

Votubia®

Zusammensetzung

Wirkstoff: Everolimus.

Hilfsstoffe: Magnesii stearas, Lactosum monohydricum, Hypromellose, Crospovidonum (Typ A), Lactosum anhydricum, Antiox.: Butylhydroxytoluolum (E321), Excip. pro compresso.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten zu 2.5 mg:

Weisse bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchrille, mit Prägung «LCL» auf der einen und «NVR» auf der anderen Seite.

Tabletten zu 5 mg:

Weisse bis leicht gelbliche, längliche Tabletten mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchrille, mit Prägung «5» auf der einen und «NVR» auf der anderen Seite.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Bei Patienten mit tuberöser Sklerose

-
- Zur Behandlung von subependyalem Riesenzellastrozytom (SEGA), wenn eine chirurgische Behandlung nicht angemessen ist, ab einem Alter von 3 Jahren.
- Zur Behandlung von renalen Angiomyolipomen, welche nicht sofort operationsbedürftig sind, ab einem Alter von 18 Jahren.

Dosierung/Anwendung

Die Behandlung mit Votubia ist durch einen in der Behandlung von Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC), und der therapeutischen Arzneimittelüberwachung erfahrenen Arzt einzuleiten.

Votubia sollte einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit oral eingenommen werden, und dann entweder stets während oder stets ausserhalb einer Mahlzeit. Votubia-Tabletten sollten ganz mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Tabletten sollten weder zerkaut noch zerdrückt werden.

Patienten, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, sollten die Votubia-Tablette(n) in einem Glas Wasser (etwa 30 ml) unmittelbar vor dem Trinken durch sanftes Rühren vollständig dispergieren. Das Glas ist mit derselben Menge Wasser auszuspülen, und dieses Wasser muss ebenfalls vollständig getrunken werden, damit sichergestellt ist, dass die ganze Dosis eingenommen wird. Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll der Patient die Einnahme nicht nachholen, sondern die nächste vorgeschriebene Dosis wie gewohnt einnehmen.

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

Dosierung bei TSC mit renalen Angiomyolipomen bei Erwachsenen:

Die empfohlene Dosis von Votubia beträgt 10 mg einmal täglich.

Dosierung bei TSC mit SEGA bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren

Für eine optimale therapeutische Wirkung ist eine sorgfältige Titration unter Überwachung der Everolimus Konzentration im Blut mithilfe eines validierten Tests erforderlich. Ungefähr 2 Wochen nach der ersten Dosis, nach einer Dosisänderung oder nach Einleitung oder Änderung einer Begleitbehandlung mit CYP3A4-induzierenden oder –hemmenden Wirkstoffen, oder nach einer Veränderung des hepatischen Status (Child-Pugh) sollte der Talspiegel gemessen werden. Eine Begleittherapie mit Antikonvulsiva könnte den Metabolismus von Everolimus beeinflussen (siehe «Interaktionen»).

Die empfohlene Anfangsdosis von Votubia für die Behandlung von Patienten mit SEGA ist in folgender Tabelle aufgeführt:

Empfohlene Anfangsdosis von Votubia zur Behandlung von Patienten mit SEGA

Körperfläche (BSA)	Anfangsdosis pro Tag
$\leq 1.2 \text{ m}^2$	2.5 mg
1.3 bis 2.1 m^2	5 mg
$\geq 2.2 \text{ m}^2$	7.5 mg

Die Dosierung ist auf einen Talspiegel von 5 bis 10 ng/ml zu titrieren. Liegt die Konzentration unter 5 ng/ml, kann die Tagesdosis je nach Verträglichkeit für den Patienten alle 2 Wochen um 2.5 mg erhöht werden. Wenn die Konzentrationen zwischen 10 und 15 ng/ml sind und der Patient eine adäquate Verträglichkeit und Tumorantwort gezeigt hat, sind keine Dosisreduktionen erforderlich. Die Votubia-Dosis sollte reduziert werden, wenn Talspiegel $>15 \text{ ng/ml}$ beobachtet werden.

Ungefähr 3 Monate nach Beginn der Therapie mit Votubia sollte das SEGA-Volumen ermittelt werden, wobei anschließende Dosisanpassungen unter Berücksichtigung des SEGA-Volumens, der entsprechenden Talspiegel und der Verträglichkeit erfolgen sollten. Ein Ansprechen wurde bereits bei niedrigen Talspiegeln von 2 ng/ml beobachtet; somit kann eine zusätzliche Dosiserhöhung nicht notwendig sein, sobald eine annehmbare Wirksamkeit erreicht wurde (siehe «Pharmakokinetik»).

Dosisanpassungen bei TSC mit renalen Angiomyolipomen und bei TSC mit SEGA

Schwerwiegende und/oder untragbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen können eine vorübergehende Dosisreduktion und/oder Unterbrechung der Behandlung mit Votubia erfordern. Bei Behandlung mit einer Dosis über 2.5 mg ist die Dosis auf die nächste Dosisstärke zu reduzieren (10 mg zu 5 mg, 5 mg zu 2.5 mg).

Sollte bei Patienten, die mit 2.5 mg pro Tag behandelt werden, eine Dosisreduktion notwendig sein, sollte eine Dosisgabe jeden zweiten Tag in Betracht gezogen werden.

Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung, sowie allfällige Massnahmen bei unerwünschten Wirkungen sollten auf der klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt und einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Bei Grad 1 Nebenwirkungen ist eine Dosisanpassung normalerweise nicht nötig.

Bei Grad 2 Nebenwirkungen kann ein vorübergehender Behandlungsunterbruch bis zum Abklingen der UAW \leq Grad 1 erforderlich sein. In den meisten Fällen kann die Behandlung danach mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. Bei Pneumonitis sollte die Behandlung mit Votubia in einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Bei Grad 3 Nebenwirkungen ist ein vorübergehender Behandlungsunterbruch bis zum Abklingen der UAW \leq Grad 1 erforderlich. Die Behandlung mit Votubia kann danach in einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Bei Grad 4 Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Votubia abgebrochen werden, ausser bei Thrombozytopenie und Neutropenie.

In Kombination mit mässigen CYP3A4- oder PgP-Inhibitoren ist ebenfalls die Dosis im Allgemeinen um 50 % zu reduzieren. In Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren ist eine Verdoppelung der Tagesdosis zu erwägen. (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»)

Spezielle Dosierungsanweisungen

Pädiatrische Patienten

Votubia ist nicht empfohlen für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit tuberöser Sklerose mit renalen Angiomyolipomen ohne SEGA.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Votubia bei Kindern im Alter von 0 bis 3 Jahren sind nicht nachgewiesen. Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten mit SEGA ab 3 Jahren entsprechen denen für erwachsene Patienten mit SEGA, bei Vorliegen von Leberfunktionsstörungen wird eine Behandlung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe «Pharmakokinetik»).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe aber «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit TSC mit renalen Angiomyolipomen

Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh A) – die empfohlene Dosis beträgt 7.5 mg täglich

Mässig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh B) – die empfohlene Dosis beträgt 2.5 mg täglich

Schwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C) – nicht empfohlen. Falls der angestrebte Nutzen das Risiko überwiegt, darf eine Dosis von 2.5 mg täglich nicht überschritten werden.

Falls sich der hepatische Status (Child-Pugh) des Patienten unter der Behandlung verändert, sollte eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Patienten mit SEGA in Verbindung mit TSC

Empfohlene Anfangsdosis für Patienten > 18 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

Körperoberfläche	Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh A)	Mässig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh B)
≤1.2 m ²	2.5 mg jeden zweiten Tag	Nicht empfohlen
1.3 m ² bis 2.1 m ²	2.5 mg täglich	2.5 mg jeden zweiten Tag
≥2.2 m ²	5 mg täglich	2.5 mg täglich

Die Anwendung von Votubia wird bei Patienten mit SEGA, die eine schwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C) aufweisen, nicht empfohlen.

Die Talspiegel von Everolimus im Vollblut sollten ungefähr zwei Wochen nach Beginn der Therapie oder nach jeder Änderung des hepatischen Status (Child-Pugh) überprüft werden. Die Dosis sollte so titriert werden, dass Talspiegel von 5 bis 15 ng/ml erreicht werden. Wenn die Talspiegel weniger als 5 ng/ml betragen, kann die tägliche Dosis alle zwei Wochen um 2.5 mg gesteigert werden, wenn dies vertragen wird.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen Rapamycin-Derivaten oder einem der Hilfsstoffe (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Infektionen

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften und kann bakterielle, Pilz-, virale oder protozoische Infektionen, einschliesslich Infektionen mit opportunistischen Pathogenen, begünstigen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Lokale und systemische Infektionen (einschliesslich Lungenentzündungen), andere bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen wie Aspergillosis oder Candidiasis, und virale Infektionen einschliesslich Reaktivierung des Hepatitis B Virus sind bei Patienten, die Everolimus im Kontext einer onkologischen Erkrankung eingenommen haben, beschrieben worden. Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z.B. bis zu respiratorischem oder hepatischem Versagen) und verliefen vereinzelt tödlich.

Ärzte und Patienten sollten über das erhöhte Infektionsrisiko während einer Therapie mit Votubia informiert sein, aufmerksam auf Symptome einer Infektion achten und umgehend mit einer entsprechenden Behandlung beginnen. Bestehende Infektionen sollten vor Behandlungsbeginn mit Votubia entsprechend behandelt werden und vollständig abgeklungen sein. Während der Einnahme von Votubia sollte auf Symptome und Anzeichen einer Infektion geachtet werden. Das erhöhte Infektionsrisiko ist insbesondere bei Shunt Patienten zu berücksichtigen.

Falls eine Infektion diagnostiziert wird, sollte sofort eine entsprechende Behandlung

eingeleitet und eine Unterbrechung oder das Absetzen von Votubia in Erwägung gezogen werden. Wenn eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert wird, ist die Behandlung sofort und dauerhaft abzubrechen und der Patient mit einer entsprechenden antimykotischen Therapie zu behandeln.

Nicht-infektiöse Pneumonitis

Eine nicht-infektiöse Pneumonitis ist ein Klasseneffekt der Rapamycinderivate, einschliesslich Everolimus. Fälle nicht-infektiöser Pneumonitis (einschliesslich interstitielle Lungenkrankheit) wurden bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unter Everolimus sehr häufig beschrieben. Einige davon waren schwerwiegend und verliefen vereinzelt tödlich. Die Diagnose einer nicht-infektiösen Pneumonitis sollte bei Patienten erwogen werden, die unspezifische respiratorische Zeichen und Symptome wie Hypoxie, Pleuraerguss, Husten oder Dyspnoe zeigen, und bei welchen infektiöse, neoplastische oder andere nicht-medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Die Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verschlechternden respiratorischen Symptome unverzüglich zu melden.

Patienten, die radiologisch sichtbare Veränderungen entwickeln, welche auf eine nicht infektiöse Pneumonitis hindeuten, jedoch leichte oder keine Symptome zeigen, können die Behandlung mit Votubia ohne Dosisänderung fortführen. Wenn mässige Symptome (Grad 2) auftreten, sollte ein Unterbruch der Behandlung bis zur Symptombesserung erwogen werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann indiziert sein. Die Behandlung mit Votubia kann möglicherweise mit einer im Vergleich zur vorherigen Dosis um etwa 50% reduzierten Tagesdosis fortgesetzt werden.

In Fällen mit schweren Symptomen (Grad 3 oder 4) einer nicht-infektiösen Pneumonitis sollte die Behandlung mit Votubia abgesetzt werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann bis zum Verschwinden der klinischen Symptome indiziert sein. Bei einer nicht-infektiösen Pneumonitis vom Grad 3 kann die Behandlung mit Votubia abhängig von den individuellen klinischen Gegebenheiten mit einer im Vergleich zur bisherigen Dosis um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder begonnen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch Symptome einschliesslich aber nicht nur Anaphylaxis, Dyspnoe, Hitzewallungen, Brustschmerzen, oder Angioödeme (z.B. Anschwellen der Atemwege oder Zunge, mit oder ohne Einschränkung der Atmung) manifestierten, wurden im Zusammenhang mit Everolimus beobachtet (siehe «Kontraindikationen»).

Ereignisse von Nierenversagen

Fälle von Nierenversagen (einschliesslich akutem Nierenversagen), darunter einige mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet.

Orale Ulzerationen

Mundulzera, Stomatitis und orale Mukositis wurden bei Patienten unter Votubia beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). In diesen Fällen wird eine topische Behandlung empfohlen, wobei alkohol-, peroxid-, jod- oder thymianhaltige

Mundspülungen vermieden werden sollten, da sie den Zustand verschlechtern können. Antimykotika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine Pilzinfektion diagnostiziert worden ist (siehe «Interaktionen»).

Labortests und Überwachung

- **Nierenfunktion:** In klinischen Studien wurde über einen - meist geringfügigen - Anstieg des Serum-Kreatinins und über Proteinurie berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Die Überwachung der Nierenfunktion, einschliesslich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Urineiweiss und Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Votubia und regelmässig danach empfohlen.
- **Serumglukose und -lipide:** In klinischen Studien wurde über Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypertriglyzeridämie berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Eine Überwachung der Nüchternglukose vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmässigen Intervallen wird empfohlen. Wenn möglich, sollte eine optimale glykämische Einstellung beim Patienten vor Behandlungsbeginn mit Votubia erreicht werden.
- **Hämatologische Parameter:** In klinischen Studien kam es zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, Neutrophilen und Thrombozyten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Die Kontrolle des Differentialblutbildes wird vor Behandlungsbeginn mit Votubia und regelmässig danach empfohlen.

• *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Exposition gegenüber Everolimus war erhöht bei Patienten mit leicht (Child-Pugh A), mässig (Child-Pugh B) und schwer (Child-Pugh C) eingeschränkter Leberfunktion.

Bei TSC-Patienten mit SEGA oder mit renalen Angiomyolipomen und schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wird die Anwendung von Everolimus nicht empfohlen. Wenn der gewünschte Nutzen das Risiko bei TSC-Patienten mit renalen Angiomyolipomen und schwer eingeschränkter Leberfunktion überwiegt, darf eine Dosis von 2.5 mg nicht überschritten werden.

Interaktionen

Aufgrund des Potentials für Arzneimittelinteraktionen ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Votubia mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit einem engen therapeutischen Index Vorsicht geboten. Wenn Votubia gleichzeitig mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit einem engen therapeutischen Index angewendet wird, sollte der Patient hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in der Arzneimittelinformation des oral verabreichten CYP3A4-Substrats beschrieben sind, überwacht werden (siehe Rubrik «Interaktionen»).

Impfungen

Die Immunantwort auf eine Impfung kann beeinträchtigt sein und deshalb können Impfungen während der Behandlung mit Votubia weniger wirksam sein. Der Einsatz von Lebendvakzinen ist während der Behandlung mit Votubia zu vermeiden. Beispiele von Lebendvakzinen sind: intranasal verabreichte Influenza-, Masern-, Mumps-, Röteln-, orale Polio-, BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-, Gelbfieber-, Varizellen- und Typhus-TY21a-Vakzine.

Laktose

Patienten mit seltenen erblich bedingten Problemen einer Galaktoseunverträglichkeit, einem Lapp-Laktasemangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wundheilungskomplikationen

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

Fertilität

Es wurde Amenorrhoe (einschliesslich sekundärer Amenorrhoe) beobachtet.

Beruhend auf präklinischen Ergebnissen kann die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Votubia eingeschränkt sein (siehe «Präklinische Daten»).

Interaktionen

Everolimus ist ein CYP3A4-Substrat und auch ein Substrat und mässiger Inhibitor der Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (PgP). Deshalb kann die Absorption und anschliessende Elimination von Everolimus durch Produkte beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder PgP wirken. *In vitro* wirkt Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6.

Substanzen, welche die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen können:

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4- oder PgP-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Clarithromycin und Telithromycin) sollte vermieden werden. Es gab eine drastisch erhöhte Everolimus-Exposition (C_{\max} und die AUC stiegen um das 3.9- bzw. 15-fache) bei gesunden Probanden, wenn Everolimus gleichzeitig mit Ketoconazol (ein starker CYP3A4-Inhibitor und ein PgP-Inhibitor) verabreicht wurde.

Die gleichzeitige Behandlung mit mässigen CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Erythromycin, Verapamil, Ciclosporin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir, Fosamprenavir oder Aprepitant) und PgP-Inhibitoren bedingt Vorsicht. Reduzieren Sie die Votubia-Dosis bei gleichzeitiger Verabreichung mit mässigen CYP3A4-/PgP-Inhibitoren (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Aufgrund interindividueller Variabilität sind die vorgeschlagenen Dosisanpassungen im Einzelfall nicht optimal. Daher wird eine enge Überwachung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen empfohlen. Es gab eine erhöhte Everolimus-Exposition bei gesunden Probanden, wenn Everolimus zusammen mit folgenden Substanzen verabreicht wurde:

Erythromycin (ein mässiger CYP3A4-Inhibitor und ein PgP-Inhibitor; C_{\max} und AUC um das 2- bzw. 4.4-fache erhöht).

Verapamil (ein mässiger CYP3A4-Inhibitor und ein PgP-Inhibitor; C_{\max} und AUC um das 2.3- bzw. 3.5-fache erhöht).

Ciclosporin (ein CYP3A4-Substrat und ein PgP-Inhibitor; C_{\max} und AUC um das 1.8- bzw. 2.7-fache erhöht).

Andere mässige CYP3A4- und PgP-Inhibitoren, welche die Blutkonzentrationen von

Everolimus erwartungsgemäss erhöhen können, schliessen einige Antimykotika (z.B. Fluconazol) und Kalziumkanalblocker (z.B. Diltiazem) ein. Deren Effekte wurden nicht untersucht.

Grapefruit, Grapefruitsaft und andere Lebensmittel mit einer bekannten Wirkung auf die Cytochrom P450- und PgP-Aktivität sollten während der Behandlung nicht eingenommen werden.

Substanzen, welche die Blutkonzentrationen von Everolimus senken können:

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4- oder PgP-Induktoren sollte vermieden werden. Falls Votubia gleichzeitig mit einem starken CYP3A4- oder PgP-Induktor (z.B. Rifampicin und Rifabutin) verabreicht werden muss, ist es erforderlich, die Dosis anzupassen.

Eine Vorbehandlung von gesunden Probanden mit mehreren Dosen Rifampicin (ein CYP3A4- und PgP-Induktor) 600 mg täglich über 8 Tage gefolgt von einer Einzeldosis Everolimus erhöhte die Clearance von Everolimus nach oraler Gabe fast um das 3-fache und verminderte C_{\max} um 58% und die AUC um 63%.

Andere starke CYP3A4-Induktoren wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Kortikosteroide (z.B. Dexamethason, Prednison, Prednisolon), Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) und Anti-HIV-Medikamente (z.B. Efavirenz, Nevirapin) sollten ebenfalls vermieden werden. Sie wurden nicht untersucht.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus verändert werden können:

In vitro hemmte Everolimus kompetitiv den Metabolismus des CYP3A4-Substrats Ciclosporin und war ein gemischter Inhibitor des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan. Nach einer oralen Dosis von 10 mg pro Tag oder 70 mg pro Woche ist die mittlere C_{\max} von Everolimus im steady state ($C_{\max,ss}$) um mehr als das 12- bis 36-fache unter den K_i -Werten der *in vitro*-Hemmung. Eine Wirkung von Everolimus auf den Metabolismus von CYP3A4- und CYP2D6-Substraten wurde somit als unwahrscheinlich betrachtet. Eine Inhibierung von CYP3A4 und PgP im Darm kann jedoch nicht ausgeschlossen werden und könnte die Bioverfügbarkeit von CYP3A4-Substraten beeinflussen.

Bei Koadministration einer oralen Dosis von Midazolam mit Everolimus kommt es zu einer Zunahme der C_{\max} von Midazolam um 25% sowie zu einer Zunahme der $AUC_{(0-inf)}$ von Midazolam um 30%. Das metabolische Verhältnis der $AUC_{(0-inf)}$ (1-Hydroxy-Midazolam/Midazolam) sowie die terminale $t_{1/2}$ von Midazolam waren jedoch unverändert. Dies lässt vermuten, dass die erhöhte Exposition gegenüber Midazolam durch die Wirkungen von Everolimus im Gastrointestinaltrakt verursacht wird, wenn beide Arzneimittel zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Studien mit gesunden Probanden zeigen, dass es keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Votubia und den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Atorvastatin (ein CYP3A4-Substrat) und Pravastatin (ein nicht-CYP3A4-Substrat) gibt.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Votubia bei Schwangeren. Studien bei Tieren haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt, inklusive Embryo- und Fetotoxizität (siehe «Präklinische Daten»). Das mögliche Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Votubia sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Im Tierexperiment gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten jedoch leicht in die Milch laktierender Ratten über (siehe «Präklinische Daten»). Deshalb sollten Frauen, die mit Everolimus behandelt werden, nicht stillen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode während der Behandlung mit Votubia und bis 8 Wochen nach Behandlungsende anzuwenden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Zur Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung mit Votubia Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit auftreten kann.

Unerwünschte Wirkungen

Die folgenden zwei Studien stützen das Sicherheitsprofil von Votubia:

- EXIST-2 (CRAD001M2302): Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie mit Everolimus (n=79) im Vergleich zu Placebo (n=39) an Patienten mit TSC mit renalen Angiomyolipomen (n=113) oder sporadischer Lymphangioliomyomatose (LAM) mit renalen Angiomyolipomen (n=5). Die mediane Dauer der verblindeten Studienbehandlung betrug 38.1 Wochen (Bereich: 2 bis 105) für Patienten unter Votubia und 34.0 Wochen (Bereich: 9 bis 112) für Patienten unter Placebo.
- CRAD001C2485: Dies war eine prospektive, offene Phase II Studie mit Everolimus in Patienten mit SEGA (n=28). Die mediane Dauer der Studienbehandlung betrug 93.6 Wochen (Bereich 20.3 bis 149.6). Insgesamt wurden 16 von 28 Patienten mindestens 21 Monate mit Votubia behandelt.

Insgesamt wurden 107 Patienten mit Votubia behandelt. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) waren Anämie, Leukopenie, Hypercholesterämie, Stomatitis (inklusive Stomatitis, aphtöser Stomatitis und Ulzerationen der Mundschleimhaut), Übelkeit, Akne, Müdigkeit, Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut. Die häufigsten unerwünschten Grad3/4 Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde, waren Stomatitis, Neutropenie, Amerrhö und virale Gastroenteritis.

Häufigkeiten: „sehr häufig“ ($\geq 1/10$); „häufig“ ($\geq 1/100$, $< 1/10$); „gelegentlich“ ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); „selten“ ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); „sehr selten“ ($< 1/10'000$), einschliesslich Einzelberichte.

Infektionen

Häufig: Harnwegsinfektion, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege,

Mittelohrentzündung

Blut- und Lymphsystem

Sehr häufig: Anämie (11.4%), Leukopenie (10.1%)

Häufig: Thrombozytopenie

Immunsystem

Häufig: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypercholesterinämie (20.3%),

Häufig: Hypophosphatämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, verminderter Appetit, Eisenmangel

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Nervensystem

Häufig: Kopfschmerzen, Dysgeusie, Ageusie

Augen

Häufig: Okuläre Hyperämie

Gefäße

Häufig: Hypertonie

Atmungsorgane

Häufig: Husten, Epistaxis, Pneumonitis

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Stomatitis (inklusive Stomatitis, aphtöser Stomatitis und Ulzerationen der Mundschleimhaut) (77.2%), Übelkeit (10.1%)

Häufig: Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Gastritis

Leber und Galle

Sehr häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (43%), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (89%)

Haut

Sehr häufig: Akne (15.2%)

Häufig: Akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Papeln, Rash

Niere und ableitende Harnwege

Sehr häufig: Erhöhter Kreatininwert (11%)

Häufig: akutes Nierenversagen, Proteinurie

Reproduktionssystem und Brust

Häufig: Amenorrhö, unregelmässige Menstruation Menorrhagie, vaginale Blutung, verzögerte Menstruation

Allgemeine Störungen

Sehr häufig: Müdigkeit (12.7%)

Häufig: Pyrexie

Untersuchungen:

Sehr häufig: Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut (10.1%)

Information aus weiteren klinischen Studien

In klinischen Studien war Everolimus mit ernsthaften Fällen von Hepatitis B Reaktivierung einschliesslich tödlichen Ausgangs assoziiert. Reaktivierung von Infektionen ist ein zu erwartendes Ereignis während einer Immunsuppression.

Von Lungenembolie wurde in klinischen Studien berichtet.

Überdosierung

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

Bei Verdachtsfällen auf Überdosierung ist die Überprüfung des Everolimus-Blutspiegels zwingend erforderlich. In allen Fällen von Überdosierung sollten allgemein unterstützende Massnahmen eingeleitet werden. Everolimus gilt nicht als in relevantem Mass dialysierbar (bei der Hämodialyse wurden in einem Zeitraum von 6 Stunden weniger als 10% entfernt).

Kinder und Jugendliche

Die Zahl der pädiatrischen Patienten, die Dosen über 10 mg/m²/Tag ausgesetzt waren, ist begrenzt. Bei diesen Patienten wurden keine Anzeichen einer akuten Toxizität festgestellt.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE10

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Everolimus ist ein mTOR-Inhibitor, der gezielt auf den mTOR-Raptor Signaltransduktionskomplex (mTORC1) gerichtet ist. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase in der PI3K/AKT Signaltransduktionskaskade. Everolimus wirkt über Interaktion mit dem intrazellulären Rezeptorprotein FKBP12. Der FKBP12/Everolimus-Komplex bindet an mTORC1 und hemmt dessen Fähigkeit zur Signaltransduktion. Übereinstimmend mit der zentralen regulierenden Rolle von mTORC1 konnte gezeigt werden, dass Everolimus die Tumorzellproliferation, Glykolyse und Angiogenese in soliden Tumoren *in vivo* vermindert und so über zwei unabhängige Mechanismen zur Tumorzellwachstumshemmung wirkt, nämlich direkte anti-Tumorzellaktivität und Hemmung des tumoralen Stromakompartiments.

Zwei primäre Regulatoren der mTORC1-Signalübertragung sind die Onkogensuppressoren Tuberin-Sklerosekomplex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Ein Ausfall

von TSC1 oder TSC2 bewirkt einen Anstieg der Konzentrationen von rheb-GTP, einer GTPase aus der Ras-Familie, die mit dem mTORC1-Komplex interagiert und ihn dadurch aktiviert. Beim tuberöser Sklerose führen inaktivierende Mutationen im TSC1- oder im TSC2-Gen im gesamten Körper zur Bildung von Hamartomen und Subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA).

In einem neuronalen Mausmodell für TSC mit einer TSC1-Ablation in den meisten Neuronen während der kortikalen Entwicklung verlängerte Everolimus das mediane Überleben von 33 Tagen auf über 100 Tage, wobei sich auch Verhalten, Phänotyp und Gewichtszunahme deutlich verbesserten.

Klinische Studien

Tuberöse Sklerose mit renalen Angiomyolipomen

Es wurde eine doppelblinde, multizentrische, vergleichende Studie mit Votubia vs. Placebo (Verhältnis 2:1) bei Patienten mit TSC (n=113) bzw. sporadischer LAM (n=5) mit renalen Angiomyolipomen durchgeführt.

Zum Studieneinschluss war das Vorliegen von mindestens einem Angiomyolipom von ≥ 3 cm im längsten Durchmesser im CT/MRT gefordert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Ansprechrate der renalen Angiomyolipome (die Ansprechrate wurde basierend auf einer unabhängigen zentralen radiologischen Beurteilung definiert als Reduktion des Angiomyolipomvolumens $\geq 50\%$, keine neuen Angiomyolipome ≥ 1 cm, keine Nierenvolumenerhöhung $\geq 20\%$ und keine Angiomyolipom-bedingte Blutung vom Grad ≥ 2). Die Analyse wurde nach gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (EIAED) zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert (ja/nein).

Die beiden Behandlungsarme waren im Hinblick auf demografische Daten, Krankheitscharakteristika zu Behandlungsbeginn und Vorbehandlung mit gegen die Angiomyolipome gerichteten Therapien im Wesentlichen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 31 Jahre. 83.1% hatten Angiomyolipome ≥ 4 cm (28.8% mit Angiomyolipomen ≥ 8 cm), 78.0% hatten beidseitige Angiomyolipome und 39.0% hatten sich in der Vergangenheit einer renalen Embolisierung/Nephrektomie unterzogen. Die Ansprechrate im Behandlungsarm mit Votubia betrug 41.8% (95% KI: 30.8 - 53.4), verglichen mit 0% im Placeboarm (95% KI: 0 - 9.0). Keiner der unter Votubia stehenden Patienten benötigte eine chirurgische Therapie oder Embolisierung, wohingegen bei einem Patienten aus der Placebogruppe eine bilaterale renale Embolisierung nötig wurde.

Konsistente Behandlungseffekte wurden in allen untersuchten Subgruppen beobachtet (d.h. EIAED use vs EIAED non-use, Geschlecht, Alter, Rasse).

Ein Ansprechen der Angiomyolipome auf die Behandlung war innerhalb der ersten 12 Wochen nachweisbar: 75.7% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Beurteilung (Woche 12) einen Rückgang um $\geq 30\%$ auf, und 41.9% zeigten eine Reduktion um $\geq 50\%$. In Woche 24 wiesen 80.3% der Patienten einen Rückgang um $\geq 30\%$ auf, und 54.9% zeigten eine Reduktion um $\geq 50\%$.

Die mediane Zeit bis zur Progression der Angiomyolipome betrug im Placeboarm

11.4 Monate und wurde mit Votubia noch nicht erreicht (HR 0.08; 95% KI 0.02 – 0.37; $p < 0,0001$). Bei 3.8% der Patienten im Behandlungsarm mit Votubia kam es zu einer Progression, verglichen mit 20.5% im Placebo-Arm.

Die Ansprechrate von Hautläsionen betrug 26,0% (95% KI: 16.6 – 37.2), verglichen mit 0% (95% KI: 0 – 9.5) im Placeboarm. Alle Ansprechraten der Hautläsionen waren partiell, definiert als visuelle Verbesserung bei 50%-99% der Hautläsionen und unter Berücksichtigung aller Hautläsionen, die seit mindestens 8 Wochen bestanden (Physician's global Assessment of Clinical Condition)..

Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA) bei tuberöser Sklerose

In einer prospektiven offenen Phase-II-Studie in 28 Patienten wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit subependymalen Riesenzellastrozytomen untersucht, das mediane Alter war 11 Jahre (Bereich 3 bis 34), 61% der Patienten waren männlich. Eines der Aufnahmekriterien war der radiologische Nachweis eines fortschreitenden Wachstums des SEGA.

Der primäre Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit war eine Veränderung des SEGA-Volumens im Lauf der 6-monatigen Behandlungskernphase, ermittelt durch eine unabhängige zentrale radiologische Beurteilung.

Bei allen Patienten war in den Kontrollen nach 3 und 6 Monaten eine Verkleinerung des Riesenzellastrozytoms zu sehen. 1 Patient hatte eine Reduktion um $>75\%$ [dies war als success definiert und die Studienmedikation wurde daher abgesetzt]. Jedoch zeigte sich innerhalb von 3 Monaten erneutes SEGA-Wachstum und die Behandlung wurde wieder aufgenommen, 9/28 hatten eine Verkleinerung um $>50\%$, weitere 12/28 um $\geq 30\%$ bei Monat 6. Bei keinem Patienten entwickelten sich neu Symptome des Hirndrucks oder eine Zunahme des Hydrozephalus. Kein Patient wurde operiert.

Im Mittel nahm die SEGA Grösse von 2.45 cm^3 (0.49-14.23) auf 1.30 cm^3 bei Monat 6 ab. Der Unterschied war mit $p < 0.001$ signifikant.

Die Angiofibrome des Gesichts besserten sich bei 86.7% der Patienten bis Monat 6.

Bei 16 Patienten wurde bei Baseline und an Monat 6 die Häufigkeit der epileptischen Anfälle per Video EEG aufgezeichnet.

9 Patienten hatten eine Reduktion der Häufigkeit von epileptischen Anfällen, 6 keine Änderung und 1 eine Zunahme. Auch die Zahl der Patienten mit täglichen Anfällen reduzierte sich von 7/26 auf 2/25 Patienten.

Pharmakokinetik

Absorption

Die Pharmakokinetik von Everolimus ist dosisproportional. Bei gesunden Probanden verminderten fettreiche Mahlzeiten die systemische Exposition (AUC) von Votubia 10 mg um 22% und die Spitzenplasmakonzentration C_{\max} um 54%. Fettarme Mahlzeiten reduzierten die AUC um 32% und C_{\max} um 42%. Die Nahrung hatte jedoch keinen ersichtlichen Einfluss auf das Konzentrations-Zeit-Profil in der Postabsorptionsphase. Um diese Abweichungen zu minimieren, sollte Votubia konsequent mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Distribution

Das Blut-Plasmaverhältnis von Everolimus beträgt 17% bis 73% und ist im Bereich

von 5 bis 5'000 ng/ml konzentrationsabhängig. Die Menge Everolimus im Plasma ist im therapeutischen Bereich ungefähr 20%. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 74%.

Das Distributionsvolumen V_{ss}/F ist 342 ± 107 l.

Metabolismus

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und PgP. Nach oraler Verabreichung ist es die wichtigste zirkulierende Komponente. Sechs Hauptmetaboliten: monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische, ring-geöffnete Produkte und ein Phosphatidylcholinkonjugat von Everolimus zeigten ungefähr 100 mal weniger Aktivität als Everolimus selbst und tragen daher nicht zur pharmakologischen Aktivität von Everolimus bei.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Everolimus beträgt etwa 30 Stunden.

80% werden in den Faeces und 5% mit dem Urin in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die Muttersubstanz konnte weder im Urin noch in den Faeces nachgewiesen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu normalen Probanden kam es bei Probanden mit leicht (Child-Pugh A), mässig (Child-Pugh B) und schwer (Child-Pugh C) eingeschränkter Leberfunktion zu einer 1.6-, 3.3- bzw. 3.6-fachen Zunahme der Exposition (d. h. $AUC_{(0-inf)}$).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde kein signifikanter Einfluss der Kreatinin-Clearance (25-178 ml/Min.) auf die orale Clearance (CL/F) von Everolimus gefunden.

Pädiatrische Patienten

Die Talspiegel der einzelnen Patienten im Steady-State waren bei Tagesdosen von 1.5 bis 14.6 mg/m² dosisproportional.

Ältere Patienten

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

Ethnizität

Die orale Clearance (CL/F) ist bei japanischen und kaukasischen Krebspatienten mit ähnlicher Leberfunktion vergleichbar.

Präklinische Daten

Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde bei Mäusen, Ratten, Minipigs, Affen und Kaninchen untersucht. Die Hauptzielorgane waren männliche und weibliche Fortpflanzungssysteme (Degeneration der Tubuli seminiferi, reduzierte Anzahl Spermien in den Nebenhoden und Uterusatrophie) bei mehreren Spezies; Lungen (erhöhte Anzahl der Alveolarmakrophagen) bei Ratten und Mäusen; und Augen (Trübungen des vorderen Nahtsterns der Linse) nur bei Ratten.

Geringe Nierenveränderungen fanden sich bei Ratten (vermehrte, altersabhängige Lipofuszin-Ablagerungen im Tubulusepithel, vermehrte Hydronephrose) und bei Mäusen (Verschlechterung von Hintergrundläsionen). Es gab keinen Hinweis für Nierentoxizität bei Affen und Minipigs.

Everolimus schien spontan Hintergrundkrankheiten (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virus-Infektionen im Plasma und im Herz bei Affen, Kokzidiosenbefall im Gastrointestinaltrakt bei Minipigs, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) zu verschlechtern. Diese Ereignisse wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionsspiegeln im Bereich der therapeutischen Exposition oder darüber beobachtet, mit der Ausnahme der Ereignisse bei Ratten, welche wegen einer hohen Gewebsverteilung unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.

In einer Fertilitätsstudie bei männlichen Ratten zeigte sich bei 0.5 mg/kg und darüber ein Effekt auf die Hodenmorphologie. Die Spermienbeweglichkeit, die Spermienzahl und die Plasma-Testosteronspiegel waren im Bereich der therapeutischen Exposition von 5 mg/kg vermindert und führten zu einer Abnahme der männlichen Fruchtbarkeit. Es gab Anzeichen von Reversibilität. Die weibliche Fruchtbarkeit war nicht beeinflusst, aber Everolimus konnte die Plazenta durchdringen und war für die Frucht toxisch. Bei Ratten verursachte Everolimus bei systemischer Exposition unterhalb der therapeutischen Exposition Embryo-/Fetotoxizität, welche sich durch Mortalität und vermindertes Gewicht des Fetus manifestierte. Die Inzidenz von Veränderungen des Skeletts und Missbildungen (z.B. Sternumspalte) war bei 0.3 und 0.9 mg/kg erhöht. Bei Kaninchen wurde Embryotoxizität in Form von erhöhter Häufigkeit von Resorptionen im späten Stadium beobachtet.

In Toxizitätsstudien mit juvenilen Ratten beinhaltete die systemische Toxizität eine verminderte Körpergewichtszunahme, Nahrungsaufnahme und verzögertes Erreichen einiger Entwicklungsparameter, mit vollständiger oder teilweiser Erholung nach Beendigung der Dosierung. Mit Ausnahme des für Ratten spezifischen Linsenbefunds (bei dem junge Tiere anfälliger zu sein schienen), scheint es keinen signifikanten Sensitivitätsunterschied juveniler Tiere auf die unerwünschten Wirkungen von Everolimus im Vergleich zu adulten Tieren zu geben. Eine Toxizitätsstudie mit juvenilen Affen zeigte keine relevante Toxizität. Das Potenzial für Wachstums-/Entwicklungsverzögerungen bei Langzeitbehandlung von SEGA-Patienten ist unbekannt.

Genotoxizitätsstudien zeigten keine Hinweise auf eine klastogene oder mutagene Aktivität. Die Verabreichung von Everolimus an Mäuse und Ratten bis zu zwei Jahren zeigte kein onkogenes Potential bis zu den höchsten Dosen, was 4.3-beziehungsweise 0.2-mal der geschätzten klinischen Exposition entsprach.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Das Arzneimittel in seiner Originalpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt und nicht über 30°C aufbewahren.

Ausser Reichweite von Kindern lagern.

Zulassungsnummer

62061 (Swissmedic)

Packungen

Votubia 2.5 mg Tabletten: 30

Votubia 5 mg Tabletten: 30 [A]

ZulassungsinhaberIn

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz

Stand der Information

Januar 2013