

Votubia®

M R F

Novartis

Tablett 10 mg

(vita till gulaktiga, avlånga tabletter med fasade kanter och utan skåra, präglade med "UHE" på ena sidan och "NVR" på den andra)

Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Everolimus

ATC-kod:

L01EG02

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Votubia® tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-24.

Indikationer

Renalt angiomyolipom associerat med tuberös skleroskomplexet (TSC)

Votubia är indicerat för behandling av vuxna patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC med risk för komplikationer (baserat på faktorer som tumörstorlek, förekomst av aneurysm, multipla eller bilaterala tumörer) men för vilka omedelbar kirurgi inte krävs.

Indikationen baseras på analyser av förändringar av angiomyolipomens totala volym.

Subependymalt jättecellastrocytom (SEGA) associerat med TSC

Votubia är indicerat för behandling av vuxna och barn med SEGA associerat med TSC som kräver terapeutisk intervention, men för vilka kirurgi inte är lämpligt.

Indikationen baseras på analyser av förändringar av SEGA-volym. Annan klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom, har inte visats.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med Votubia ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med TSC och koncentrationsbestämning.

Dosering

Renalt angiomyolipom associerat med TSC

Rekommenderad dos är 10 mg everolimus en gång dagligen. Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

SEGA associerat med TSC

Noggrann titrering kan vara nödvändigt för att uppnå optimal terapeutisk effekt. Vilka doser som tolereras och är effektiva varierar mellan patienter. Samtidig behandling med antiepileptika kan påverka metabolismen av everolimus och kan bidra till sådana variationer (se avsnitt Interaktioner).

Doseringen är individuell och baseras på kroppsytan (body surface area, BSA) enligt Dubois formel, med vikt (W) i kg och höjd (H) i centimeter:

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

Rekommenderad startdos av Votubia för behandling av patienter med SEGA är 4,5 mg/m². En högre startdos om 7 mg/m² rekommenderas för patienter mellan 1 och 3 år, baserat på farmakokinetiska modeller (se avsnitt Farmakokinetik). Olika styrkor av Votubia tabletter kan kombineras för att uppnå önskad dos.

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska fastställas senast 1 vecka efter behandlingsstart. Dosen ska titreras till en dalkoncentration på 5 till 15 ng/ml. Dosen kan höjas för att uppnå en högre dalkoncentration inom målintervallet för att uppnå optimal effekt, med förbehåll för tolerabiliteten.

Dosen ska titreras individuellt med en dosökning på 2,5 mg åt gången i syfte att nå dalkoncentrationen för optimalt kliniskt svar. Vid planering av dostitreringen ska effekt, säkerhet, samtidig medicinering och aktuell dalkoncentration beaktas. Individuellt anpassad dostitrering kan baseras på det enkla förhållandet:

Ny everolimusdos = nuvarande dos x (målkoncentration / nuvarande koncentration)

Exempel: patientens nuvarande dos utifrån kroppsytan är 2,5 mg och steady state-koncentrationen är 4 ng/ml. I syfte att nå en målkoncentration som är högre än den lägsta koncentrationen C_{min} på 5 ng/ml,

t.ex. 8 ng/ml, blir den nya everolimusdosen 5 mg (en ökning med 2,5 mg jämfört med nuvarande dagliga dos). I de fall där den nya dosen är inte en multipel av 2,5 mg, bör den avrundas till närmast tillgängliga tablettstyrka.

Doseringsrekommendationerna för barn med SEGA är desamma som för vuxna, förutom hos patienter mellan 1 och 3 år och hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt Farmakokinetik).

SEGA-volymen ska utvärderas ca 3 månader efter behandlingsstart med Votubia och efterföljande dosjusteringar ska göras med hänsyn till SEGA-volym, motsvarande dalkoncentration och tolerabilitet.

När en stabil dos har uppnåtts bör dalkoncentrationen monitoreras, var 3:e till 6:e månad hos patienter med föränderlig kroppsytta (BSA), och var 6:e till 12:e månad hos patienter med stabil BSA, under hela behandlingen.

Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

Dosjustering på grund av biverkningar

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkningar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Votubia vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. För dosreduktion som understiger lägsta tillgängliga styrka bör dosering varannan dag övervägas.

Tabell 1 sammanfattar rekommendationer för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell 1 Rekommendationer för dosjustering av Votubia

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Dosjustering av Votubia
Icke-infektiös pneumonit	grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	grad 3	Gör uppehåll med Votubiabehandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Överväg återinsättning av Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut Votubia.

Stomatit	grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Övrig icke-hematologisk toxicitet (exklusive metabola händelser)	grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med Votubiabehandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Överväg att återinsätta Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Trombocytopeni	grad 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.

	grad 3 och 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
Neutropeni	grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.
	grad 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
Febril neutropeni	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) och ingen feber. Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
¹ Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Koncentrationsbestämning

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod **krävs**. Dalkoncentrationen ska fastställas senast 1 vecka efter den första dosen, efter eventuella dosändringar eller byte av beredningsform, efter eventuell behandlingsstart av CYP3A4-hämmare, ändrad dosering av dessa (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner) eller efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt Farmakokinetik). Dalkoncentrationen ska fastställas 2-4 veckor efter påbörjad eller ändrad samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner) för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer.

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod är ett **alternativ** som bör övervägas för patienter som behandlas för renalt angiomyolipom associerat med TSC (se avsnitt Farmakodynamik) efter initiering eller förändring av samtidig administrering med CYP3A4-inducerare eller -hämmare (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner) eller efter förändrad leverstatus (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt Farmakokinetik).

När så är möjligt bör samma analys och laboratorium för koncentrationsbestämning användas under hela behandlingen.

Byte av beredningsform

Votubia finns i två beredningsformer: tabletter och dispergerbara tabletter. Votubia tabletter och Votubia dispergerbara tabletter får **inte** användas omväxlande. De två beredningsformerna får inte kombineras för

att uppnå önskad dos. Samma beredningsform ska användas genomgående, lämplig för den indikation som behandlas.

Vid byte av beredningsform bör dosen justeras till närmaste milligramstyrka av den nya beredningsformen och dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka senare (se "Koncentrationsbestämning" ovan).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:

- Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): rekommenderad dos är 7,5 mg dagligen.
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): rekommenderad dos är 5 mg dagligen.
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Votubia rekommenderas enbart om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken. I dessa fall ska en dos om 2,5 mg dagligen inte överskridas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Om patientens leverfunktionstatus (Child-Pugh) förändras under behandlingen rekommenderas dosjustering.

Patienter med SEGA associerat med TSC:

Patienter <18 år:

Votubia rekommenderas inte hos patienter <18 år med SEGA och nedsatt leverfunktion.

Patienter ≥18 år:

- Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): 75 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): 50 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Votubia rekommenderas endast om den förväntade nyttan överväger risken. I dessa fall får dosen inte överstiga 25 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska fastställas senast 1 vecka efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Votubia för barn i åldern 0 till 18 år med renalt angiomyolipom associerat med TSC utan SEGA har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet, effekt och farmakokinetisk profil för Votubia för barn under 1 års ålder med SEGA associerat med TSC har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Kliniska studieresultat för Votubia har inte visat någon påverkan på tillväxt och pubertal utveckling.

Administreringssätt

Votubia ska ges oralt en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag och alltid på samma sätt, antingen med eller utan föda (se avsnitt Farmakokinetik). Votubia tabletter ska sväljas hela med ett glas vatten. Tabletterna får inte tuggas eller krossas. För patienter med TSC som har SEGA och som inte kan svälja tabletter kan Votubia-tabletten/tabletterna lösas upp helt i ett glas med ca 30 ml vatten genom varsam omrörning tills tabletten/tabletterna har sönderfallit fullständigt (cirka 7 minuter) omedelbart före intag. Efter att lösningen intagits måste kvarvarande rester lösas upp med samma mängd vatten och därefter intas (se avsnitt Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Icke-infektiös pneumonit

Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) har beskrivits som mycket vanlig hos patienter med framskriden njurcellscancer (RCC) som behandlas med everolimus (se avsnitt Biverkningar). Vissa fall har varit svåra och i sällsynta fall har fatal utgång observerats. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) uteslutas (se avsnitt "Infektioner" nedan). Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna.

Patienter som utvecklar röntgenologiska förändringar som tyder på icke-infektiös pneumonit och som har få eller inga symtom kan fortsätta med Votubia-behandlingen utan dosjustering. Om symtomen är måttliga ska behandlingsavbrott övervägas tills symtomen förbättras. Behandling med kortikosteroider kan vara indicerad. Votubia kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50% lägre än den dos som gavs tidigare.

Om symtomen på icke-infektiös pneumonit är svåra ska Votubia utsättas, och behandling med kortikosteroider kan vara tillräddlig tills de kliniska symtomen avklingar. Votubia kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50% lägre än den dos som gavs tidigare, beroende på de individuella kliniska omständigheterna.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) övervägas.

Infektioner

Everolimus har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoainfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt Biverkningar). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatit B-virus, har beskrivits hos patienter som tar everolimus. Hos vuxna och barn har vissa av dessa infektioner varit svåra (t.ex. orsakat sepsis inklusive septisk chock, andnings- eller leversvikt) och har i några fall varit fatala (se avsnitt Biverkningar).

Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med Votubia. Pågående infektioner ska behandlas på lämpligt sätt och vara fullständigt behandlade innan behandling med Votubia påbörjas. Var uppmärksam på symtom och tecken på infektion under behandling med Votubia. Om diagnos på infektion ställs, sätt omedelbart in lämplig behandling och överväg att göra uppehåll eller avsluta behandlingen med Votubia.

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Votubia omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antimykotikum.

Fall av *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP), några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunosuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunosuppressiva medel.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symtom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstsmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tunga, med eller utan påverkan på andning) (se avsnitt Interaktioner).

Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukositis, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med Votubia (se avsnitt Biverkningar). Stomatit inträffar oftast inom de första 8 veckorna av behandlingen. En enarmad studie hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med Afinitor (everolimus) plus exemestan, tyder på att användning av en alkoholfri oral kortikosteroidlösning, administrerad som munskölj under de inledande 8 behandlingsveckorna kan minska förekomsten och svårighetsgraden av stomatit (se avsnitt Farmakodynamik). Hantering av stomatit kan därmed innefatta profylaktisk (hos vuxna) och/eller terapeutisk lokal behandling med en alkoholfri oral kortikosteroidlösning som munskölj. Emellertid ska produkter som innehåller alkohol, väteperoxid, jod eller timjanderivat undvikas, eftersom de kan förvärra tillståndet. Övervakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiserats (se avsnitt Interaktioner).

Blödning

Allvarliga fall av blödning, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med everolimus vid användning inom onkologi. Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterats vid användning inom TSC.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar Votubia, särskilt vid samtidig behandling med aktiva substanser som är kända för att påverka trombocytfunktionen eller kan öka risken för blödning, samt hos patienter med anamnes på blödningsrubbingar. Vårdpersonal och patienter bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödning under hela behandlingsperioden, särskilt om flera riskfaktorer för blödning föreligger.

Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med Votubia (se avsnitt Biverkningar). Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer som kan försämra njurfunktionen ytterligare.

Laboratorietester och monitorering

Njurfunktion

Förhöjda värden av serumkreatinin, vanligen lätt förhöjda, och proteinuri har rapporterats hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt Biverkningar). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum.

Blodglukos

Hyperglykemi har rapporterats hos patienter som använder Votubia (se avsnitt Biverkningar). Monitorering av fasteglukosvärdet i serum rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Votubia ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Votubia sätts in.

Blodlipider

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) har rapporterats hos patienter som använder Votubia. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum, liksom insättning av lämplig medicinsk behandling, rekommenderas också.

Hematologiska parametrar

Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt Biverkningar). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum.

Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av **måttliga** CYP3A4- och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. Övervakning av dalkoncentrationerna av everolimus och dosjustering av Votubia kan vara nödvändig (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig behandling med **potenta** CYP3A4/PgP-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt Interaktioner). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Votubia och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iakttas när Votubia tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Votubia tas tillsammans med något sådant läkemedel (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivat av ergotalkaloider eller karbamazepin), ska patienten följas upp med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för det oralt administrerade CYP3A4-substratet (se avsnitt Interaktioner).

Nedsatt leverfunktion

Votubia rekommenderas inte för användning hos patienter:

- **≥18 år** och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) såvida inte den förväntade nyttan överväger den eventuella risken (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).
- **<18 år med SEGA** och nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B och C) (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Vaccinationer

Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Votubia (se avsnitt Interaktioner). För barn med SEGA som inte kräver omedelbar behandling rekommenderas att barnvaccinationsprogrammet med levande vacciner fullföljs innan behandling med Votubia påbörjas, i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer.

Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårläkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive Votubia. Försiktighet bör därför iakttas vid användning av Votubia tiden före och efter kirurgiskt ingrepp.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Strålbehandlingskomplikationer

Allvarliga och kraftiga strålreaktioner (som t.ex. strålningsofagit, strålningspneumonit och strålningsskada i huden), inklusive fall med dödlig utgång har rapporterats när everolimus tagits under eller en kort tid efter strålbehandling. Försiktighet ska därför iakttas för potentiering av strålbehandlingstoxicitet hos patienter som tar everolimus i nära tidsmässig relation till strålbehandling.

Strålningssinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome, RRS) har dessutom rapporterats hos patienter som tagit everolimus och fått strålbehandling tidigare. Vid RRS ska uppehåll eller utsättning av behandlingen med everolimus övervägas.

Interaktioner

Everolimus är ett CYP3A4-substrat och även ett substrat för och måttlig hämmare av PgP. Därför kan absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av produkter som påverkar CYP3A4 och/eller PgP. *In vitro* är everolimus en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6.

Kända och teoretiska interaktioner med vissa hämmare och inducerare av CYP3A4 och PgP återges i tabell 2 nedan.

CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanser som hämmar CYP3A eller PgP kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

Substanser som är inducerare av CYP3A4 eller PgP kan minska blodkoncentrationerna av everolimus genom att öka metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare		
Ketokonazol	AUC ↑ 15,3 gånger (intervall 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1 gånger (intervall 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia och potenta hämmare rekommenderas inte.
Ittrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora öknings av everolimus koncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare		
Erytromycin	AUC ↑ 4,4 gånger (intervall 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0 gånger (intervall 0,9-3,5)	Försiktighet bör iaktas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. <i>För patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, bör en dosreduktion till 5 mg eller 2,5 mg dagligen övervägas. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. På grund av variabilitet mellan patienter är de rekommenderade dosjusteringarna eventuellt inte optimala för alla individer. Därför rekommenderas noggrann
Imatinib	AUC ↑ 3,7 gånger C _{max} ↑ 2,2 gånger	
Verapamil	AUC ↑ 3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3 gånger (intervall 0,3-3,8)	
Ciklosporin oralt	AUC ↑ 2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-hämmare)	AUC ↑ 2,5 gånger C _{max} ↑ 2,5 gånger	
Flukonazol	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	
Diltiazem		
Dronedaron	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	

		monitorering av biverkningar. Om behandling med den måttliga hämmaren avbryts, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig eliminerings- tid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Votubiasdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades (se även Koncentrationsbestämning i avsnitt Dosering). <i>För patienter med SEGA associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, sänk den dagliga dosen med ca 50 %. Ytterligare dosreduktion kan krävas för att hantera biverkningar (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka efter tillägg av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare. Om den måttliga hämmaren sätts ut, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig eliminerings- tid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Votubiasdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av
--	--	--

		everolimus ska fastställas senast 1 vecka senare (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).
Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas (stor spridning av effekten).	Kombination ska undvikas.
Potentia och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %) C _{max} ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	Undvik samtidig användning av potentia CYP3A4-inducerare. <i>För patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av Votubia från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas, med användande av dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8 efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns inga kliniska data med denna dosanpassning. Om en behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan Votubiadosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades (se även
Dexametason	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	

		Koncentrationsbestämning i avsnitt Dosering). <i>För patienter med SEGA associerat med TSC:</i> Patienter som samtidigt får potenta CYP3A4-inducerare kan behöva en högre dos av Votubia för att uppnå samma exponering som patienter som inte tar potenta inducerare. Dosen ska titreras till dalkoncentrationer på 5 till 15 ng/ml. Vid koncentrationer under 5 ng/ml kan den dagliga dosen ökas med 2,5 mg varannan vecka med kontroll av dalnivån och bedömning av tolerabiliteten innan dosen höjs. Tillägg av ytterligare en kraftig CYP3A4-inducerare kräver nödvändigtvis ingen ytterligare dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter tillägg av ytterligare en inducerare. Justera dosen med dosökningar på 2,5 mg enligt behov för att bibehålla målkoncentrationen. När en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare avslutas, behövs nödvändigtvis ingen dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter att behandlingen med en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare har avslutats. Om alla potenta inducerare sätts ut, överväg en
--	--	---

		washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan Votubiadosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas 2-4 veckor senare för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).
Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i exponering förväntas.	Beredningar som innehåller johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

Substanter vars plasmakoncentration eventuellt kan påverkas av everolimus

De systemiska koncentrationer som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro* resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A, och everolimus ledde till att C_{max} för midazolam ökade med 25 % och $AUC_{(0-inf)}$ med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Koncentrationerna av karbamazepin, klobazam och klobazammetaboliten N-desmetylklobazam ökade med ca 10 % efter intag av everolimus i EXIST-3 (studie CRAD001M2304). Även om koncentrationsökningen av dessa antiepileptika inte är kliniskt signifikant, kan dosjustering av antiepileptika med smalt terapeutiskt index, t.ex. karbamazepin, behöva övervägas. Everolimus hade ingen inverkan på koncentrationerna av antiepileptika som är substrat för CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat och zonisamid).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vaccinationer

Immunresponser på en vaccination kan eventuellt påverkas, och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Votubia. Användning av levande vacciner bör undvikas under behandling med Votubia. Exempel på levande vacciner är vaccin mot influensa (intranasalt), mässling, påssjuka, röda hund, polio (peroralt), tuberkulos (BCG, Bacillus Calmette-Guérin), gula febern, vattkoppor och tyfoidfeber (stam Ty21a).

Strålbehandling

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet har rapporterats hos patienter som fått everolimus (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t ex icke östrogeninnehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubarligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling.

Manliga patienter ska inte avrådas från att försöka få barn.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd.

Everolimus rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i human bröstmjölk. Hos råtta, däremot, passerar everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför bör kvinnor som tar everolimus inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men sekundär amenorré associerat med obalans av luteiniserande hormon (LH)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter (se även avsnitt Prekliniska uppgifter för prekliniska observationer på reproduktionssystemen hos djur av bägge kön). Baserat på icke-kliniska fynd kan manlig och kvinnlig fertilitet påverkas av behandling med everolimus (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Votubia har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner om de upplever trötthet under behandlingen med Votubia.

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Tre randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade, pivotala, fas III-studier med dubbelblinda och öppna behandlingsperioder och en icke-randomiserad, öppen fas II-studie med en behandlingsgrupp ligger till grund för säkerhetsprofilen av Votubia (n=612, varav 409 patienter <18 år; exponeringstiden var i median 36,8 månader [intervall: 0,5 till 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad fas III-studie som jämförde tilläggsbehandling med låg respektive hög exponering av everolimus (låg dalkoncentration [LT=low trough], intervall 3-7 ng/ml [n=117], och hög dalkoncentration [HT=high trough], intervall 9-15 ng/ml [n=130]) med placebo (n=119) hos patienter med TSC och refraktära partiella anfall, vilka stod på 1 till 3 antiepileptika. Mediantiden för den dubbelblinda behandlingsperioden var 18 veckor. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (361 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 30,4 månader (intervall: 0,5 till 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=79) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med antingen TSC och renalt angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lymfangioleiomyomatos (LAM) och renalt angiomyolipom (n=5). Mediantiden för blindad behandling i studien var 48,1 veckor (intervall: 2 till 115) för patienter som fick Votubia och 45,0 veckor (intervall: 9 till 115) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (112 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 46,9 månader (intervall: 0,5 till 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=78) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med TSC och SEGA oavsett ålder. Mediantiden för blindad behandling i studien var 52,2 veckor (intervall: 24 till 89) för de patienter som fick Votubia och 46,6 veckor (intervall: 14 till 88) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (111 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 47,1 månader (intervall: 1,9 till 58,3).
- CRAD001C2485: Detta är en prospektiv, öppen, enarmad fas II-studie av everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Mediantiden för exponering var 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2).

Nedan beskrivs de biverkningar som bedöms vara associerade med användning av Votubia, baserat på granskning och medicinsk bedömning av samtliga biverkningar som har rapporterats i ovanstående studier.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) från poolade säkerhetsdata är (i fallande ordning): stomatit, feber, nasofaryngit, diarré, övre luftvägsinfektion, kräkning, hosta, hudutslag, huvudvärk, amenorré, akne, pneumoni, sinuit, urinvägsinfektion, oregelbunden menstruation, faryngit, minskad aptit, trötthet, hyperkolesterolemi och hypertoni.

De vanligaste biverkningarna av grad 3-4 (incidens $\geq 1\%$) var pneumoni, stomatit, amenorré, neutropeni, feber, oregelbunden menstruation, hypofosfatemi, diarré och cellulit. Gradering enligt CTCAE, version 3.0 och 4.03.

Biverkningar i tabellformat

Tabell 3 visar incidensen av biverkningar och baseras på sammanslagna data från patienter som fått everolimus i de tre TSC-studierna (innefattande både dubbelblind fas och, i förekommande fall, öppen förlängningsfas). Biverkningarna listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenserna

definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som har rapporterats i TSC-studier

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner, pneumoni ^a , urinvägsinfektion, sinuit, faryngit
Vanliga	Otitis media, cellulit, streptokockfaryngit, viral gastroenterit, gingivit
Mindre vanliga	Herpes zoster, sepsis, viral bronkit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Anemi, neutropenia, leukopenia, trombocytopeni, lymfopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperkolesterolemi
Vanliga	Hypertriglyceridemia, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperglykemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomnia, aggressivitet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Dysgeusi
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Lymfödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta
Vanliga	Näsblod, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Stomatit ^b , diarré, kräkning
Vanliga	Förstoppning, illamående, buksmärta, flatulens, oral smärta, gastrit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag ^c , akne
Vanliga	Torr hud, acneiform dermatit, klåda, alopeci
Mindre vanliga	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Proteinuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket vanliga	Amenorré ^d , oregelbunden menstruation ^d
Vanliga	Menorragi, ovariala cystor, vaginal blödning
Mindre vanliga	Försenad menstruation ^d
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber, trötthet
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt LH-nivå i blodet, viktninskning
Mindre vanliga	Förhöjt follikelstimulerande hormon i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens ^e	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion
^a Inkluderar Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP). ^b Inkluderar stomatit, munsår, aftöst sår (mycket vanliga), sår på tungan, sår på läpparna (vanliga), gingival smärta och glossit (mindre vanliga). ^c Inkluderar hudutslag (mycket vanliga), erytem och erytematösa utslag (vanliga), generaliserade utslag, erytem makulopapulösa utslag och makulösa utslag (mindre vanliga). ^d Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10-55 år under behandling från poolade data, ^e Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning.	

Beskrivning av särskilda biverkningar

I kliniska studier har everolimus associerats med allvarliga fall av reaktivering av hepatit B, också med dödlig utgång. Reaktivering av infektion är en förväntad effekt under immunosuppressiva behandlingsperioder.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med njursvikt (även med dödlig utgång), proteinuri och förhöjt serumkreatinin. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I kliniska studier har everolimus associerats med blödning. I sällsynta fall har dödlig utgång observerades vid användning inom onkologi (se avsnitt Varningar och försiktighet). Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterades vid användning inom TSC.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP), några med dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Andra biverkningar av betydelse som har observerats i onkologistudier och som spontanrapporter efter försäljningsgodkännandet är hjärtsvikt, lungemboli, djup ventrombos, försämrade sårhäkning och hyperglykemi.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har angioödem rapporterats både med och utan samtidig användning av ACE-hämmare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

I den pivotala fas II-studien var 22 av de 28 SEGA-patienterna under 18 år och i den pivotala fas III-studien var 101 av de 117 SEGA-patienterna under 18 år. I den pivotala fas III-studien hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall var 299 av 366 patienter yngre än 18 år. Överlag var typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar hos barn och ungdomar jämförbara med de som har rapporterats hos vuxna, med undantag för infektioner som rapporterades med en högre frekvens och svårighetsgrad hos barn under 6 år. Totalt sett hade 49 av 137 patienter (36 %) <6 år infektioner av grad 3/4, jämfört med 53 av 272 patienter (19 %) i åldern 6 till <18 år respektive 27 av 203 patienter (13 %) i åldern ≥18 år. Två fatala fall orsakade av infektioner rapporterades bland de 409 patienter <18 år som behandlats med everolimus.

Äldre

Poolade säkerhetsdata inom onkologi visar att 37 % av patienterna som behandlades med everolimus var ≥65 år. Antalet onkologipatienter med en biverkning som ledde till utsättning av everolimus var högre hos patienter ≥65 år (20 % mot 13 %). De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), trötthet, dyspné och stomatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Engångsdoser upp till 70 mg har getts med acceptabel akut tolerabilitet.

Vid misstänkt överdosering är det viktigt att fastställa everolimushalten i blodet. Allmänt understödjande åtgärder bör initieras vid alla fall av överdosering. Everolimus anses inte dialyserbart i någon relevant grad (mindre än 10 % avlägsnades under hemodialys i 6 timmar).

Pediatrisk population

Ett begränsat antal barn har exponerats för doser högre än 10 mg/m²/dag. Inga tecken på akut toxicitet har rapporterats i dessa fall.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos människa. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av mTOR-komplex-1 (mTORC1). Hämmningen av signalvägen för mTORC1 interagerar med translationen och syntesen av proteiner genom att minska aktiviteten av S6 ribosomalproteinkinas (S6K1) och 4EBP-1

(eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i cellcykeln, angiogenes och glykolys. Everolimus kan minska nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Hos patienter med TSC leder behandling med everolimus till ökade nivåer av VEGF-A och minskade nivåer av VEGF-D. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykolys hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo*.

Tumörsuppressorgenerna TSC1 och TSC2 (tuberin-skleroskomplex 1 och 2) är två primära regulatorer av signalvägen för mTORC1. Förlust av antingen TSC1 eller TSC2 leder till förhöjda nivåer av rheb-GTP, ett GTPas tillhörande RAS-familjen, som interagerar med mTORC1-komplexet för att aktivera det. Aktivering av mTORC1 leder till en nedströms signalkaskad som inkluderar aktivering av S6-kinaserna. Vid TSC leder inaktiverande mutationer i TSC1 eller TSC2-genen till hamartombildning i hela kroppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Renalt angiomyolipom associerat med TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), en randomiserad, kontrollerad fas III-studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av Votubia hos patienter med TSC och renalt angiomyolipom. Förekomst av minst ett angiomyolipom ≥ 3 cm i diameter granskat med CT/MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion.

Studiens primära effektmått var responsfrekvens på angiomyolipom baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades utifrån användning av enzyminducerande antiepileptika vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått omfattade tid till angiomyolipomprogression och effekt på hudlesioner.

Totalt randomiserades 118 patienter varav 79 till Votubia 10 mg dagligen och 39 till placebo. Medianålder var 31 år (intervall: 18 till 61 år, 46,6 % var <30 år vid inklusion) 33,9 % var män och 89,0 % var kaukasier. Av de inkluderade patienterna hade 83,1 % angiomyolipom som var ≥ 4 cm (28,8 % var ≥ 8 cm), 78,0 % hade bilaterala angiomyolipom, 39,0 % hade genomgått tidigare embolisering/nefrektomi, 96,6 % hade hudlesioner vid studiestart och 44,1 % hade SEGA (minst en SEGA ≥ 1 cm i diametern).

Resultaten visade att det primära effektmåttet var relaterat till total responsfrekvens på angiomyolipom (best overall response) och var 41,8 % (95 % CI: 30,8; 53,4) för Votubia jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0; 9,0) för placebo ($p < 0,0001$) (tabell 4).

Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för angiomyolipomprogression och när det fastställdes att behandling med everolimus var bättre än behandling med placebo. Vid tidpunkten för den slutliga analysen (4 år efter att den sista patienten randomiserades) var mediantiden för exponering för everolimus 204,1 veckor (intervall: 2-278). Total responsfrekvens på angiomyolipom hade då ökat till 58,0 % (95 % KI: 48,3; 67,3) och andelen med en stabil sjukdom var 30,4 % (tabell 4).

Av de patienter som behandlades med everolimus under studien rapporterades inget fall av angiomyolipomrelaterad nefrektomi och endast ett fall av njurembolisering.

Tabell 4 EXIST-2 – Respons på angiomyolipom

	Primär analys ³	Final analys ⁴
--	----------------------------	---------------------------

	Votubia n=79	placebo n=39	p-värde	Votubia n=112
Primär analys				
Responsfrekvens på angiomyolipom^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001	58,0
95% CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Total responsfrekvens (best overall response) på angiomyolipom - %				
Respons	41,8	0		58
Stabil sjukdom	40,5	79,5		30,4
Progression	1,3	5,1		0,9
Kan inte utvärderas	16,5	15,4		10,7
¹ Enligt oberoende central radiologisk granskning				
² Respons som bekräftats med upprepade scann. Respons definieras som: ≥50% minskning av angiomyolipomens totala volym i förhållande till utgångsvärdet, plus avsaknad av nya angiomyolipom ≥1,0 cm i diameter, plus ingen ökning av renal volym >20% från nadir, plus avsaknad av angiomyolipom-relaterad blödning av grad ≥2.				
³ Primär analys för den dubbelblinda perioden.				
⁴ Final analys omfattar patienter som gick över från placebogrupper; mediantiden för exponering för everolimus var 204,1 veckor.				

Behandlingseffekt på angiomyolipom observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika mot icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön, ålder och etnicitet) vid primär effektanalys.

I den finala analysen sågs en minskad angiomyolipomvolym ju längre behandlingstiden med Fotubia var. Vid vecka 12, 96 och 192, observerades en ≥30 % minskning av volymen hos 75,0 %, 80,6 % respektive 85,2 % av de behandlade patienterna. Vid samma tidpunkter observerades på motsvarande sätt en ≥50 % volymminskning hos 44,2 %, 63,3 %, respektive 68,9 % av de behandlade patienterna.

Mediantiden till angiomyolipomprogression var 11,4 månader i placebogrupper och kunde inte fastställas i everolimusgruppen (HR 0,08, 95 % CI: 0,02; 0,37, p<0,0001). Progression observerades hos 3,8 % av patienterna i everolimusgruppen jämfört med 20,5 % i placebogrupper. Beräknad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 98,4 % för everolimus och 83,4 % för placebo. Vid final analys var mediantiden till angiomyolipomprogression inte nådd. Angiomyolipomprogression observerades hos 14,3 % av patienterna. Beräknad progressionsfri frekvens vid 24 och 48 månader var 91,6 % respektive 83,1 %.

I den primära analysen var svarsfrekvensen på hudförändringar 26,0 % (95 % CI: 16,6; 37,2) för Fotubiagrupper och 0 % (95 % CI: 0,0; 9,5) för placebogrupper (p=0,0002). I den finala analysen hade svarsfrekvensen på hudförändringar ökat till 68,2 % (95 % CI: 58,5; 76,9), varav en patient rapporterade en fullständig klinisk respons och ingen av patienterna rapporterade progressiv sjukdom som bästa svar.

I en explorativ analys av patienter med TSC med angiomyolipom som även hade SEGA, var svarsfrekvensen för SEGA (andelen patienter med ≥50 % minskning av SEGA-volym jämfört med studiestart och frånvaro av progression) 10,3 % i everolimusgruppen i den primära analysen (jämfört med inget svar hos de 13 patienter med SEGA vid studiestart som hade randomiserats till placebo) och ökade till 48,0 % i den finala analysen.

En subgruppsanalys i efterhand av EXIST-2 (studie CRAD001M2302), utförd vid tidpunkten för den primära analysen, visade att svarsfrekvensen på angiomyolipom minskade under tröskelvärdet om 5 ng/ml (tabell 5).

Tabell 5 EXIST-2 – Svarsfrekvens på angiomyolipom utifrån grupp avseende C_{min} vid primär analys

Grupp avseende C_{min}	Antal patienter	Svarsfrekvens	95 % konfidensintervall
≤5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
>5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Skillnad ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹Skillnaden är "≤5 ng/ml" minus ">5 ng/ml"

SEGA associaterat med TSC

Fas III-studie hos patienter med SEGA

EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie av Votubia jämfört med placebo genomfördes hos patienter med SEGA oavsett ålder. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen Votubia eller placebo. Förekomst av åtminstone en SEGA ≥1,0 cm i diameter granskat med MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion. Övriga inklusionskriterier var seriella radiologiska bevis på SEGA-tillväxt, förekomst av en ny SEGA-lesion ≥1 cm i diameter eller debut av, eller försämrad, hydrocefalus.

Primärt effektmått var responsfrekvens på SEGA baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades genom användning av enzyminducerande antiepileptiska läkemedel vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått i hierarkisk testföljd inkluderade absolut förändring av totalt antal anfall vid 24-timmars-EEG från baseline till vecka 24, tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner.

Totalt 117 patienter randomiserades, 78 till Votubia och 39 till placebo. De två behandlingsgrupperna var generellt väl avvägda avseende demografi, sjukdomskaraktäristika vid baseline och tidigare SEGA-behandling. Av den totala populationen var 57,3 % av patienterna män och 93,2 % kaukasier. Medianåldern var 9,5 år (åldersintervall i Votubiagruppen: 1,0-23,9; åldersintervall i placebogruppen: 0,8-26,6) och vid studiens början var 69,2% av patienterna 3 till <18 år medan 17,1 % var <3 år.

Av de inkluderade patienterna hade 79,5 % bilaterala SEGA, 42,7 % hade ≥2 SEGA, 25,6 % hade sämre tillväxt, 9,4 % hade bevis på djup parenkymal invasion, 6,8 % hade vid CT tecken på hydrocefalus och 6,8 % hade genomgått tidigare SEGA-relaterad kirurgi. Dessutom hade 94,0 % hudlesioner vid baseline och 37,6 % hade renala angiomyolipomlesioner (minst en angiomyolipom ≥1 cm i diameter).

Mediantiden för blindad behandling i studien var 9,6 månader (intervall: 5,5 till 18,1) för de patienter som fick Votubia och 8,3 månader (intervall: 3,2 till 18,3) för de som fick placebo.

Resultaten visade att Votubia var bättre än placebo avseende primärt effektmått, totalt responsfrekvens på SEGA ($p < 0,0001$). Responsfrekvensen var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) för Votubiagruppen jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) för placebogruppen (tabell 6). Dessutom hade samtliga 8 patienter i Votubiagruppen med radiologiska tecken på hydrocefalus vid baseline en minskad ventrikulär volym. Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för SEGA-progression och när det redovisats att behandling med everolimus var överlägsen behandling med placebo. Alla patienter som fått minst en dos av everolimus följdes tills läkemedlet sattes ut eller studien

avslutades. Vid tidpunkten för final analys var mediantiden för exponering för samtliga patienter 204,9 veckor (intervall: 8,1 till 253,7). Vid final analys hade total responsfrekvensen på SEGA ökat till 57,7 % (95 % CI: 47,9, 67,0).

Ingen av patienterna krävde kirurgiskt ingrepp för SEGA under studieperioden.

Tabell 6 EXIST-1 – Respons på SEGA

	Primär analys ³			Final analys ⁴
	Votubia	placebo	p-värde	Votubia
	N=78	N=39		N=111
Responsfrekvens på SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95 % CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Total responsfrekvens (best overall respons) på SEGA - (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sjukdom	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Kan inte utvärderas	2,6	0		2,7
¹ enligt oberoende central radiologisk granskning ² respons som bekräftats med upprepade scann. Respons definieras som: ≥50% minskning av total SEGA-volym jämfört med baseline, avsaknad av entydig försämring av övriga SEGA-tumörer, avsaknad av nya SEGA ≥1 cm i diameter samt avsaknad av debut av, eller försämrad, hydrocefalus ³ primär analys för den dubbelblinda perioden ⁴ final analys innefattar patienter som gick över från placebogruppen; mediantiden för exponering för everolimus var 204,9 veckor				

Behandlingseffekt observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika jämfört med icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön och ålder) vid primär analys.

Under den dubbelblinda perioden var minskningen av SEGA-volymen tydlig inom de första 12 behandlingsveckorna med Motubia: 29,7 % (22/74) av patienterna hade en ≥50 %-ig minskning och 73,0 % hade en ≥30 %-ig minskning av volymen. Minskningen kvarstod vid vecka 24 och 41,9 % (31/74) av patienterna hade en ≥50 %-ig minskning och 78,4 % (58/74) hade en ≥30 %-ig minskning av SEGA-volymen.

I den everolimusbehandlade studiepopulationen (N=111) inklusive patienter som gick över från placebogruppen kvarstod den tumörrespons, som sågs så tidigt som efter 12 veckor med everolimus, vid senare tidpunkter. Andelen patienter som uppnådde en minst 50 %-ig minskning av SEGA-volymen var efter påbörjad everolimusbehandling 45,9 % (45/98) vid vecka 96 och 62,1 % (41/66) vid vecka 192. På samma sätt var andelen patienter som uppnådde en minst 30 %-ig minskning av SEGA-volymen efter påbörjad everolimusbehandling 71,4 % (70/98) vid vecka 96 och 77,3 % (51/66) vid vecka 192.

Analys av det första sekundära effektmåttet, förändring i anfallsfrekvens, var inte signifikant och trots att positiva resultat observerades för de två efterföljande sekundära effektmåten (tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner) är dessa därmed formellt inte statistiskt signifikanta.

Mediantiden till SEGA-progression baserad på central radiologisk granskning kunde inte fastställas för någon behandlingsgrupp. Progression observerades enbart i placebogruppen (15,4 %, p=0,0002). Uppskattad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 100 % för Votubia och 85,7 % för placebo. Långtidsuppföljningen av patienter som randomiserades till everolimus och patienter som randomiserades till placebo och därefter fick gå över till everolimus visade ihållande svar.

Vid tidpunkten för primär analys, visade Votubia kliniskt betydelsefulla förbättringar på hudförändringar (p=0,0004) med responsfrekvens på 41,7 % (95 % CI: 30,2; 53,9) för Votubia och 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) för placebo. Vid final analys hade responsfrekvensen för hudförändringar ökat till 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7).

Fas II-studie hos patienter med SEGA

En prospektiv, öppen fas II-studie med en studiearm (studie CRAD001C2485) har utförts för att utvärdera Votubias säkerhet och effekt hos patienter med SEGA. Radiologiska belägg för seriell SEGA-tillväxt krävdes för inklusion.

Det primära effektmåttet var förändring av SEGA-volymen under huvudfasen med 6 månaders behandling, fastställd vid en fristående central radiologisk granskning. Efter huvudfasen kunde patienterna inkluderas till en förlängningsfas där SEGA-volymen fastställdes var 6:e månad.

Totalt fick 28 patienter behandling med Votubia. Medianåldern var 11 år (intervall 3-34), 61 % män, 86 % kaukasier. Tretton patienter (46 %) hade en sekundär mindre SEGA, varav 12 i den kontralaterala ventrikeln.

Primär SEGA-volym var minskad vid månad 6, jämfört med utgångsvärdet (p<0,001 [se tabell 7]). Ingen patient utvecklade nya lesioner, försämrad hydrocefalus eller ökat intrakraniellt tryck och ingen behövde kirurgisk resektion eller annan behandling för SEGA.

Tabell 7 Förändring av primär SEGA-volym över tid

SEGA-volym (cm ³)	Oberoende central granskning						
	Utgångs - värde	månad 6	månad 12	månad 24	månad 36	månad 48	månad 60
	n=28	n=27	n=26	n=24	n=23	n=24	n=23
Primär tumörvolym							
Medelvärde (standard- avvikelse)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
intervall	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
Minskning från utgångsvärdet							
Medelvärde (standard- avvikelse)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50

intervall		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Procentuell minskning från utgångsvärdet, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Ingen förändring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Ökning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Den primära analysens robusthet och följdriktighet stöddes av:

-förändringen av primär SEGA-volym enligt den lokala provarens skattning ($p < 0,001$), enligt vilken 75,0% och 39,3% av patienterna hade en minskning med $\geq 30\%$ respektive $\geq 50\%$.

- förändringen av total SEGA-volym enligt en fristående central granskning ($p > 0,001$) eller den lokala provarens skattning ($p < 0,001$).

En patient uppfyllde det förspecifierade kriteriet för framgångsrik behandling ($> 75\%$ minskning av SEGA-volymen) och togs tillfälligt ur prövningen. Återväxt av SEGA påvisades emellertid vid efterföljande utvärdering efter 4,5 månader och behandlingen sattes in på nytt.

Långtidsuppföljning med en median på 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2) visar på en ihållande effekt.

Övriga studier

Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). I en enarmad studie efter marknadsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer ($n=92$) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad ≥ 2 var vid 8 veckor 2,4 % ($n=2/85$ utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1 var 18,8 % ($n=16/85$) och inga fall av stomatit grad 3 eller 4 rapporterades. Den övergripande säkerhetsprofilen i denna studie var jämförbar med den som fastställts för everolimus vid behandling inom onkologi och TSC, med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % ($n=2/92$) av patienterna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Votubia för alla grupper av den pediatrika populationen för renalt angiomyolipom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Votubia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med refraktära epileptiska anfall associerade med TSC (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium uppnås maximala koncentrationer av everolimus ($C_{\max}$) 1 timme (median) efter administrering av 5 mg och 10 mg dagligen av everolimus vid fasta eller med ett lätt, fettfritt mellanmål. $C_{\max}$ är dosproportionellt mellan 5 och 10 mg. Everolimus är ett substrat för och en måttlig hämmare av PgP.

Påverkan från föda

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid den systemiska exponeringen för Votubia 10 mg tabletter med 22 % (uppmätt som AUC) och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och $C_{\max}$ med 42 %.

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid AUC med 11,7 % och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 59,8 % efter en engångsdos om 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergerbara tabletter i suspension. En fettfattig måltid minskade AUC med 29,5 % och $C_{\max}$ med 50,2 %.

Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen 24 timmar efter dosintag av endera beredningsformen.

Relativ biotillgänglighet/bioekvivalens

En relativ biotillgänglighetsstudie visade att $AUC_{0-\infty}$ för 5 x 1 mg everolimus tabletter, administrerade som suspension i vatten, motsvarar 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter och $C_{\max}$ för 5 x 1 mg everolimus tabletter som suspension, var 72 % av 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter.

En bioekvivalensstudie visade att $AUC_{0-\infty}$ för 5 mg dispergerbara tabletter, administrerade som suspension i vatten, motsvarade 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter och $C_{\max}$ för 5 mg dispergerbara tabletten som suspension, var 64 % av 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter.

Distribution

Blodplasmakvoten för everolimus, som är koncentrationsberoende inom intervallet 5-5 000 ng/ml, är 17-73%. Ungefär 20% av everolimuskoncentrationen i helblod återfinns i plasma hos cancerpatienter som givits Votubia 10 mg/dag. Plasmaproteinbindningen är cirka 74% hos både friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var V_d 191 liter för skenbart centralt kompartment och 517 liter för skenbart perifert kompartment.

Prekliniska studier på råtta tyder på:

- ett snabbt upptag av everolimus i hjärnan följt av ett långsamt utflöde
- att radioaktiva metaboliter av [3H] everolimus inte nämnvärt passerar blod-hjärnbarriären
- en dosberoende hjärnpenetration av everolimus, vilket överensstämmer med hypotesen om en mättnad av effluxpumpen som finns i hjärnans kapillära endotelceller
- att samtidig administrering av PgP-hämmaren ciklosporin ökar exponeringen av everolimus i hjärnbarken, vilket är förenligt med hämning av PgP på blod-hjärnbarriären.

Det finns inga kliniska data om distribution av everolimus till hjärnan hos människa. I prekliniska studier på råtta sågs distribution till hjärnan efter såväl intravenös som oral administrering.

Metabolism

Everolimus är ett substrat för CYP3A4 och P-gP. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Elimination

Genomsnittligt CL/F för everolimus efter 10 mg dagligen hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var 24,5 liter/timme. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för everolimus är cirka 30 timmar.

Inga specifika utsöndringsstudier har genomförts på cancerpatienter, men data finns tillgängliga från studier på patienter som genomgått transplantation. Efter administrering av en engångsdos av radiomärkt everolimus i kombination med ciklosporin återfanns 80% av radioaktiviteten i feces, medan 5% utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller feces.

Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var $AUC_{0-\tau}$ vid steady state dosproportionell inom området 5-10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom 2 veckor. C_{max} är dosproportionellt mellan 5 och 10 mg och t_{max} uppträder 1-2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan $AUC_{0-\tau}$ och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Votubias säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik utvärderades i två studier med en oral engångsdos av Votubia tabletter till 8 respektive 34 vuxna patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

I den första studien var det genomsnittliga AUC för everolimus hos 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) dubbelt så högt som det hos 8 patienter med normal leverfunktion.

I den andra studien på 34 patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning sågs en ökad exponering för everolimus (dvs $AUC_{0-\infty}$) på 1,6; 3,3 och 3,6 gånger hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepad dosering stödjer dosrekommendationerna för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på leverfunktionsstatus enligt Child-Pugh.

Baserat på resultaten från de två studierna rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

I en populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter med solida tumörer i framskridet stadium upptäcktes ingen signifikant påverkan från kreatininclearance (25-178 ml/minut) på CL/F hos everolimus.

Nedsatt njurfunktion efter transplantation (kreatininclearance inom intervallet 11-107 ml/minut) påverkade inte farmakokinetiken för everolimus hos patienter som genomgått transplantation.

Pediatrik population

Hos patienter med SEGA var $C_{\min}$ av everolimus ungefär dosproportionell inom dosintervallet 1,35 mg/m² till 14,4 mg/m².

Hos patienter med SEGA normaliserades det geometriska medelvärdet av $C_{\min}$ till mg/m² dos i åldrarna <10 år och 10-18 år och var 54 % respektive 40 % lägre jämfört med vuxna (>18 år), vilket tyder på ett högre clearance av everolimus hos yngre patienter. Begränsade data hos patienter <3 års ålder (n=13) tyder på att kroppsytarelaterat clearance är cirka två gånger högre hos patienter med liten kroppsytarelaterat (BSA på 0,556 m²) jämfört med vuxna. Hos patienter <3 års ålder antas därför steady state uppnås tidigare (se avsnitt Dosering för doseringsrekommendationer).

Everolimus farmakokinetik har inte studerats hos patienter yngre än 1 år. Det har emellertid rapporterats att CYP3A4-aktiviteten är lägre vid födseln och att den ökar under det första levnadsåret, vilket skulle kunna påverka clearance i denna patientgrupp.

En populationsfarmakokinetisk analys av 111 patienter med SEGA mellan 1,0 och 27,4 år (inklusive 18 patienter mellan 1 och 3 år med en kroppsytarelaterat, BSA, på 0,42 m² till 0,74 m²) visade att BSA-normaliserat clearance i allmänhet är högre hos yngre patienter. Populationsfarmakokinetiska modeller visar att en startdos på 7 mg/m² är nödvändig för att uppnå $C_{\min}$ inom intervallet 5 till 15 ng/ml hos patienter yngre än 3 år. Därför rekommenderas en högre startdos om 7 mg/m² för patienter mellan 1 och 3 år med SEGA (se avsnitt Dosering).

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering av cancerpatienter sågs ingen signifikant påverkan från åldern (27-85 år) på oralt clearance av everolimus.

Etnisk tillhörighet

Oralt clearance (CL/F) är likartad hos japanska och kaukasiska cancerpatienter med likartad leverfunktion. Baserat på analysen av populationsfarmakokinetiken är oralt clearance (CL/F) i genomsnitt 20% högre hos svarta patienter som genomgått transplantation.

Prekliniska uppgifter

Den icke-kliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degenerering av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottskörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos råttor (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel, ökning av hydronefros) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råttor, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i magtarmkanalen hos minigrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycktes spontant förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska

exponeringsnivåer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller däröver, utom för fynden i råttor, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

I en fertilitetsstudie på hanråttor påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermimotoiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket är inom det terapeutiska exponeringsintervallet och orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på $\geq 0,1$ mg/kg (ungefär 4 % av AUC_{0-24h} hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av pre-implantation loss.

Everolimus gick över i placenta och var toxiskt för fostret. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterades som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Incidensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t.ex. ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

I toxicitetsstudier på juvenila råttor observerades systemisk toxicitet i form av minskad kroppsviktsökning, minskat födointag och förlängning av tiden till vissa utvecklingsmarkörer, med fullständig eller partiell återhämtning efter upphörd dosering. Med den råttspecifika linsgrumlingen (där unga djur föreföll vara känsligare) som eventuellt undantag, förefaller det inte finnas någon signifikant skillnad i känsligheten för biverkningar av everolimus mellan juvenila och vuxna djur. Toxicitetsstudier på juvenila apor visade inte någon relevant toxicitet.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råttor upp till de högsta doserna motsvarande 4,3 respektive 0,2 gånger den uppskattade kliniska exponeringen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Votubia 2,5 mg tabletter

En tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 74 mg laktos.

Votubia 5 mg tabletter

En tablett innehåller 5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 149 mg laktos.

Votubia 10 mg tabletter

En tablett innehåller 10 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 297 mg laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)

Magnesiumstearat

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Krospovidon typ A

Laktos, vattenfri

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Everolimus

Miljörisk: Användning av everolimus har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Everolimus bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Everolimus har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.000131 \mu\text{g/L} = 0.131 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 0.9555 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Harlan Laboratories Study D53915):

EC₁₀ 72 h (growth rate) = 1.9 µg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1.5 µg/L

Crustacean (Waterflea, Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 8.0 mg/L, maximum testing concentration due to the substance's water solubility limit (92/69/EC (L383) C.2) (NOTOX Study No. 246768)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (growth, body length) = 0.014 µg/L (OECD 211) (Harlan Laboratories Study C65478)

*Fish (Zebrafish, *Danio rerio*):*

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 18.4 mg/L, maximum testing concentration due to the substance's water solubility limit (92/69/EEC (L383) C1) (NOTOX Study No. 306113)

Chronic toxicity

NOEC 35 days (survival of larvae and juvenile fish, body length, body wet weight) = 2.1 µg/L (OECD 210) (Harlan Laboratories Study C65467)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition (activated sludge microorganisms)

EC₂₀ 3 h > 1000.0 mg/L (87/302/EEC, Part C), (Ecotox Test No. G550 05)

*Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)*

NOEC 28 days (development rate of female midges) = 2.5 mg/kg (OECD 218) (Harlan Laboratories Study D45714)

PNEC = 0.014 µg/L / 10 = 0.0014 µg/L = 1.4 ng/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used, if chronic toxicity values for 3 trophic levels are available. NOEC from *Daphnia magna* reproduction study (OECD 211) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.131 ng/L / 1.4 ng/L = 0.0935, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of everolimus has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

2.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69/EC (L383) C.4-D). (Ecotox Test No. G 550 06)

Transformation in water-sediment systems:

DT50 in total system = 2.0 - 3.1 days (OECD 308). (Harlan Laboratories Study C67572)

Study duration: 103 days; <15% of parent in both total systems at the end of the study

Bound residues are considered as not bioavailable (sediment extraction: 4x with acetonitrile/water 4:1, 1x Soxhlet extraction using acetonitrile/water (4:1; v/v))

Justification of chosen degradation phrase:

According to the classification scheme proposed for the OECD308 studies in the update of the 'Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se - Guidance for pharmaceutical companies' of 2012, everolimus can be classified as 'Everolimus is degraded in the environment'.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

Steady state BCF = 23 (plateau level at 10-14 days) (OECD 305). (Harlan Study Number D58696)

Partitioning coefficient:

Log Kow = 4.0 (92/69/EC (L383) A.8). (NOTOX Study No. 255667)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since BCF < 500, everolimus has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Everolimus is extensively metabolised and elimination is essentially in the form of everolimus metabolites in the bile. Elimination half-life in cancer patients averaged 30 hours, which is similar to that in healthy subjects. After a single dose of [¹⁴C]everolimus in renal transplant patients, the majority (80%) of radioactivity was recovered in the faeces, only a minor amount (5%) was excreted in the urine over the 10-day collection period. Parent drug was not detected in urine and faeces. (Novartis Core Data Sheet for AFINITOR (everolimus), Version 2.7, 17 June 2016)

PBT/vPvB assessment

Everolimus does not fulfil the criteria for persistence and bioaccumulation potential and can therefore not be regarded as a potential PBT or vPvB substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Harlan Laboratories Study D53915. Everolimus BHT/DS 01. Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. Final Report: 17 August 2012.
- NOTOX Study No. 246768. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with RAD001 (static). Final report: 26. March 1999.
- Harlan Laboratories Study C65478. Effect of Everolimus BHT/DS 01 on survival, growth and reproduction of *Daphnia magna* in a semi-static test over three weeks. Final report: 18 January 2011.
- NOTOX Study No. 306113. 96-hour acute toxicity study in carp with RAD001 (static). Final report: 05. December 2000.
- Harlan Laboratories Study C65467 Everolimus BHT/DS 01: Toxic effects to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in an early-life stage toxicity test. Final report: 28 February 2011.
- Ecotox Test No. G 550 05. Bacteria toxicity of RAD N BHT (Activated sludge respiration inhibition test). Final Report: 20 October 1998.
- Harlan Laboratories Study D45714. Everolimus BHT/DS 01: Effects on the development of sediment-dwelling larvae of *Chironomus riparius* in water-sediment systems with spiked sediment. Final Report: 18 June 2012.
- Ecotox Test No. G 550 06. Ready biodegradability of RAD001 N BHT (Manometric respirometry test). Final Report: 16 October 1998.
- Harlan Laboratories Study C67572. [¹⁴C]Everolimus BHT/DS 01: route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. Final Report: 17 February 2012.
- Harlan Study Number D58696. [¹⁴C]Everolimus: Bioconcentration flow-through test in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Final Report: 07 March 2013.
- NOTOX Study No. 255667. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of RAD001. Final Report: 14 July 1999.
- Novartis Core Data Sheet for AFINITOR (everolimus), Version 2.7, 17 June 2016

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Absorptionsgraden av everolimus via utvärtes exponering är inte känd. Därför rekommenderas vårdgivare att undvika direktkontakt med suspensionen. Händerna ska tvättas noga före och efter beredning av suspensionen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Votubia 2,5 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter, cirka 10,1 mm i längd och 4,1 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "LCL" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 5 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter, cirka 12,1 mm i längd och 4,9 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "5" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 10 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter, cirka 15,1 mm i längd och 6,0 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "UHE" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Förpackningsinformation

Tablett 2,5 mg (vita till gulaktiga, avlånga tabletter med fasade kanter och utan skåra, präglade med "LCL" på ena sidan och "NVR" på den andra)

30 tablett(er) blister, 12357:76, F

Tablett 5 mg (vita till gulaktiga, avlånga tabletter med fasade kanter och utan skåra, präglade med "5" på ena sidan och "NVR" på den andra)

30 tablett(er) blister, 24825:70, F

Tablett 10 mg (vita till gulaktiga, avlånga tabletter med fasade kanter och utan skåra, präglade med "UHE" på ena sidan och "NVR" på den andra)

30 tablett(er) blister, 35444:60, F