöhten Serum-Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegeln in Verbindung gebracht, die gegebenenfalls einer Behandlung bedürfen. Patienten, die Everolimus erhalten, sollten wegen einer Hyperlipidämie überwacht werden und, falls nötig, mit Lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt werden und entsprechende diätetische Maßnahmen sollten ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte bei Patienten mit bekannter Hyperlipidämie vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie auch für Everolimus erfolgen. Ebenso sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Therapie mit Everolimus für Patienten mit schwerer refraktärer Hyperlipidämie erneut überwacht werden.

Patienten, denen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und/oder Fibrate verordnet werden, sollten wegen möglicher Rhabdomyolyse und anderen Nebenwirkungen überwacht werden, die in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel aufgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Angioöedeme

Everolimus wird mit der Entwicklung von Angioöedemen in Zusammenhang gebracht. In der Mehrheit der Fälle erhielten die Patienten ACE-Inhibitoren als Begleitmedikation.

### Everolimus- und Calcineurin-Inhibitor-induzierte Nierenfunktionsstörung

Bei nieren- und herztransplantierten Patienten erhöht Everolimus zusammen mit maximalen Ciclosporin-Dosen das Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Für die Anwendung in Kombination mit Everolimus werden reduzierte Ciclosporin-Dosen benötigt, um eine renale Dysfunktion zu vermeiden.

Für Patienten mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten sollte eine adäquate Anpassung der immunsuppressiven Therapie – insbesondere eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis – in Betracht gezogen werden.

In einer Lebertransplantationsstudie wurde festgestellt, dass Everolimus in Kombination mit einer reduzierten Tacrolimus-Dosis die Nierenfunktion im Vergleich zu einer Tacrolimus-Standarddosis ohne Everolimus nicht verschlechtert. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird für alle Patienten empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine negative Wirkung auf die Nierenfunktion haben, sollte mit Vorsicht erfolgen.

### Proteinurie

Die Anwendung von Everolimus mit Calcineurin-Inhibitoren bei Transplantatempfängern wurde mit einer erhöhten Proteinurie assoziiert. Das Risiko steigt mit höheren Everolimus-Blutspiegeln. Bei Nierentransplantationspatienten mit geringer Proteinurie, die sich in der Erhaltungstherapie mit einem Calcineurininhibitor (CNI) befinden, wurde berichtet, dass sich die Proteinurie verschlechtert, wenn der CNI durch Everolimus ersetzt wird. Eine Reversibilität wurde beobachtet, wenn Everolimus abgesetzt und der CNI wieder verabreicht wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung von einem CNI auf Everolimus bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Patienten, die Everolimus erhalten, sollten hinsichtlich einer Proteinurie überwacht werden.

### Nierentransplantatthrombose

Ein erhöhtes Risiko für eine arterielle oder venöse Thrombose, resultierend in dem Verlust des Transplantats, wurde häufig innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation berichtet.

### Wundheilungsstörungen

Everolimus kann, wie andere mTOR-Inhibitoren, die Heilung beeinträchtigen, indem es das Auftreten von Komplikationen nach der Transplantation wie Wunddehiszenz, Flüssigkeitsansammlungen und Wundinfektionen erhöht, welches eine weitere chirurgische Nachsorge erfordert. Eine Lymphozele ist das am häufigsten berichtete Ereignis bei nierentransplantierten Empfängern und neigt dazu, häufiger bei Patienten mit einem hohen Body-Mass-Index aufzutreten. Die Häufigkeit eines Perikard- und Pleuraergusses ist bei herztransplantierten Empfängern erhöht, bei lebertransplantierten Empfängern ist die Häufigkeit von Narbenhernien erhöht.

### Thrombotische Mikroangiopathie / thrombotisch-thrombozytopenische Purpura / hämolytisch-urämisches Syndrom

Die gleichzeitige Verabreichung von Everolimus und einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) kann das Risiko eines CNI-induzierten hämolytisch-urämisches Syndroms / thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura / thrombotischer Mikroangiopathie erhöhen.

### Impfungen

Immunsuppressiva können die Immunantwort nach Impfungen beeinträchtigen. Eine Impfung kann während der Behandlung mit Immunsuppressiva, einschließlich Everolimus, weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

#### Interstitielle Lungenerkrankung / Nicht infektiöse Pneumonitis

Bei Patienten mit Symptomen einer infektiösen Pneumonie, die nicht auf eine antibiotische Therapie ansprechen und bei denen durch geeignete Untersuchungen infektiöse, neoplastische und andere Arzneimittel-unabhängige Ursachen ausgeschlossen werden können, sollte eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) in Betracht gezogen werden. Unter Everolimus wurde über Fälle von ILD berichtet, die im Allgemeinen nach Therapieabbruch mit oder ohne anschließende Glukokortikoidtherapie rückläufig waren. Allerdings sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Neuaufreten eines Diabetes mellitus

Everolimus erhöht das Risiko eines Neuaufretens von Diabetes mellitus nach Transplantation. Die Blutzuckerspiegel sollten bei Patienten, die mit Everolimus behandelt werden, engmaschig überwacht werden.

#### Männliche Infertilität

Es gibt Literaturberichte über eine reversible Azoospermie und Oligospermie bei Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden. Da präklinische toxikologische Studien gezeigt haben, dass Everolimus die Spermatogenese reduzieren kann, muss die männliche Infertilität als potenzielles Risiko bei einer anhaltenden Everolimus-Therapie erachtet werden.

#### Risiko der Unverträglichkeit von sonstigen Bestandteilen

Everolimus Tabletten enthalten 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 wird hauptsächlich über CYP3A4 in der Leber und in gewissem Ausmaß in der Darmwand metabolisiert. Es ist ein Substrat für die Multisubstrat-Efflux-Pumpe, das P-Glykoprotein (PgP). Die Resorption und darauf folgende Elimination von systemisch aufgenommenem Everolimus kann daher durch Arzneimittel beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein einwirken. Die gleichzeitige Behandlung mit starken 3A4-Inhibitoren und -Induktoren wird nicht empfohlen. Inhibitoren von P-Glykoprotein können die Ausschleusung von Everolimus aus den Darmzellen behindern und die Blutspiegel von Everolimus erhöhen. *In vitro* erwies sich Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6. Alle Studien zu *In-vivo*-Wechselwirkungen wurden ohne begleitende Ciclosporin-Gabe durchgeführt.

**Tabelle 3:** Wirkungen anderer Wirkstoffe auf Everolimus

| Wirkstoff nach Wechselwirkung                                       | Wechselwirkung – Veränderung des AUC/C <sub>max</sub> von Everolimus<br>Quotient des geometrischen Mittel (untersuchter Bereich) | Empfehlung zur gemeinsamen Anwendung                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Starke CYP3A4/PgP-Inhibitoren                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Ketoconazol                                                         | AUC ↑ 15,3-fach<br>(Bereich 11,2–22,5)<br><br>C <sub>max</sub> ↑ 4,1-fach<br>(Bereich 2,6–7,0)                                   | Gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4/PgP-Inhibitoren wird nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko.           |
| Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol                               | Nicht untersucht. Starke Erhöhung des Everolimus-Spiegels ist zu erwarten.                                                       |                                                                                                                                                |
| Telithromycin, Clarithromycin                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Nefazodon                                                           |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
|                                                                     |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Mäßige CYP3A4/PgP-Inhibitoren                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Erythromycin                                                        | AUC ↑ 4,4-fach<br>(Bereich 2,0–12,6)<br><br>C <sub>max</sub> ↑ 2,0-fach<br>(Bereich 0,9–3,5)                                     | Everolimus-Vollblut-Talspiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4/PgP-Inhibitoren und nach deren Absetzen immer überwacht werden. |
| Imatinib                                                            | AUC ↑ 3,7-fach<br><br>C <sub>max</sub> ↑ 2,2-fach                                                                                |                                                                                                                                                |
| Verapamil                                                           | AUC ↑ 3,5-fach<br>(Bereich 2,2–6,3)<br><br>C <sub>max</sub> ↑ 2,3-fach<br>(Bereich 1,3–3,8)                                      | Falls eine gleichzeitige Anwendung von mäßigen CYP3A4- oder PgP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist entsprechende Vorsicht geboten.   |
| Ciclosporin oral                                                    | AUC ↑ 2,7-fach<br>(Bereich 1,5–4,7)<br><br>C <sub>max</sub> ↑ 1,8-fach<br>(Bereich 1,3–2,6)                                      |                                                                                                                                                |
| Fluconazol                                                          | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.                                                                         |                                                                                                                                                |
| Diltiazem, Nicardipin                                               |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |
| Dronedaron                                                          | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.                                                                         |                                                                                                                                                |
| Amprenavir, Fosamprenavir                                           | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.                                                                         |                                                                                                                                                |

| Wirkstoff nach Wechselwirkung                                 | Wechselwirkung – Veränderung des AUC/C <sub>max</sub> von Everolimus<br>Quotient des geometrischen Mittel (untersuchter Bereich) | Empfehlung zur gemeinsamen Anwendung                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grapefruitsaft oder andere Speisen mit Wirkung auf CYP3A4/PgP | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten (Wirkung ist unterschiedlich stark).                                     | Kombination sollte vermieden werden.                                                                                                      |
| <b>Starke und mäßige CYP3A4-Induktoren</b>                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                           |
| Rifampicin                                                    | AUC ↓ 63 %<br>(Bereich 0–80 %)<br>C <sub>max</sub> ↓ 58 %<br>(Bereich 10–70 %)                                                   | Gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko.           |
| Rifabutin                                                     | Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.                                                                        |                                                                                                                                           |
| Carbamazepin                                                  | Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.                                                                        |                                                                                                                                           |
| Phenytoin                                                     | Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.                                                                        |                                                                                                                                           |
| Phenobarbital                                                 | Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.                                                                        | Everolimus-Vollblut-Talspiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren und nach deren Absetzen immer überwacht werden. |
| Efavirenz, Nevirapin                                          | Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.                                                                        |                                                                                                                                           |
| Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )                 | Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition ist zu erwarten.                                                                  | Präparate mit Johanniskraut sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.                                        |

### Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus geändert werden könnten

#### Octreotid

Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus (10 mg täglich) mit Depot-Octreotid erhöhte die C<sub>min</sub> von Octreotid um das 1,47-Fache (Quotient des geometrischen Mittelwerts Everolimus/Placebo).

#### Ciclosporin

Bei Patienten nach Nieren- und Herztransplantation, die Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, hatte Everolimus einen geringen klinischen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ciclosporin.

#### Atorvastatin (CYP3A4-Substrat) und Pravastatin (PgP-Substrat)

Die Einmalgabe von Everolimus an gesunde Probanden, die entweder Atorvastatin oder Pravastatin einnahmen, beeinflusste die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Pravastatin und Everolimus ebenso wenig in klinisch relevantem Ausmaß wie die Gesamtaktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma. Diese Ergebnisse können jedoch nicht auf andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer übertragen werden.

Patienten sollten auf die Entwicklung einer Rhabdomyolyse oder anderer unerwünschter Ereignisse hin überwacht werden, wie sie in der Fachinformation von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern beschrieben werden.

#### Orale CYP3A4-Substrate

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist bei den systemischen Konzentrationen, die nach Gabe von oralen Dosen von 10 mg täglich erreicht werden, eine Hemmung von PgP, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich. Allerdings kann eine Hemmung von CYP3A4 und PgP im Darm nicht ausgeschlossen werden. Eine Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Dosis von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, mit Everolimus in einer 25%igen Erhöhung der Midazolam- $C_{max}$  und in einer 30%igen Erhöhung der Midazolam-AUC resultiert. Der Effekt ist wahrscheinlich auf die Hemmung des intestinalen CYP3A4 durch Everolimus zurückzuführen. Deshalb kann Everolimus die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichten CYP3A4-Substraten beeinflussen. Allerdings wird ein klinisch relevanter Effekt auf die Exposition bei der systemischen Verabreichung von CYP3A4-Substraten nicht angenommen. Wenn Everolimus zusammen mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite eingenommen wird (z. B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Quinidin oder Mutterkornalkaloid-Derivate), sollte der Patient hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, die in der Gebrauchsinformation des oralen CYP3A4-Substrates beschrieben sind, überwacht werden.

#### Impfungen

Immunsuppressiva können die Immunantwort nach Impfungen beeinträchtigen. Eine Impfung kann während der Behandlung mit Everolimus weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

#### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Everolimus bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben reproduktionstoxische Effekte einschließlich Embryo-/Fetotoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Everolimus sollte schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko für den Fetus. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, effektive Verhütungsmethoden anzuwenden, solange sie Everolimus erhalten und bis zu 8 Wochen nach dem Behandlungsende.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus in die Muttermilch übertritt. In Tierstudien gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten leicht in die Milch von säugenden Ratten über. Frauen, die Everolimus einnehmen, dürfen daher nicht stillen.

#### Fertilität

Es gibt Literaturberichte über reversible Azoospermie und Oligospermie bei mit mTOR-Inhibitoren behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.3). Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, es wurden jedoch Unfruchtbarkeit bei Männern und sekundäre Amenorrhö beobachtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeiten der im Folgenden aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus der Analyse der 12-Monats-Häufigkeiten von Ereignissen, die in multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien berichtet worden sind, welche Everolimus in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Kortikosteroiden bei erwachsenen Transplantatempfängern untersuchten. Alle bis auf zwei der Studien (bei nierentransplantierten Empfängern) schlossen CNI-basierte Standardtherapie-Arme ohne Everolimus ein.

Everolimus in Kombination mit Ciclosporin wurde in fünf Studien bei nierentransplantierten Empfängern mit insgesamt 2.497 Patienten (einschließlich zweier Studien ohne eine Everolimus-freie Kontrollgruppe) und in 3 Studien bei herztransplantierten Empfängern mit insgesamt 1.531 Patienten untersucht (ITT-Populationen, siehe Abschnitt 5.1).

Everolimus in Kombination mit Tacrolimus wurde in einer Studie mit insgesamt 719 lebertransplantierten Empfängern untersucht (ITT-Population, siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Ereignisse sind: Infektionen, Anämie, Hyperlipidämie, Neuauftreten von Diabetes mellitus, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Husten, Obstipation, Übelkeit, periphere Ödeme, Wundheilungsstörungen (einschließlich Pleura- und Perikarderguss).

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann mit der immunsuppressiven Therapie (d. h. Ausmaß und Dauer) in Zusammenhang stehen. In Studien, in denen Everolimus mit Ciclosporin kombiniert wurde, wurde ein erhöhtes Serum-Kreatinin häufiger bei Patienten beobachtet, die Everolimus in Kombination mit voller Ciclosporin-Dosierung als Mikroemulsion erhalten hatten, als bei Patienten der Kontrollgruppe. Die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse war bei reduzierter Dosierung von Ciclosporin-Mikroemulsion geringer (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn Everolimus in Kombination mit einer reduzierten Ciclosporin-Dosis gegeben wurde, war das Sicherheitsprofil von Everolimus vergleichbar mit dem in den 3 pivotalen Studien beschrieben, bei denen die volle Ciclosporin-Dosis gegeben wurde, außer dass eine Erhöhung des Serum-Kreatinins seltener vorkam, und dass Mittelwert und Median der Serum-Kreatinin-Werte niedriger als in den Phase-III-Studien waren.

##### b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Everolimus zurückzuführen sind, und die während der klinischen Studien der Phase III beobachtet wurden. Sofern nicht anders angegeben, wurden diese Beschwerden durch eine erhöhte Inzidenz in Phase-III-Studien identifiziert, die Everolimus-behandelte Patienten mit Patienten mit einem Everolimus-freien Standardtherapieschema verglichen haben, oder durch die gleiche Häufigkeit, falls das Ereignis eine bekannte Nebenwirkung des Komparators MPA in Nieren- und Herz-Transplantationsstudien ist (siehe Abschnitt 5.1). Sofern nicht anders angegeben, ist das Nebenwirkungsprofil in allen Transplantatindikationen relativ einheitlich. Die Zusammenstellung erfolgte gemäß der MedDRA-Standardorganklassifizierung.

Die Nebenwirkungen sind gemäß ihren Häufigkeiten aufgelistet, die wie folgt definiert sind: 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 ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 4:** Nebenwirkungen, möglicherweise oder wahrscheinlich bedingt durch Everolimus

| <b>Körpersystem</b>                                        | <b>Häufigkeiten</b> | <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitärer Befall                         | Sehr häufig         | Infektionen (virale, bakterielle und Pilzinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (einschließlich Pneumonie) <sup>1</sup> , Harnwegsinfektionen <sup>2</sup> |
|                                                            | Häufig              | Sepsis, Wundinfektionen                                                                                                                                                                                           |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen  | Häufig              | Maligne oder unspezifische Tumoren, maligne und unspezifische Hautneoplasien                                                                                                                                      |
|                                                            | Gelegentlich        | Lymphome / Posttransplant-Lymphome (PTLD)                                                                                                                                                                         |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | Sehr häufig         | Leukopenie, Anämie / Erythropenie, Thrombozytopenie <sup>1</sup>                                                                                                                                                  |
|                                                            | Häufig              | Panzytopenie, thrombotische Mikroangiopathien (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura / hämolytisch-urämisches Syndrom)                                                                          |
| Endokrine Erkrankungen                                     | Gelegentlich        | Männlicher Hypogonadismus (Testosteron erniedrigt, FSH und LH erhöht)                                                                                                                                             |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Sehr häufig         | Hyperlipidämie (Cholesterin und Triglyceride), Neuauftreten eines Diabetes mellitus, Hypokaliämie                                                                                                                 |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Sehr häufig         | Schlaflosigkeit, Angstzustände                                                                                                                                                                                    |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Sehr häufig         | Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                     |
| Herzerkrankungen                                           | Sehr häufig         | Perikarderguss <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | Häufig              | Tachykardie                                                                                                                                                                                                       |
| Gefäßerkrankungen                                          | Sehr häufig         | Hypertonie, venöse thromboembolische Ereignisse                                                                                                                                                                   |
|                                                            | Häufig              | Lymphozele <sup>4</sup> , Epistaxis, Nierentransplantatthrombose                                                                                                                                                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr häufig         | Pleuraerguss <sup>1</sup> , Husten <sup>1</sup> , Dyspnoe <sup>1</sup>                                                                                                                                            |
|                                                            | Gelegentlich        | Interstitielle Lungenerkrankung <sup>5</sup>                                                                                                                                                                      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes                   | Sehr häufig         | Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen                                                                                                                                                                      |
|                                                            | Häufig              | Pankreatitis, Stomatitis / Ulzerationen im Mund, oropharyngeale Schmerzen                                                                                                                                         |
| Erkrankungen der Leber und Gallenblase                     | Gelegentlich        | Nicht-infektiöse Hepatitis, Gelbsucht                                                                                                                                                                             |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes             | Häufig              | Angioödem <sup>6</sup> , Akne, Ausschlag                                                                                                                                                                          |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | Häufig              | Myalgie, Arthralgie                                                                                                                                                                                               |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                       | Häufig              | Proteinurie <sup>2</sup> , renale tubuläre Nekrose <sup>7</sup>                                                                                                                                                   |

| Körpersystem                                                 | Häufigkeiten | Nebenwirkungen                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Häufig       | Erektile Dysfunktion, Menstruationsstörung (einschließlich Amenorrhö und Menorrhagie) |
|                                                              | Gelegentlich | Ovarialzyste                                                                          |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig  | Periphere Ödeme, Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Pyrexie                            |
|                                                              | Häufig       | Narbenhernie                                                                          |
| Untersuchungen                                               | Häufig       | Abnorme Leberenzymwerte <sup>8</sup>                                                  |

<sup>1</sup> bei Nieren- und Lebertransplantation häufig

<sup>2</sup> bei Herz- und Lebertransplantation häufig

<sup>3</sup> bei Herztransplantation

<sup>4</sup> bei Nieren- und Herztransplantation

<sup>5</sup> Eine SMQ(Standardised MedDRA Query)-Suche nach Interstitieller Lungenerkrankung (ILD) zeigte die Häufigkeit von ILD in den klinischen Studien. Diese breitgestreute Suche umfasste auch Fälle, die durch damit verbundene Ereignisse, z. B. Infektionen, verursacht waren. Die hier angeführte Häufigkeitskategorie wurde aus der medizinischen Überprüfung der bekannten Fälle abgeleitet.

<sup>6</sup> vorwiegend bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer erhielten

<sup>7</sup> bei Nierentransplantation

<sup>8</sup>  $\gamma$ -GT, AST, ALT erhöht

#### c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Präklinische toxikologische Studien haben gezeigt, dass Everolimus die Spermatogenese reduzieren kann; die männliche Infertilität muss als potenzielles Risiko bei einer anhaltenden Everolimus-Therapie erachtet werden.

Es gibt Literaturberichte über eine reversible Azoospermie und Oligospermie bei Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden.

In kontrollierten klinischen Studien über mindestens ein Jahr wurden insgesamt 3.256 Patienten, die Everolimus in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, überwacht; insgesamt 3,1 % entwickelten Malignome, wobei 1,0 % Hautmalignome entwickelten und 0,60 % Lymphome oder lymphoproliferative Erkrankungen entwickelten.

Bei Patienten, die Rapamycin samt seinen Derivaten, Everolimus eingeschlossen, erhielten, traten Fälle einer vereinzelt tödlich verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankung auf, die eine intraparenchymale Entzündung der Lungen (Pneumonitis) und/oder Fibrosen von nicht infektiöser Ätiologie einschloss. Zumeist ist nach Absetzen von Everolimus und/oder unter Gabe von Glukokortikoiden die Erkrankung rückläufig. Allerdings sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang aufgetreten.

#### d) Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden anhand der Erfahrung mit Everolimus nach der Markteinführung aus Spontanmeldungen und Literaturberichten erhoben. Da diese Ereignisse freiwillig für eine Patientenpopulation von unbekannter Größe gemeldet werden, kann ihre Häufigkeit nicht zuverlässig abgeschätzt werden und wird daher als „nicht bekannt“ klassifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklassen angeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

**Tabelle 5:** Nebenwirkungen aus Spontan- und Literaturberichten (Häufigkeit nicht bekannt)

| <b>Körpersystem</b>                                        | <b>Häufigkeiten</b> | <b>Nebenwirkungen</b>                     |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|
| Stoffwechsel und Ernährungsstörungen                       | Nicht bekannt       | Eisenmangel                               |
| Gefäßerkrankungen                                          | Nicht bekannt       | Leukozytoklastische Vaskulitis, Lymphödem |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nicht bekannt       | Proteinose der Lungenalveolen             |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Nicht bekannt       | Erythrodermie                             |

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsinformationen für Kinder und Jugendliche basieren auf 36-Monatsdaten bei nieren- und 24-Monatsdaten bei lebertransplantierten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

In Tierstudien zeigte Everolimus ein niedriges akut toxisches Potenzial. Nach oraler Einmalgabe einer Dosis von 2.000 mg/kg (Grenzttest) wurde weder bei Ratten noch bei Mäusen Letalität oder schwere Toxizität beobachtet.

Dokumentierte Erfahrungen mit einer Überdosierung beim Menschen sind sehr begrenzt; es gibt einen einzigen Fall einer versehentlichen Einnahme von 1,5 mg Everolimus durch ein 2 Jahre altes Kind, wobei keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden. Transplantationspatienten erhielten Einzeldosen bis zu 25 mg bei akzeptabler akuter Verträglichkeit.

Bei allen Fällen von Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.  
ATC Code: L04AA18

#### Wirkmechanismus

Everolimus, ein Inhibitor des Proliferationssignals, verhindert die Abstoßung allogener Transplantate bei Nagetieren und im nicht humanen Primatenmodell für Allotransplantationen. Es übt seine immunsuppressive Wirkung aus, indem es die Proliferation und damit die klonale Expansion antigenaktivierter T-Zellen hemmt, welche durch T-Zell-spezifische Interleukine, z. B. Interleukin-2 und Interleukin-15, gesteuert werden. Everolimus hemmt einen intrazellulären Signalweg, welcher durch die Bindung dieser T-Zell-Wachstumsfaktoren an die entsprechenden Rezeptoren angestoßen wird, und welcher normalerweise zur Zellproliferation führt. Die Blockade dieses Signals durch Everolimus führt zum Verbleiben der Zellen im G<sub>1</sub>-Stadium des Zellzyklus.

Auf molekularer Ebene bildet Everolimus einen Komplex mit dem zytoplasmatischen Protein FKBP-12. In Anwesenheit von Everolimus wird die Wachstumsfaktor-stimulierte Phosphorylierung der p70-S6-Kinase gehemmt. Da die Phosphorylierung der p70-S6-Kinase unter Kontrolle von FRAP (auch mTOR genannt) steht, liegt es nahe anzunehmen, dass der Everolimus-FKBP-12-Komplex an FRAP bindet und auf diese Weise dessen Funktion beeinflusst. FRAP ist ein regulierendes Schlüsselprotein, welches den Zellmetabolismus, das Wachstum und die Proliferation regelt. Die Unterbindung der FRAP-Funktion erklärt somit den durch Everolimus verursachten Stillstand des Zellzyklus.

Everolimus hat demnach einen anderen Wirkmechanismus als Ciclosporin. In präklinischen Modellen zur Allotransplantation war die Kombination von Everolimus mit Ciclosporin wirksamer als einer der beiden Wirkstoffe alleine.

Die Wirkung von Everolimus ist nicht auf T-Zellen beschränkt. Es hemmt vielmehr generell eine durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation von sowohl hämatopoetischen als auch nicht hämatopoetischen Zellen, wie z. B. jene der vaskulären glatten Muskelzellen. Die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen, welche durch eine Verletzung der Endothelzellen ausgelöst wird und zur Bildung einer Neointima führt, spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der chronischen Abstoßung. Präklinische Studien mit Everolimus zeigten eine Hemmung der Bildung der Neointima an einem Rattenaorta-Allotransplantationsmodell.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Nierentransplantation*

Everolimus in konstanten Dosen von 1,5 mg/Tag bzw. 3 mg/Tag in Kombination mit Standard-Dosierungen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden wurde in zwei Phase-III-Studien an *de-novo*-nierentransplantierten Erwachsenen untersucht (B201 und B251). Mycophenolatmofetil (MMF) 1 g zweimal täglich wurde als Vergleich eingesetzt. Die co-primären kombinierten Endpunkte waren Versagen der Wirksamkeit (durch Biopsie gesicherte akute Abstoßung, Transplantatverlust, Tod oder Loss to follow-up) nach 6 Monaten und Transplantatverlust, Tod oder Loss to follow-up nach 12 Monaten. Everolimus war insgesamt MMF in diesen Studien nicht unterlegen. Die Inzidenz der durch Biopsie gesicherten akuten Abstoßung nach 6 Monaten betrug in der Studie B201 21,6 %, 18,2 % bzw. 23,5 % für die Everolimus 1,5 mg/Tag-, Everolimus 3 mg/Tag- bzw. MMF-Gruppen. In der Studie B251 betrugen die Inzidenzen 17,1 %, 20,1 % bzw. 23,5 % für die Everolimus 1,5 mg/Tag-, Everolimus 3 mg/Tag- bzw. MMF-Gruppen.

Eine eingeschränkte Transplantatfunktion mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten wurde häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die Everolimus in Kombination mit einer vollen Dosis Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, als bei den MMF-Patienten. Dieser Effekt weist darauf hin, dass Everolimus die Ciclosporin-Nephrotoxizität verstärkt.

Pharmakodynamische Arzneimittelkonzentrations-Analysen zeigten, dass sich die Nierenfunktion mit einer geringeren Ciclosporin-Exposition nicht verschlechterte während die Wirksamkeit erhalten blieb, solange der Everolimus-Talblutspiegel über 3 ng/ml gehalten wurde.

Dieses Konzept hat sich nachträglich in zwei weiteren Phase-III-Studien (A2306 und A2307, mit 237 bzw. 256 Patienten) bestätigt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus 1,5 mg und 3 mg pro Tag (Startdosierung, gefolgt von einer Dosierung, welche auf einem Ziel-Talblutspiegel von  $\geq 3$  ng/ml basiert) in Kombination mit reduzierter Ciclosporin-Exposition evaluierten. In beiden Studien wurde die Nierenfunktion erhalten ohne die Wirksamkeit zu schmälern. Allerdings gab es in diesen Studien keinen Vergleichsarm ohne Everolimus.

Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete, kontrollierte Phase-III-Studie A2309 wurde mit 833 *de-novo*-Nierentransplantat-Empfängern abgeschlossen. Die Patienten wurden entweder für 12 Monate zufällig einem von 2 Everolimus-Regimen zugeordnet, die sich in der Everolimus-Dosis unterschieden und mit dosisreduziertem Ciclosporin kombiniert wurden, oder sie wurden mit einem Standardregime von MPA + Ciclosporin behandelt. Alle Patienten erhielten eine Basiliximab-Therapie vor der Transplantation und an Tag 4 nach der Transplantation. Steroide wurden falls erforderlich nach der Transplantation gegeben.

Die Anfangsdosierungen in den zwei Everolimus-Gruppen waren 1,5 mg/Tag und 3 mg/Tag, verabreicht in zwei Einzelgaben. Diese wurden ab Tag 5 modifiziert, um die Everolimus-Ziel-Talblutspiegel von jeweils 3–8 ng/ml und 6–12 ng/ml zu halten. Die Mycophenolsäure-Dosierung betrug 1,44 g/Tag. Die Ciclosporin-Dosierungen wurden angepasst, um den Bereich der Ziel-Talblutspiegel wie in Tabelle 6 aufgeführt zu halten. Die tatsächlich gemessenen Werte der Everolimus- und Ciclosporin-Blutkonzentration ( $C_0$  und  $C_2$ ) sind in Tabelle 7 dargestellt.

Obwohl das höhere Everolimus-Dosierungsregime genauso wirksam wie das niedrigere Dosierungsregime ist, war das Gesamtsicherheitsprofil schlechter, und folglich wird das höhere Dosierungsregime nicht empfohlen.

Das niedrige Dosierungsregime ist das für Everolimus empfohlene (siehe Abschnitt 4.2).

**Tabelle 6:** Studie A2309: Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel

| <b>Zielbereich<br/>Ciclosporin <math>C_0</math> (ng/ml)</b> | <b>Monat 1</b> | <b>Monat 2–3</b> | <b>Monat 4–5</b> | <b>Monat 6–12</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|
| Everolimus-Gruppen                                          | 100–200        | 75–150           | 50–100           | 25–50             |
| MPA-Gruppe                                                  | 200–300        | 100–250          | 100–250          | 100–250           |

**Tabelle 7:** Studie A2309: Gemessene Ciclosporin- und Everolimus-Talblutspiegel

| <b>Talblutspiegel (ng/ml)</b> | <b>Everolimus-Gruppen (niedrig dosiertes Ciclosporin)</b> |                |                            |                | <b>MPA (Ciclosporin-Standardddosis)</b> |                |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|-----------------------------------------|----------------|
|                               | <b>Everolimus 1,5 mg</b>                                  |                | <b>Everolimus 3,0 mg</b>   |                | <b>Myfortic 1,44 g</b>                  |                |
| <b>Ciclosporin</b>            | C <sub>0</sub>                                            | C <sub>2</sub> | C <sub>0</sub>             | C <sub>2</sub> | C <sub>0</sub>                          | C <sub>2</sub> |
| Tag 7                         | 195 ± 106                                                 | 847 ± 412      | 192 ± 104                  | 718 ± 319      | 239 ± 130                               | 934 ± 438      |
| Monat 1                       | 173 ± 84                                                  | 770 ± 364      | 177 ± 99                   | 762 ± 378      | 250 ± 119                               | 992 ± 482      |
| Monat 3                       | 122 ± 53                                                  | 580 ± 322      | 123 ± 75                   | 548 ± 272      | 182 ± 65                                | 821 ± 273      |
| Monat 6                       | 88 ± 55                                                   | 408 ± 226      | 80 ± 40                    | 426 ± 225      | 163 ± 103                               | 751 ± 269      |
| Monat 9                       | 55 ± 24                                                   | 319 ± 172      | 51 ± 30                    | 296 ± 183      | 149 ± 69                                | 648 ± 265      |
| Monat 12                      | 55 ± 38                                                   | 291 ± 155      | 49 ± 27                    | 281 ± 198      | 137 ± 55                                | 587 ± 241      |
| <b>Everolimus</b>             | (Ziel-C <sub>0</sub> 3–8)                                 |                | (Ziel-C <sub>0</sub> 6–12) |                | –                                       |                |
| Tag 7                         | 4,5 ± 2,3                                                 |                | 8,3 ± 4,8                  |                | –                                       |                |
| Monat 1                       | 5,3 ± 2,2                                                 |                | 8,6 ± 3,9                  |                | –                                       |                |
| Monat 3                       | 6,0 ± 2,7                                                 |                | 8,8 ± 3,6                  |                | –                                       |                |
| Monat 6                       | 5,3 ± 1,9                                                 |                | 8,0 ± 3,1                  |                | –                                       |                |
| Monat 9                       | 5,3 ± 1,9                                                 |                | 7,7 ± 2,6                  |                | –                                       |                |
| Monat 12                      | 5,3 ± 2,3                                                 |                | 7,9 ± 3,5                  |                | –                                       |                |

Zahlen sind Mittelwerte ± SD der gemessenen Werte mit C<sub>0</sub> = Talblutspiegel, C<sub>2</sub> = Wert 2 Stunden nach der letzten Dosis.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine zusammengesetzte Versagensvariable (Biopsie-gesicherte akute Abstoßung, Transplantatverlust, Tod oder Loss to follow-up). Das Ergebnis ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8:** Studie A2309: Zusammengesetzte und individuelle Wirksamkeitsendpunkte nach 6 und 12 Monaten (Inzidenzen in ITT-Population)

|                                                     | Everolimus 1,5 mg<br>n = 277<br>% (n) |                  | Everolimus 3,0 mg<br>n = 279<br>% (n) |                  | MPA 1,44 g<br>n = 277<br>% (n) |                  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
|                                                     | 6 Mo                                  | 12 Mo            | 6 Mo                                  | 12 Mo            | 6 Mo                           | 12 Mo            |
| <b>Zusammengesetzter Endpunkt</b><br>(1° Kriterium) | <b>19,1 (53)</b>                      | <b>25,3 (70)</b> | <b>16,8 (47)</b>                      | <b>21,5 (60)</b> | <b>18,8 (52)</b>               | <b>24,2 (67)</b> |
| Differenz % ( <i>Everolimus</i> - <i>MPA</i> )      | 0,4 %                                 | 1,1 %            | -1,9 %                                | -2,7 %           | –                              | –                |
| 95 %-KI                                             | (-6,2; 6,9)                           | (-6,1; 8,3)      | (-8,3; 4,4)                           | (-9,7; 4,3)      | –                              | –                |
| <b>Individuelle Endpunkte</b><br>(2° Kriterium)     |                                       |                  |                                       |                  |                                |                  |
| Behandelte BPAR                                     | <b>10,8 (30)</b>                      | <b>16,2 (45)</b> | <b>10,0 (28)</b>                      | <b>13,3 (37)</b> | <b>13,7 (38)</b>               | <b>17,0 (47)</b> |
| Transplantatverlust                                 | <b>4,0 (11)</b>                       | <b>4,3 (12)</b>  | <b>3,9 (11)</b>                       | <b>4,7 (13)</b>  | <b>2,9 (8)</b>                 | <b>3,2 (9)</b>   |
| Tod                                                 | <b>2,2 (6)</b>                        | <b>2,5 (7)</b>   | <b>1,8 (5)</b>                        | <b>3,2 (9)</b>   | <b>1,1 (3)</b>                 | <b>2,2 (6)</b>   |
| Loss to follow-up                                   | <b>3,6 (10)</b>                       | <b>4,3 (12)</b>  | <b>2,5 (7)</b>                        | <b>2,5 (7)</b>   | <b>1,8 (5)</b>                 | <b>3,2 (9)</b>   |
| <b>Kombinierte Endpunkte</b><br>(2° Kriterium)      |                                       |                  |                                       |                  |                                |                  |
| Transplantatverlust / Tod                           | <b>5,8 (16)</b>                       | <b>6,5 (18)</b>  | <b>5,7 (16)</b>                       | <b>7,5 (21)</b>  | <b>4,0 (11)</b>                | <b>5,4 (15)</b>  |
| Transplantatverlust / Tod /<br>Loss to follow-up    | <b>9,4 (26)</b>                       | <b>10,8 (30)</b> | <b>8,2 (23)</b>                       | <b>10,0 (28)</b> | <b>5,8 (16)</b>                | <b>8,7 (24)</b>  |

Mo = Monate, 1° = primäres, 2° = sekundäres, KI = Konfidenzintervall, Nicht-Unterlegenheitsmarge war 10 %, Gemischter Endpunkt: behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßung (BPAR), Transplantatverlust, Tod oder Loss to follow-up

Veränderungen in der Nierenfunktion, dargestellt anhand der durch die MDRD-Formel berechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR), sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Die Proteinurie wurde bei planmäßigen Visiten durch eine Probenanalyse von Protein im Urin bezogen auf Kreatinin im Urin untersucht (siehe Tabelle 10). Ein Konzentrationseffekt, bezogen auf die Proteinuriespiegel und Everolimus-Talspiegel, hat sich besonders bei Werten von  $C_{min}$  über 8 ng/ml gezeigt.

Nebenwirkungen, die in dem empfohlenen (niedrig-dosierten) Everolimus-Regime häufiger berichtet worden sind als in der MPA-Kontrollgruppe, sind in Tabelle 4 berücksichtigt worden. Bei Everolimus-behandelten Patienten ist eine geringere Häufigkeit an viralen Infektionen berichtet worden, hauptsächlich resultierend aus den geringeren Berichtsraten an CMV-Infektionen (0,7 % vs. 5,95 %) und BK-Virusinfektionen (1,5 % vs. 4,8 %).

**Tabelle 9:** Studie A2309: Nierenfunktion (MDRD berechnete GFR) nach 12 Monaten (ITT-Population)

|                                                    | <b>Everolimus<br/>1,5 mg<br/>n = 277</b> | <b>Everolimus<br/>3,0 mg<br/>n = 279</b> | <b>MPA<br/>1,44 g<br/>n = 277</b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| 12-Monate Mittel-GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 54,6                                     | 51,3                                     | 52,2                              |
| Differenz im Mittel (Everolimus - MPA)             | 2,37                                     | -0,89                                    | –                                 |
| 95 %-KI                                            | (-1,7, 6,4)                              | (-5,0, 3,2)                              | –                                 |

12-Monate fehlende GFR-Werterhebung: Transplantatverlust = 0; Tod oder Loss to follow-up for renal function = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: Ende der Behandlung (bis Monat 12)).

MDRD: modification of diet in renal disease

**Tabelle 10:** Studie A2309: Verhältnis von Urin-Protein zu Kreatinin

|                           | <b>Behandlung</b> | <b>Kategorie der Proteinurie (mg/mmol)</b> |                                           |                                                     |                                            |
|---------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                           |                   | <b>normal %<br/>(n)<br/>(&lt;3,39)</b>     | <b>mild %<br/>(n)<br/>(3,39–&lt;33,9)</b> | <b>sub-nephrotisch %<br/>(n)<br/>(33,9–&lt;339)</b> | <b>nephrotisch %<br/>(n)<br/>(&gt;339)</b> |
| <b>Monat 12<br/>(TED)</b> | Everolimus 1,5 mg | <b>0,4 (1)</b>                             | <b>64,2 (174)</b>                         | <b>32,5 (88)</b>                                    | <b>3,0 (8)</b>                             |
|                           | Everolimus 3 mg   | <b>0,7 (2)</b>                             | <b>59,2 (164)</b>                         | <b>33,9 (94)</b>                                    | <b>5,8 (16)</b>                            |
|                           | MPA 1,44 g        | <b>1,8 (5)</b>                             | <b>73,1 (198)</b>                         | <b>20,7 (56)</b>                                    | <b>4,1 (11)</b>                            |

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Treatment endpoint (Wert nach 12 Monaten oder LOCF = letzte übertragene Beobachtung)

### *Herztransplantation*

In der Phase-III-Herz-Studie (B253) wurden beide Dosierungen von Everolimus – 1,5 mg/Tag und 3 mg/Tag – in Kombination mit Standarddosierungen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden versus Azathioprin (AZA) 1–3 mg/kg/Tag untersucht. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus der Inzidenz der akuten Abstoßung  $\geq$  ISHLT-Grad 3A, akuter Abstoßung in Verbindung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, Verlust des Transplantats, Tod des Patienten oder Loss to follow-up nach 6, 12 und 24 Monaten. Beide Dosierungen von Everolimus waren AZA nach 6, 12 und 24 Monaten überlegen. Die Inzidenz der Biopsie-belegten Abstoßung  $\geq$  ISHLT-Grad 3A im Monat 6 betrug 27,8 % in der 1,5-mg/Tag-Gruppe, 19 % in der 3-mg/Tag-Gruppe bzw. 41,6 % in der AZA-Gruppe ( $p = 0,003$  für 1,5 mg versus Kontrolle,  $< 0,001$  für 3 mg versus Kontrolle).

Basierend auf den Daten des intravasalen Ultraschalls der Koronararterien, die von einer Untergruppe der Studienpopulation erhoben wurden, waren beide Dosierungen von Everolimus statistisch signifikant wirksamer als AZA zur Vorbeugung der Transplantat-Vaskulopathie (definiert als Ansteigen der maximalen Intimadicke von  $\geq 0,5$  mm, ausgehend vom Ausgangswert bei mindestens 1 Schnitt der automatischen Pullback-Sequenz), einem wichtigen Risikofaktor für den Langzeit-Transplantatverlust.

Erhöhte Serum-Kreatinin-Werte wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die Everolimus in Kombination mit voller Dosierung von Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, als bei Patienten unter AZA. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Everolimus die Ciclosporin-induzierte Nephrotoxizität erhöht.

In der Studie A2411, einer randomisierten, 12 Monate andauernden Open-Label-Studie an *de-novo*-herztransplantierten Patienten, wurde Everolimus in Kombination mit reduzierten Ciclosporin-Mikroemulsion-Dosen und Kortikosteroiden verglichen mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Standarddosen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden. Die Everolimus-Gabe wurde mit 1,5 mg/Tag begonnen, und die Dosis wurde angepasst mit dem Ziel, die Everolimus-Talblutspiegel zwischen 3–8 ng/ml aufrechtzuerhalten. Die MMF-Gabe wurde mit einer Dosis von 1.500 mg zweimal täglich begonnen. Die Dosen der Ciclosporin-Mikroemulsion wurden angepasst, um die folgenden Zieltalblutspiegel (in ng/ml) zu erzielen:

**Tabelle 11:** Ziel-Talblutspiegel für Ciclosporin bei oraler Anwendung nach Monaten

| <b>Ciclosporin-Zieltalblutspiegel (C<sub>0</sub>)</b> | Monat 1        | Monat 2        | Monat 3–4      | Monat 5–6     | Monat 7–12    |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Everolimus-Gruppe</b>                              | <b>200–350</b> | <b>150–250</b> | <b>100–200</b> | <b>75–150</b> | <b>50–100</b> |
| <b>MMF-Gruppe</b>                                     | 200–350        | 200–350        | 200–300        | 150–250       | 100–250       |

Die tatsächlich gemessenen Blutspiegel werden in Tabelle 12 gezeigt.

**Tabelle 12:** Studie A2411: Zusammenfassende Statistik der Ciclosporin-A(CsA)-Blutspiegel\* (Mittelwert ± SD)

|                 | <b>Everolimus-Gruppe<br/>(n = 91)</b> | <b>MMF-Gruppe<br/>(n = 83)</b> |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Visite</b>   | C <sub>0</sub>                        | C <sub>0</sub>                 |
| <b>Tag 4</b>    | 154 ± 71<br>n = 79                    | 155 ± 96<br>n = 74             |
| <b>Monat 1</b>  | 245 ± 99<br>n = 76                    | 308 ± 96<br>n = 71             |
| <b>Monat 3</b>  | 199 ± 96<br>n = 70                    | 256 ± 73<br>n = 70             |
| <b>Monat 6</b>  | 157 ± 61<br>n = 73                    | 219 ± 83<br>n = 67             |
| <b>Monat 9</b>  | 133 ± 67<br>n = 72                    | 187 ± 58<br>n = 64             |
| <b>Monat 12</b> | 110 ± 50<br>n = 68                    | 180 ± 55<br>n = 64             |

\* Vollblut-Talspiegel (C<sub>0</sub>)

Veränderungen der Nierenfunktion werden in Tabelle 13 dargestellt. Die Ergebnisse der Wirksamkeit werden in Tabelle 14 gezeigt.

**Tabelle 13:** Studie A2411: Änderung der Kreatinin-Clearance während der Studie (Patienten mit paarweisen Werten)

|          |                     | <b>Geschätzte Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault)*<br/>ml/min</b> |                           |                                         |
|----------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
|          |                     | <b>Ausgangswert</b>                                                 | <b>Wert zum Zeitpunkt</b> | <b>Unterschied zwischen den Gruppen</b> |
|          |                     | <b>Mittelwert (± SD)</b>                                            | <b>Mittelwert (± SD)</b>  | <b>Mittelwert (95 %-KI)</b>             |
| Monat 1  | Everolimus (n = 87) | 73,8 (± 27,8)                                                       | 68,5 (± 31,5)             | -7,3                                    |
|          | MMF (n = 78)        | 77,4 (± 32,6)                                                       | 79,4 (± 36,0)             | (-18,1; 3,4)                            |
| Monat 6  | Everolimus (n = 83) | 74,4 (± 28,2)                                                       | 65,4 (± 24,7)             | -5,0                                    |
|          | MMF (n = 72)        | 76,0 (± 31,8)                                                       | 72,4 (± 26,4)             | (-13,6; 2,9)                            |
| Monat 12 | Everolimus (n = 71) | 74,8 (± 28,3)                                                       | 68,7 (± 27,7)             | -1,8                                    |
|          | MMF (n = 71)        | 76,2 (± 32,1)                                                       | 71,9 (± 30,0)             | (-11,2; 7,5)                            |

\* schließt Patienten mit Werten sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch bei der Visite ein

**Tabelle 14:** Studie A2411: Ereignisfrequenz der Wirksamkeit (Inzidenzen in der ITT-Population)

| <b>Wirksamkeitsendpunkt</b>                        | <b>Everolimus<br/>n = 92</b> | <b>MMF<br/>n = 84</b> | <b>Unterschied der Ereignisfrequenz<br/><br/>Mittelwert (95 %-KI)</b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Nach 6 Monaten</b>                              |                              |                       |                                                                       |
| Biopsie-gesicherte akute Abstoßung ≥ ISHLT-Grad 3A | 18 (19,6 %)                  | 23 (27,4 %)           | -7,8 (-20,3; 4,7)                                                     |
| Gesamtes Wirksamkeitsversagen*                     | 26 (28,3 %)                  | 31 (36,9 %)           | -8,6 (-22,5; 5,2)                                                     |
| <b>Nach 12 Monaten</b>                             |                              |                       |                                                                       |
| Biopsie-gesicherte akute Abstoßung ≥ ISHLT-Grad 3A | 21 (22,8 %)                  | 25 (29,8 %)           | -6,9 (-19,9; 6,1)                                                     |
| Gesamtes Wirksamkeitsversagen*                     | 30 (32,6 %)                  | 35 (41,7 %)           | -9,1 (-23,3; 5,2)                                                     |
| Tod oder Transplantatverlust / Retransplantation   | 10 (10,9 %)                  | 10 (11,9 %)           | –                                                                     |

\* Gesamtes Wirksamkeitsversagen: Eines der folgenden: akute Abstoßungen ≥ Grad 3A, akute Abstoßung in Verbindung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, Transplantatverlust, Tod oder Loss to follow-up.

In der Studie A2310, einer Phase III, multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Studie wurden zwei Everolimus-/niedrigdosiertes-Ciclosporin-Regime mit einem Standard-Mycophenolatmofetil (MMF)/Ciclosporin-Regime über 24 Monate verglichen. Der Einsatz der Induktionstherapie war zentrumsspezifisch (keine Induktion oder Basiliximab oder Thymoglobulin). Alle Patienten erhielten Kortikosteroide.

Die Anfangsdosierungen in den Everolimus-Gruppen betrugen 1,5 mg/Tag und 3 mg/Tag und wurden angepasst, um Everolimus-Zieltalblutspiegel von 3–8 ng/ml bzw. 6–12 ng/ml zu erreichen. Die MMF-Dosis betrug 3 g/Tag. Die Ciclosporin-Dosierungen erzielten die gleichen Talblutspiegel wie in Studie A2411. Die Everolimus- und Ciclosporin-Blutspiegel sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Die Rekrutierung für den experimentellen, höher dosierten Everolimus-Behandlungsarm wurde frühzeitig beendet, da innerhalb der ersten 90 Tage nach Randomisierung eine erhöhte Rate an Todesfällen aufgrund von Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen auftrat.

**Tabelle 15:** Studie A2310: Gemessene Ciclosporin(CsA)- und Everolimus-Talblutspiegel

| Besuchsfenster | Everolimus 1,5 mg / niedrig dosiertes CsA<br>n = 279 |                                    | MMF 3 g / CsA-<br>Standarddosis<br>n = 268 |
|----------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
|                | Everolimus (C <sub>0</sub> ng/ml)                    | Ciclosporin (C <sub>0</sub> ng/ml) |                                            |
| Tag 4          | 5,7 (4,6)                                            | 153 (103)                          | 151 (101)                                  |
| Monat 1        | 5,2 (2,4)                                            | 247 (91)                           | 269 (99)                                   |
| Monat 3        | 5,4 (2,6)                                            | 209 (86)                           | 245 (90)                                   |
| Monat 6        | 5,7 (2,3)                                            | 151 (76)                           | 202 (72)                                   |
| Monat 9        | 5,5 (2,2)                                            | 117 (77)                           | 176 (64)                                   |
| Monat 12       | 5,4 (2,0)                                            | 102 (48)                           | 167 (66)                                   |

Zahlen sind die Mittelwerte ± (Standardabweichung) der gemessenen Werte mit C<sub>0</sub> = Talblutspiegel

Die Ergebnisse der Wirksamkeit im Monat 12 werden in Tabelle 16 gezeigt.

**Tabelle 16:** Studie A2310: Inzidenzraten der Wirksamkeitsendpunkte nach Behandlungsgruppe (ITT Population – 12-Monats-Analyse)

|                                           | Everolimus 1,5 mg<br>n = 279 | MMF<br>n = 271 |
|-------------------------------------------|------------------------------|----------------|
| Wirksamkeitsendpunkte                     | n (%)                        | n (%)          |
| Primär: Gesamtes Wirksamkeitsversagen     | 99 (35,1)                    | 91 (33,6)      |
| - AR verbunden mit HDC                    | 11 (3,9)                     | 7 (2,6)        |
| - BPAR mit ISHLT-Grad ≥ 3A                | 63 (22,3)                    | 67 (24,7)      |
| - Tod                                     | 22 (7,8)                     | 13 (4,8)       |
| - Transplantatverlust / Retransplantation | 4 (1,4)                      | 5 (1,8)        |
| - Loss to follow-up                       | 9 (3,2)                      | 10 (3,7)       |

Gesamtes Wirksamkeitsversagen: Biopsie-gesicherte akute Abstoßung (BPAR) Episoden mit ISHLT-Grad ≥ 3A, akute Abstoßung (AR) verbunden mit hämodynamischer Durchblutungsstörung (HDC), Transplantatverlust / Retransplantation, Tod oder Loss to follow-up.

Die höhere Todesrate im Everolimus-Arm, verglichen mit dem MMF-Arm, war hauptsächlich das Ergebnis einer erhöhten Rate an Todesfällen aufgrund von Infektionen innerhalb der ersten drei Monate bei Everolimus-Patienten, die eine Thymoglobulin-Induktionstherapie erhielten. Das Ungleichgewicht an Todesfällen innerhalb der Thymoglobulin-Untergruppe war besonders evident bei Patienten, die bereits vor der Transplantation hospitalisiert wurden und ein linksventrikuläres Unterstützungssystem hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion während des Studienverlaufs der Studie A2310, bewertet durch die berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe der MDRD-Formel, betrug 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (97,5 %-KI -10,9, -0,2) weniger in der 1,5-mg-Everolimus-Gruppe im 12. Monat.

Dieser Unterschied wurde hauptsächlich in Zentren beobachtet, in denen die mittleren Ciclosporin-Spiegel während des ganzen Studienverlaufs bei Patienten, die Everolimus erhielten, und bei

Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, vergleichbar waren. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit der Reduktion der Ciclosporin-Spiegel bei Kombination mit Everolimus, wie aus Tabelle 17 ersichtlich (siehe auch Abschnitt 4.2).

**Tabelle 17:** Zielwerte für Ciclosporin-Talblutspiegel pro Monat

| <b>Zielbereich<br/>Ciclosporin (C<sub>0</sub>)</b> | Monat 1        | Monat 2        | Monate 3–4     | Monate 5–6    | Monate 7–12   |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Everolimus-Gruppe</b>                           | <b>200–350</b> | <b>150–250</b> | <b>100–200</b> | <b>75–150</b> | <b>50–100</b> |
| <b>MMF-Gruppe</b>                                  | 200–350        | 200–350        | 200–300        | 150–250       | 100–250       |

Zusätzlich wird der Unterschied hauptsächlich durch eine Differenz gesteuert, die während des ersten Monats nach Transplantation auftritt, wenn sich die Patienten noch in einer instabilen hämodynamischen Situation befinden, die möglicherweise die Analyse der Nierenfunktion beeinflusst. Danach war die Abnahme der mittleren GFR von Monat 1 bis Monat 12 in der Everolimus-Gruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (-6,4 vs. -13,7 ml/min,  $p = 0,002$ ).

Proteinurie, ausgedrückt als in den Urin ausgeschiedenes Protein: Kreatininspiegel, die in den Urinstichproben gemessen wurden, neigten bei den mit Everolimus behandelten Patienten dazu höher zu sein. Sub-nephrotische Werte wurden bei 22 % der Patienten beobachtet, die Everolimus erhielten, verglichen mit 8,6 % der MMF-Patienten. Es wurden auch nephrotische Spiegel bei 0,8 % der Patienten berichtet, entsprechend 2 Patienten in jeder Behandlungsgruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen für die 1,5-mg-Everolimus-Gruppe in Studie A2310 sind konsistent mit den Nebenwirkungen in Tabelle 4. Es wurde eine geringere Rate an viralen Infektionen bei Everolimus-behandelten Patienten berichtet, hauptsächlich resultierend aus einer niedrigeren Berichtsfrequenz für CMV-Infektionen, verglichen mit MMF (7,2 % vs. 19,4 %).

#### *Lebertransplantation*

In der Phase-III-Lebertransplantationsstudie (H2304) bei Erwachsenen wurden Patienten eine reduzierte Tacrolimus-Dosierung und Everolimus 1,0 mg zweimal täglich, mit einem Beginn der Everolimus-Dosierung circa 4 Wochen nach Transplantation, verabreicht und versus einer Standard-Tacrolimus-Dosierung untersucht. Die Everolimus-Dosierung wurde angepasst, um Everolimus-Ziel-Talblutspiegel zwischen 3–8 ng/ml im Arm Everolimus plus niedrig dosiertes Tacrolimus zu erreichen. Anschließend wurde die Tacrolimus-Dosierung angepasst, um Zieltalblutspiegel zwischen 3–5 ng/ml über 12 Monate im Everolimus-Arm plus niedrig dosiertes Tacrolimus zu erreichen.

Lediglich 2,6 % der Studienteilnehmer der Studie H2304 waren schwarzer Hautfarbe, so dass diese Studie nur wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population liefert (siehe Abschnitt 4.2).

Insgesamt war in der 12-Monatsanalyse die Inzidenz des kombinierten Endpunkts (tBPAR, Transplantatverlust oder Tod) im Arm Everolimus plus niedrig dosiertes Tacrolimus geringer (6,7 %), verglichen mit dem Tacrolimus-Kontrollarm (9,7 %), und konstante Ergebnisse wurden im Monat 24 beobachtet (siehe Tabelle 18).

Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sind in Tabelle 19 dargestellt.

**Tabelle 18:** Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die Kaplan-Meier(KM)-Inzidenzraten der primären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population – 12- und 24-Monats-Analyse)

| Statistik                                                                                                                  | EVR + red. TAC<br>n = 245 |                 | TAC-Kontrollarm<br>n = 243 |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|----------|
|                                                                                                                            | Monat 12                  | Monat 24        | Monat 12                   | Monat 24 |
| Zahl des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAR*, Transplantatverlust oder Tod) von der Randomisierung bis Monat 12 und 24  | 16                        | 24              | 23                         | 29       |
| KM-Schätzung der Inzidenzrate des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAR*, Transplantatverlust oder Tod) im Monat 12 und 24 | 6,7 %                     | 10,3 %          | 9,7 %                      | 12,5 %   |
| Differenz der KM-Schätzung (vs. Kontrollarm)                                                                               | -3,0 %                    | 2,2 %           |                            |          |
| 97,5 %-KI für die Differenz                                                                                                | (-8,7 %, 2,6 %)           | (-8,8 %, 4,4 %) |                            |          |
| P-Wert des Z-Tests (EVR + reduziertes TAC – Kontrollarm = 0) (kein Differenztest)                                          | 0,230                     | 0,452           |                            |          |
| P-Wert des Z-Tests (EVR + reduziertes TAC – Kontrollarm $\geq 0,12$ ) (Nicht-Unterlegenheits-Test)                         | <0,001                    | <0,001          |                            |          |

\* tBPAR = behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßung

**Tabelle 19:** Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die Inzidenzraten der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population – 12- und 24-Monatsanalyse)

| Wirksamkeitsendpunkte | EVR / Red. TAC<br>N = 245<br>n (%) | TAC-Kontrollarm<br>N = 243<br>n (%) | Risiko Diff.<br>(95 %-KI) | P-Wert* |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------|
| Transplantatverlust   |                                    |                                     |                           |         |
| Monat 12              | 6 (2,4)                            | 3 (1,2)                             | 1,2 (-7,8, 10,2)          | 0,5038  |
| Monat 24              | 9 (3,9)                            | 7 (3,2)                             | 0,8 % (-3,2, 4,7)         | 0,661   |
| Tod                   |                                    |                                     |                           |         |
| Monat 12              | 9 (3,7)                            | 6 (2,5)                             | 1,2 (-7,8, 10,1)          | 0,6015  |
| Monat 24              | 12 (5,2)                           | 10 (4,4)                            | 0,8 % (-3,7, 5,2)         | 0,701   |
| BPAR <sup>1</sup>     |                                    |                                     |                           |         |
| Monat 12              | 10 (4,1)                           | 26 (10,7)                           | -6,6 (-11,2, -2,0)        | 0,0052  |
| Monat 24              | 14 (6,1)                           | 30 (13,3)                           | -7,2 % (-13,5, -0,9)      | 0,010   |
| tBPAR <sup>2</sup>    |                                    |                                     |                           |         |
| Monat 12              | 7 (2,9)                            | 17 (7,0)                            | -4,1 (-8,0, -0,3)         | 0,0345  |
| Monat 24              | 11 (4,8)                           | 18 (7,7)                            | -2,9 % (-7,9, 2,2)        | 0,203   |

<sup>1</sup> BPAR = Biopsie-gesicherte akute Abstoßung; <sup>2</sup> tBPAR = behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßung

\* Alle P-Werte sind für zweiseitige Tests und wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 verglichen.

Der Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung der eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 30) bis Monat 12 und 24 zeigte eine Überlegenheit der Nierenfunktion für den Arm Everolimus plus niedrig dosiertes Tacrolimus (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die eGFR (MDRD 4) im Monat 12 (ITT-Population – 12- und 24-Monatsanalyse)

| Differenz vs. Kontrollarm |     |                                   |                                                                   |               |               |               |
|---------------------------|-----|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Behandlung                | N   | LS Mittelwert<br>(Standardfehler) | LS Mittelwert<br>(Differenz vs.<br>Kontrolle +<br>Standardfehler) | 97,5 %-KI     | P-Wert<br>(1) | P-Wert<br>(2) |
| EVR +<br>reduziertes TAC  |     |                                   |                                                                   |               |               |               |
| Monat 12                  | 244 | -2,23 (1,54)                      | 8,50 (2,12)                                                       | (3,74, 13,27) | <0,001        | <0,001        |
| Monat 24                  | 245 | -7,94 (1,53)                      | 6,66 (2,12)                                                       | (1,9, 11,42)  | <0,0001       | 0,0018        |
| TAC-Kontrollarm           |     |                                   |                                                                   |               |               |               |
| Monat 12                  | 243 | -10,73 (1,54)                     |                                                                   |               |               |               |
| Monat 24                  | 243 | -14,60 (1,54)                     |                                                                   |               |               |               |

Least squares means, 97,5 %-Konfidenzintervalle und P-Werte sind aus einem ANCOVA-Modell, welche Behandlungs- und HCV-Status als Faktoren und die Baseline-eGFR als Covariable enthalten.

P-Wert (1): Nicht-Unterlegenheits-Test mit NI-Schranke = -6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, auf einseitigem 0,0125-Niveau. P-Wert (2): Überlegenheitstest auf zweiseitigem 0,025-Niveau.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei nierentransplantierten und lebertransplantierten pädiatrischen Patienten sollte Everolimus nicht angewendet werden. Die europäische Arzneimittelbehörde hat eine Befreiung von der Verpflichtung zur Übersendung von Studienergebnissen mit herztransplantierten pädiatrischen Patienten ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.2).

Everolimus wurde bei pädiatrischen Empfängern von allogenen Nierentransplantaten (im Alter von 1 bis 18 Jahren, n = 106) in einer Studie über 12 Monate untersucht, welche eine 24-monatige Nachbeobachtungsphase hatte. Diese multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie untersuchte in zwei Parallelgruppen (1:1) Everolimus in Kombination mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung und Absetzen der Kortikosteroidgabe zu Monat 6 nach der Transplantation mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit der Standard-Dosierung Tacrolimus. Nach 12 Monaten war die Wirksamkeit von Everolimus plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung und Absetzen der Kortikosteroide vergleichbar zu der von Mycophenolatmofetil plus Standard-Dosierung Tacrolimus [9,6 % (5/52) versus 5,6 % (3/54)] im Hinblick auf den kombinierten primären Endpunkt bezüglich Wirksamkeitsversagen (CEF): BPAR, Transplantatverlust und Tod. Es kam nur zu Biopsie-gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen; Transplantatverluste oder Todesfälle traten nicht auf. Nach 36 Monaten war der CEF-Endpunkt in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, während behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßungsreaktionen bei jeweils 5 Patienten in beiden Gruppen auftraten. Ein Transplantatverlust trat nur bei einem Patienten (2,1 %) in der Gruppe von Everolimus plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung auf, hingegen trat ein Transplantatverlust in der Gruppe von Mycophenolatmofetil plus Standard-Dosierung Tacrolimus bei 2 Patienten (3,8 %) auf. Während der Studie gab es keine Todesfälle. Extrapolierte Daten aus Everolimus-Nierentransplantationsstudien bei Erwachsenen gegenüber pädiatrischen Everolimus-Studiendaten und Literaturdaten zeigten, dass der kombinierte Wirksamkeitsendpunkt niedriger war als der bei

Erwachsenen. Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt und war zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar.

Insgesamt kam es in der Everolimus-Gruppe bei 35 % der Patienten (18 von 52) gegenüber 17 % der Patienten (9 von 54) in der Kontrollgruppe zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Infektionen. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen oder Infektionen, die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führten, handelte es sich um Einzelfälle, die jeweils nur bei einem Patienten auftraten. In der Studiengruppe mit Everolimus plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung kam es bei zwei Patienten zu einer Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung und bei einem Patienten zu hepatozellulärem Karzinom.

Bei pädiatrischen Empfängern von Lebertransplantaten (im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren, n = 56), die entweder ein komplettes oder technisch modifiziertes Lebertransplantat eines verstorbenen oder lebenden Spenders erhielten, wurde Everolimus zusammen mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung oder Ciclosporin in einer 24-monatigen, multizentrischen, einarmigen Studie untersucht. Das Wirksamkeitsversagen war definiert als kombinierter Endpunkt (tBPAR, Transplantatverlust oder Tod bis Monat 12). Von 56 Patienten erfüllten nur 2 die Kriterien des kombinierten Endpunktes Wirksamkeitsversagen oder eine seiner Einzelkomponenten. Während der Behandlungszeit von 24 Monaten kam es zu keinen Todesfällen oder Transplantatverlusten. Die Verbesserung der Nierenfunktion, ermittelt durch einen Anstieg der mittleren geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Monat 12, betrug 6,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Auch nach 24 Monaten wurde eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet, wobei der Anstieg der mittleren geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ab Baseline 4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betrug.

Bei lebertransplantierten Kindern wurde kein negativer Einfluss auf das Wachstum oder den sexuellen Reifungsprozess beobachtet. Allerdings wurden im Rahmen einer Auswertung der Sicherheitsdaten von Empfängern von Nierentransplantaten im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu Erwachsenen und der entsprechenden publizierten Literatur drei wichtige Sicherheitsbedenken identifiziert: hohe frühzeitige Abbruchraten der Studienmedikation, schwerwiegende Infektionen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen, und die Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD). Die Inzidenz von PTLD war in der Altersgruppe von 2 bis unter 18 Jahren und besonders bei EBV-negativen Kindern unter 2 Jahren verglichen mit Erwachsenen und den Angaben aus der publizierten Literatur höher. Basierend auf den Sicherheitsdaten lässt das Nutzen-Risiko-Profil keine Empfehlung zur Anwendung zu.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Anwendung treten die Everolimus-Spitzenkonzentrationen 1 bis 2 Stunden nach Verabreichung auf. Die Blutspiegel von Everolimus verhalten sich bei transplantierten Patienten über einen Dosisbereich von 0,25 bis 15 mg dosisproportional. Die relative Bioverfügbarkeit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verglichen mit der Tablette beträgt 0,9 (90 %-KI 0,76–1,07) basierend auf dem AUC-Verhältnis.

### Einfluss von Nahrung

C<sub>max</sub> und AUC von Everolimus werden um 60 % bzw. 16 % reduziert, wenn die Tablette gleichzeitig mit einer fettreichen Mahlzeit gegeben wird. Um die Variabilität zu minimieren, sollte Everolimus Ascend entweder immer mit oder immer ohne Nahrung eingenommen werden.

### Verteilung

Das Blut-zu-Plasma-Verhältnis von Everolimus hat konzentrationsabhängig im Bereich von 5 bis 5.000 ng/ml eine Spannweite von 17 % bis 73 %. Bei gesunden Probanden und Patienten mit

moderater Einschränkung der Leberfunktion beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 74 %. Das mit der terminalen Phase assoziierte Verteilungsvolumen ( $V_z/F$ ) bei nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungsphase beträgt  $342 \pm 107$  l.

#### Biotransformation

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein. Nach oraler Gabe ist es der Hauptbestandteil im menschlichen Blut. Im menschlichen Blut wurden bisher sechs Hauptmetaboliten identifiziert, darunter drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische ringoffene Metaboliten und ein Phosphatidylcholkonjugat von Everolimus. Diese Metaboliten wurden auch bei verschiedenen für die Toxizitätsstudien eingesetzten Tierspezies identifiziert und zeigten eine etwa um das 100-Fache geringere Aktivität als Everolimus selbst. Die Ausgangssubstanz dürfte daher die hauptsächliche pharmakologische Gesamtkomplexaktivität von Everolimus beisteuern.

#### Elimination

Nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus an transplantierte Patienten, die Ciclosporin erhalten, findet sich der Großteil der Radioaktivität (80 %) in den Fäzes, und nur ein kleinerer Teil (5 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden. Nicht metabolisierte Substanz wurde in Urin und Fäzes nicht gefunden.

#### Steady-State-Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik war bei nieren- und herztransplantierten Patienten, die Everolimus zweimal täglich gleichzeitig mit Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, vergleichbar. Ein Steady-State-Zustand wird am vierten Tag erreicht; die Blutspiegelwerte akkumulierten auf das 2- bis 3-Fache im Vergleich zum Wert nach der ersten Dosis.  $T_{max}$  tritt 1 bis 2 Stunden nach Verabreichung auf. Bei einer Dosierung von 0,75 bzw. 1,5 mg zweimal täglich beträgt  $C_{max}$  durchschnittlich  $11,1 \pm 4,6$  bzw.  $20,3 \pm 8,0$  ng/ml und die AUC durchschnittlich  $75 \pm 31$  bzw.  $131 \pm 59$  ng  $\times$  h/ml. Die Prädosierung-Talblutspiegel ( $C_{min}$ ) betragen durchschnittlich  $4,1 \pm 2,1$  bzw.  $7,1 \pm 4,6$  ng/ml bei 0,75 bzw. 1,5 mg zweimal täglich. Die Everolimus-Exposition bleibt während des ersten Jahres nach der Transplantation stabil.  $C_{min}$  korreliert signifikant mit der AUC mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen 0,86 und 0,94. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse der untersuchten Population liegt die orale Clearance ( $Cl/F$ ) bei 8,8 l/h (27 % Variation zwischen den Patienten); das zentrale Verteilungsvolumen ( $V_c/F$ ) beträgt 110 l (36 % Variation zwischen den Patienten). Die Variabilität der Blutkonzentrationen beträgt 31 %. Die Eliminationshalbwertszeit ist  $28 \pm 7$  h.

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### *Leberfunktionsstörung*

Im Vergleich zur Everolimus-AUC bei Patienten mit normaler Leberfunktion war die durchschnittliche AUC bei 6 Patienten mit milder Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) um das 1,6-Fache erhöht. In 2 voneinander unabhängig untersuchten Gruppen mit 8 bzw. 9 Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) war die durchschnittliche AUC um das 2,1-Fache bzw. 3,3-Fache höher, und bei 6 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) war die durchschnittliche AUC um das 3,6-Fache höher. Die durchschnittlichen Halbwertszeiten betrugen bei milder, moderater und schwerer Leberfunktionsstörung 52, 59 und 78 Stunden. Die verlängerten Halbwertszeiten verzögern die Zeit bis zum Erreichen der Steady-State-Blutspiegel von Everolimus.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Nierenfunktionsstörung nach der Transplantation ( $Cl_{Kr}$  zwischen 11–107 ml/min) beeinträchtigte die Pharmakokinetik von Everolimus nicht.

##### *Kinder und Jugendliche*

Vierzehn *de-novo*-nierentransplantierte Patienten (Alter 2 bis 16 Jahre) erhielten Everolimus Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Initialdosis von 0,8 mg/m<sup>2</sup>

(maximal 1,5 mg) zweimal täglich mit Ciclosporin-Mikroemulsion. Die Dosen wurden danach individuell eingestellt und zwar basierend auf therapeutischer Blutspiegel-Überwachung, um einen Everolimus-Talblutspiegel von  $\geq 3$  ng/ml vor Gabe aufrechtzuerhalten. Im Steady-State betrug der Talblutspiegel von Everolimus  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml, die  $C_{\max}$  war  $18,2 \pm 5,5$  ng/ml und die AUC  $118 \pm 28$  ng  $\times$  h/ml; diese Werte waren vergleichbar mit jenen bei erwachsenen Patienten, die Everolimus mit dem Ziel erhielten, ähnliche Talblutspiegel vor der Gabe zu erreichen. Im Steady-State betrug Cl/F  $7,1 \pm 1,7$  l/h/m<sup>2</sup> und die Eliminationshalbwertszeit bei pädiatrischen Patienten war  $30 \pm 11$  h.

#### Ältere Patienten

Eine begrenzte Reduktion der oralen Clearance von Everolimus um 0,33 % pro Jahr wird bei Erwachsenen geschätzt (untersuchter Altersrahmen 16–70 Jahre). Eine Dosisanpassung erscheint nicht notwendig.

#### Ethnische Faktoren

Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse der Bevölkerung ist die orale Clearance (Cl/F) bei transplantierten Patienten mit schwarzer Hautfarbe durchschnittlich um 20 % höher. Siehe Abschnitt 4.2.

#### Expositions-Wirkungs-Beziehung

Die durchschnittlichen Talblutspiegel von Everolimus während der ersten 6 Monate nach der Transplantation korrelierten bei nieren- und herztransplantierten Patienten mit der Inzidenz der Biopsie-gesicherten akuten Abstoßung und der Thrombozytopenie (siehe Tabelle 21).

Bei lebertransplantierten Patienten ist das Verhältnis zwischen den durchschnittlichen Everolimus-Talblutspiegeln und der Inzidenz der Biopsie-gesicherten akuten Abstoßung weniger gut definiert. Es wurde keine Korrelation zwischen einer höheren Everolimus-Dosierung und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie einer Thrombozytopenie beobachtet (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Expositions-Wirkungs-Beziehung für Everolimus bei transplantierten Patienten

| <b>Nierentransplantation</b>              |            |         |         |          |           |
|-------------------------------------------|------------|---------|---------|----------|-----------|
| Talblutspiegel (ng/ml)                    | $\leq 3,4$ | 3,5–4,5 | 4,6–5,7 | 5,8–7,7  | 7,8–15,0  |
| Keine Abstoßung                           | 68 %       | 81 %    | 86 %    | 81 %     | 91 %      |
| Thrombozytopenie ( $<100 \times 10^9/l$ ) | 10 %       | 9 %     | 7 %     | 14 %     | 17 %      |
| <b>Herztransplantation</b>                |            |         |         |          |           |
| Talblutspiegel (ng/ml)                    | $\leq 3,5$ | 3,6–5,3 | 5,4–7,3 | 7,4–10,2 | 10,3–21,8 |
| Keine Abstoßung                           | 65 %       | 69 %    | 80 %    | 85 %     | 85 %      |
| Thrombozytopenie ( $<75 \times 10^9/l$ )  | 5 %        | 5 %     | 6 %     | 8 %      | 9 %       |
| <b>Lebertransplantation</b>               |            |         |         |          |           |
| Talblutspiegel (ng/ml)                    | $\leq 3$   |         | 3–8     |          | $\geq 8$  |
| Keine tBPAR                               | 88 %       |         | 98 %    |          | 92 %      |
| Thrombozytopenie ( $<75 \times 10^9/l$ )  | 35 %       |         | 13 %    |          | 18 %      |

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde an Mäusen, Ratten, Zwergschweinen, Affen und Kaninchen ermittelt. In erster Linie wurden die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane diverser Spezies beeinträchtigt (tubuläre Degeneration in den Hoden, reduzierte Spermienzahl in den Nebenhoden, uterine Atrophie), lediglich bei Ratten waren zudem Lunge (Zunahme der Alveolarmakrophagen) und Augen (Trübungen des vorderen Nahtsterns der Linse) betroffen. Geringgradige Nierenveränderungen wurden an der Ratte (Erhöhung des altersbedingten Lipofuszingehalts im tubulären Epithelium) und an der Maus (Verstärkung von Hintergrundläsionen) festgestellt. Es gab keine Anzeichen von Nierentoxizität bei Affen oder Zwergschweinen.

Spontan auftretende Begleiterkrankungen (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virusinfektionen im Plasma und am Herzen des Affen, Kokzidienbefall des GI-Traktes bei Zwergschweinen, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) schienen durch die Behandlung mit Everolimus verschlimmert zu werden. Diese Befunde wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionen beobachtet, die im therapeutischen Bereich oder darüber lagen, ausgenommen die Befunde bei Ratten, die wegen einer höheren Gewebisdistribution unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.

Die Kombination von Ciclosporin mit Everolimus führte zu höherer systemischer Exposition von Everolimus und erhöhter Toxizität. Es ergaben sich dadurch keine neuen Zielorgane bei der Ratte. Bei Affen wurden Blutungen und Arteriitis in verschiedenen Organen festgestellt.

In einer Studie zur männlichen Fertilität an Ratten wurde die testikuläre Morphologie ab 0,5 mg/kg und darüber beeinträchtigt. Spermienbeweglichkeit, Spermienanzahl und Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg – innerhalb des therapeutischen Expositionsbereichs – erniedrigt und führten zu einer verringerten männlichen Fertilität. Es gab Hinweise auf eine Reversibilität. Die weibliche Fertilität wurde nicht beeinträchtigt, Everolimus ging jedoch in die Plazenta über und erwies sich als toxisch für den Keim. Bei Ratten verursachte Everolimus bei systemischen Expositionen unterhalb des therapeutischen Bereichs Embryo-/Fetotoxizität, die sich in Mortalität und reduziertem fetalem Gewicht manifestierte. Die Inzidenz von Skelett-Veränderungen und -Missbildungen bei 0,3 und 0,9 mg/kg (z. B. gespaltenes Brustbein) war erhöht. Bei Kaninchen zeigte sich die Embryotoxizität durch einen Anstieg der späten Resorptionen.

Genotoxische Studien, die die relevanten genotoxischen Endpunkte einschlossen, ergaben keine Hinweise auf klastogene oder mutagene Aktivität. Die Verabreichung von Everolimus bis zu zwei Jahren ergab keine Hinweise auf ein onkogenes Potenzial bei Mäusen und Ratten, wobei die höchste Dosis dem 8,6- bzw. 0,3-Fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprach.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)  
Lactose-Monohydrat  
Hypromellose  
Lactose  
Crospovidon (Typ A)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **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.

Die Flasche nach dem ersten Öffnen fest verschlossen halten und trocken lagern.

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

Everolimus Ascend 0,25 mg / 0,50 mg / 0,75 mg Tabletten

Aluminium/Aluminium-Trockenmittel-Blisterpackungen mit 50, 60, 100 und 250 Tabletten.

Everolimus Ascend 1 mg Tabletten

Aluminium/Aluminium-Trockenmittel-Blisterpackungen mit 50, 60, 100 und 250 Tabletten.

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 50, 60, 100 und 250 Tabletten.

HDPE-Flaschen mit 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Ascend GmbH  
c/o Pollux Business Center GmbH  
Sebastian-Kneipp-Straße 41  
60439 Frankfurt am Main  
Telefon (gebührenfrei): 0800 9929299

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Everolimus Ascend 0,25 mg Tabletten: 7005968.00.00

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

02/08/2023

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig