

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 2,5 mg таблетки

Votubia 5 mg таблетки

Votubia 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Votubia 2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 74 mg лактоза.

Votubia 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 149 mg лактоза.

Votubia 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 297 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Votubia 2,5 mg таблетки

Бяла до бледожълта, продълговата таблетка с дължина приблизително 10,1 mm и ширина 4,1 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи "LCL" от едната страна и "NVR" от другата.

Votubia 5 mg таблетки

Бяла до бледожълта, продълговата таблетка с дължина приблизително 12,1 mm и ширина 4,9 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи "5" от едната страна и "NVR" от другата.

Votubia 10 mg таблетки

Бяла до бледожълта, продълговата таблетка с дължина приблизително 15,1 mm и ширина 6,0 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи "UNE" от едната страна и "NVR" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с комплекса туберозна склероза (КТС)

Votubia е показана за лечение на възрастни пациенти с бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС, при които съществува риск от усложнения (въз основа на определени показатели, като големина на тумора или наличие на аневризма, или наличие на множествени или билатерални тумори), но не се налага незабавно хирургично лечение.

Данните се основават на анализ на промяната в цялостния обем на ангиомиолипома.

Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА), асоциирани с КТС

Votubia е показана за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС, които налагат терапевтична интервенция, но не са подходящи за оперативно лечение.

Данните се базират на анализ на промяната в обема на СЕГА. По-нататъшни клинични ползи, като подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването, не са демонстрирани.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с *Votubia* трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с КТС и провеждането на терапевтичен лекарствен мониторинг.

Дозировка

Бъбречен ангиомиолипом асоцииран с КТС

Препоръчителната доза е 10 mg еверолимус веднъж дневно. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до настъпване на неприемлива токсичност.

В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме обичайната следваща доза, както е предписано.

СЕГА, асоциирани с КТС

Възможно е да се наложи внимателно титриране на дозата, за да се постигне оптимален терапевтичен ефект. Дозите, които се понасят добре и са ефективни, се различават при отделните пациенти. Съпътстващото антиепилептично лечение може да повлияе метаболизма на еверолимус и да допринесе за това вариране (вж. точка 4.5).

Определянето на дозата е индивидуално, въз основа на телесната повърхност (BSA), като се използва формулата на Дюбоа, в която теглото (W) е в килограми, а височината (H) е в сантиметри:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0,007184$$

Препоръчителната начална доза на *Votubia* за лечение на пациенти със СЕГА е 4,5 mg/m². По-висока начална доза от 7 mg/m² се препоръчва при пациенти на възраст от 1 до 3 години въз основа на фармакокинетични симулации (вж. точка 5.2). Таблетките *Votubia* с различно количество на активното вещество могат да бъдат комбинирани, за да се постигне желаната доза.

Нивата на еверолимус в цяла кръв трябва да се определят поне една 1 седмица след започване на лечението. Дозата трябва да се титрира, за да се постигнат най-ниски нива от 5 до 15 ng/ml. Дозата може да се повиши, за да се постигнат по-високи стойности на най-ниските плазмени концентрации в рамките на прицелния интервал с оглед постигането на оптимална ефикасност, имайки предвид индивидуалната поносимост.

Индивидуалната доза трябва да се титрира на стъпки, чрез повишаване на дозата с 2,5 mg, за да се постигне съответната прицелна минимална плазмена концентрация с оптимален терапевтичен ефект. Ефикасността, безопасността, съпътстващото лечение и настоящата минимална плазмена концентрация трябва да се имат предвид при планиране на титрирането на дозата. Индивидуалното титриране на дозата може да се базира на съотношението:

$$\text{Нова доза на еверолимус} = \text{настояща доза} \times (\text{прицелна концентрация} / \text{настояща концентрация})$$

Например, настоящата доза на пациента въз основа на BSA е 2,5 mg с концентрация в стационарно състояние 4 ng/ml. За да се постигне прицелна концентрация над долната граница C_{\min} от 5 ng/ml, напр. 8 ng/ml, новата доза на еверолимус трябва да бъде 5 mg (повишаване с 2,5 mg на настоящата дневна доза). В случаите, в които актуализираната доза не се дели на 2,5 mg, тя трябва да се закръгли до следващата налична таблетка с по-голямо количество на активното вещество.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти със СЕГА съответстват на тези при възрастната популация със СЕГА, с изключение на тези при пациенти на възраст от 1 до под 3 години и тези при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2).

Оценка на обема на СЕГА трябва да се направи приблизително 3 месеца след започване на лечението с Votubia, с последващо коригиране на дозата с оглед повлияване на обема на СЕГА в зависимост от плазмените нива и поносимостта.

След като веднъж се постигне стабилна доза, най-ниските концентрации трябва да се проследяват в хода на лечението на всеки 3 до 6 месеца при пациентите с променяща BSA или на всеки 6 до 12 месеца при пациентите с постоянна BSA.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до настъпване на неприемлива токсичност.

В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме обичайната следваща доза, както е предписано.

Коригиране на дозата, поради нежелани реакции

Овладеяването на тежките нежелани реакции или реакциите на непоносимост, за които се подозира, че са свързани с приема на лекарствения продукт, може да наложи намаляване на дозата и/или временно прекъсване на лечението с Votubia. При нежелана реакция Степен 1 не е необходимо коригиране на дозата. Ако е необходимо намаляване на дозата, препоръчителната доза е с приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. При намаляване на дозата под тази на наличната с най-малко количество на активното вещество таблетка, може да се обмисли приложение през ден.

Таблица 1 обобщава препоръките за намаляване на дозата при определени нежелани реакции (вж. също точка 4.4)

Таблица 1 Препоръки за намаляване на дозата Votubia

| Нежелана реакция | Тежест¹ | Коригиране на дозата Votubia |
|--|---------------------------|---|
| Неинфекциозен пневмонит | Степен 2 | Да се обмисли прекъсване на лечението до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. Спиране на лечението при липса на възстановяване в рамките на 4 седмици. |
| | Степен 3 | Прекъсване на Votubia до подобрение на симптомите до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. При възникване на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| Стоматит | Степен 2 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| Друга нехематологична токсичност (без метаболитни нарушения) | Степен 2 | Ако токсичността се понася, не е необходимо коригиране на дозата. Ако токсичността е непоносима, лечението временно се прекъсва до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на лечението с Votubia до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. При повторна поява на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| Метаболитни нарушения (напр. хипергликемия, дислипидемия) | Степен 2 | Не е необходимо коригиране на дозата. |
| | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението. Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |

| | | |
|---|--|--|
| Тромбоцитопения | Степен 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. |
| | Степен 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза |
| Неутропения | Степен 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) | Не е необходимо коригиране на дозата. |
| | Степен 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. |
| | Степен 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| Фебрилна неутропения | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) и липса на фебрилитет. Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| ¹ Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) | | |

Терапевтичен лекарствен мониторинг

При пациентите, лекувани за СЕГА, **се изисква** терапевтичен лекарствен мониторинг на плазмените нива на еверолимус с помощта на валидиран метод за изследване. Оценка на плазмените нива трябва да се направи поне 1 седмица след приема на първоначалната доза, след всяка промяна на дозата или лекарствената форма, след започване, или промяна на едновременното приложение на СУР3А4 инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5) или след промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh) (вж. точка “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2). Оценка на минималните плазмени нива трябва да се направи 2 до 4 седмици след започване, или промяна на едновременното приложение на СУР3А4 индуктори (вж. точки 4.4 и 4.5), тъй като трябва да се вземе под внимание времето за естественото разграждане на индуцираните ензими.

При пациентите, лекувани за бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС, терапевтичният лекарствен мониторинг на плазмените нива на еверолимус, с помощта на валидиран метод за изследване, е **опция**, която трябва да се има предвид (вж. точка 5.1) след започване или промяна в едновременното приложение на СУР3А4 индуктори или инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5), или след промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh) (вж. точка “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2).

Когато е възможно, оценката и лабораторните изследвания за терапевтичен лекарствен мониторинг трябва да се провеждат в хода на цялото лечение.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Votubia се предлага в две лекарствени форми: таблетки и диспергиращи се таблетки. Таблетките *Votubia* и диспергиращите се таблетки *Votubia* **не са** взаимнозаменяеми. Двете лекарствени форми не трябва да се комбинират, за да се постигне желаната доза. През цялото време трябва да се използва една и съща лекарствена форма, както е подходящо при показанието за лечение.

При преминаване от едната лекарствена форма на другата, дозата трябва да се адаптира към най-близките милиграми количество на активното вещество на новата лекарствена форма, а най-ниската концентрация на еверолимус трябва да се оцени поне 1 седмица по-късно (вж. “Терапевтичен лекарствен мониторинг” по-горе).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Пациенти с бъбречен ангиомиолипом асоцииран с КТС:

- лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh): препоръчителната доза е 7,5 mg дневно.
- умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh): препоръчителната доза е 5 mg дневно.
- тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh): употребата на *Votubia* се препоръчва, само ако очакваните ползи превъзхождат риска. В такъв случай, дозата от 2,5 mg дневно не трябва да се превишава (вж. точки 4.4 и 5.2).

Необходимо е коригиране на дозата, ако чернодробният статус на пациента (Child-Pugh) се промени по време на лечението.

Пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС:

Пациенти на възраст <18 години:

Votubia не се препоръчва при пациенти на възраст <18 години със СЕГА и чернодробно увреждане.

Пациенти на възраст ≥ 18 години:

- лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh): 75% от препоръчителната начална доза, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглена до най-близката по количество на активното вещество таблетка)
- умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh): 50% от препоръчителната начална доза, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглена до най-близката по количество на активното вещество таблетка)
- тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh): *Votubia* се препоръчва само ако очакваната полза превишава риска. В този случай не трябва да се надвишава 25% от дозата, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглено към най-близката по количество на активното вещество таблетка).

Най-ниската концентрация на еверолимус в цяла кръв трябва да се изследва поне 1 седмица след започване на лечението или при промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Votubia при деца на възраст от 0 до 18 години с ангиомиолипом на бъбрека, асоцииран с КТС, при липса на СЕГА, не са установени. Липсват данни.

Безопасността, ефикасността и фармакокинетичният профил на Votubia при деца на възраст под 1 година с КТС, които имат СЕГА, не са установени. Липсват данни (вж. точки 5.1 и 5.2).

Резултатите от клиничните проучвания не показват влияние на Votubia върху растежа и пубертетното развитие.

Начин на приложение

Votubia трябва да се приема перорално, веднъж дневно, по едно и също време, със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките Votubia трябва да се поглъщат цели с чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят. При пациенти с КТС и СЕГА, които не могат да поглъщат таблетки, таблетката(ите) Votubia може да се разтвори(ят) напълно в чаша, съдържаща приблизително 30 ml вода, чрез внимателно разбъркване, докато таблетката(ите) се разпадне(ат) изцяло (приблизително 7 минути), непосредствено преди да бъдат изпити. След поглъщане на разтвора, ако има останали неразтворени части, те трябва да се разтворят наново със същото количество вода и да се изпият (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други рапамицинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неинфекциозен пневмонит

Неинфекциозният пневмонит е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) се описва много често при пациенти, приемащи еверолимус за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином (БКК) (вж. точка 4.8). Някои от случаите са били тежки, а в редки случаи е бил наблюдаван и летален изход. Диагнозата неинфекциозен пневмонит трябва да се има предвид при пациенти с неспецифични признаци и симптоми от страна на дихателната система, като хипоксия, плеврален излив, кашлица или диспнея, при които посредством подходящи изследвания, са били изключени други инфекциозни, неопластични или немедицински причини. При диференциалната диагноза на неинфекциозен пневмонит трябва да бъдат изключени някои опортюнистични инфекции, като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) (вж. точка “Инфекции” по-долу). Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на нови симптоми или влошаване на симптомите от страна на дихателната система.

Пациентите, които развият рентгенологични промени, предполагащи наличие на неинфекциозен пневмонит, и които имат малко или никакви симптоми, могат да продължат лечението с Votubia без коригиране на дозата. Ако симптомите са умерено изразени, е необходимо да се обмисли прекъсване на лечението, до повлияване на симптомите. Възможно е да е показана употребата на кортикостероиди. Лечението с Votubia може да се възобнови при дневна доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това доза.

В случаите, в които симптомите на неинфекциозен пневмонит са тежки, лечението с Votubia трябва да се преустанови и ако се налага да бъдат прилагани кортикостероиди до отзвучаване на клиничните симптоми. Лечението с Votubia може да се възобнови при дневна доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това доза в зависимост от индивидуалните клинични условия.

При пациентите, при които е необходима употребата на кортикостероиди за лечение на неинфекциозен пневмонит, може да се обмисли провеждането на профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP).

Инфекции

Еверолимус притежава имunosупресивни свойства и може да предразположи пациентите към развитие на бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, включително инфекции с опортюнистични патогени (вж. точка 4.8). Има описани случаи на локализирани и системни инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза, кандидоза или пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) и вирусни инфекции, включително реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, при пациенти, приемащи еверолимус. Някои от инфекциите при възрастни и педиатрични пациенти са били тежки (напр. водещи до сепсис [включително септичен шок], дихателна или чернодробна недостатъчност), а понякога летални (вж. точка 4.8).

Лекарите и пациентите трябва да бъдат запознати с повишения риск от развитие на инфекции при лечение с Votubia. Предшестващите инфекции трябва да бъдат лекувани по подходящ начин и напълно ликвидирани преди започване на лечение с Votubia. По време на приема на Votubia е необходима бдителност за появата на симптоми и признаци на инфекция, а ако се диагностицира такава, бързо да се назначи подходящо лечение и да се обмисли необходимостта от прекъсване или спиране на лечението с Votubia.

Ако се диагностицира инвазивна системна гъбична инфекция, лечението с Votubia трябва да се спре незабавно и окончателно, а пациентът да се лекува с подходящо противогъбично лечение.

Има съобщения за случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), някои от които с летален изход, при пациенти, приемащи еверолимус. PJP/PCP може да бъде свързана със съпътстваща употреба на кортикостероиди или други имunosупресивни средства. Трябва да се обмисли провеждането на профилактика на PJP/PCP, когато е необходимо едновременно прилагане на кортикостероиди или други имunosупресивни средства.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, проявяващи се със симптоми на анафилаксия, диспнея, зачервяване, болки в гърдите или ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика със или без дихателни нарушения), и не само, са били наблюдавани при лечение с еверолимус (вж. точка 4.3).

Едновременно приложение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE)

Пациентите, които по същото време приемат ACE инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателни нарушения) (вж. точка 4.5).

Стоматит

Стоматитът, включващ разязвявания в устата и орален мукозит, е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти на лечение с Votubia (вж. точка 4.8). Стоматитът възниква най-често в рамките на първите 8 седмици от лечението. Проучване с едно рамо при постменопаузални пациенти с рак на гърдата, лекувани с Afinitor (еверолимус) плюс екземестан показва, че кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста през първите 8 седмици от лечението, може да намали честотата и тежестта на стоматита (вж. точка 5.1). Следователно, лечението на стоматита може да включва профилактично (при възрастни) и/или терапевтично приложение на локално лечение, като кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста. Продукти, съдържащи алкохол, водороден пероксид, йодни производни или мащерка, трябва да се избягват, тъй като могат да доведат до влошаване на състоянието. Препоръчва се проследяване за възникване на гъбични инфекции и лечението им, особено при пациенти, лекувани със стероидни лекарствени продукти. Не трябва да се прилагат противогъбични средства, ако не е диагностицирана гъбична инфекция (вж. точка 4.5).

Хеморагия

Съобщават се сериозни случаи на хеморагия, някои от които с летален изход, при пациенти, лекувани с еверолимус в хода на онкологично заболяване. Не се съобщава за сериозни случаи на бъбречни хеморагии в хода на лечението на КТС.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, приемащи Votubia, особено при съпътстваща употреба с активни вещества, за които се знае, че оказват влияние върху функцията на тромбоцитите или могат да повишат риска от поява на кръвоизливи, както и при пациентите с анамнеза за кървене. Медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на кървене в хода на лечението, особено при съчетаване на рискови фактори за възникване на кръвоизлив.

Бъбречна недостатъчност

Наблюдавани са случаи на бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност), някои от които с летален изход, при пациенти на лечение с Votubia (вж. точка 4.8). Бъбречната функция на пациентите трябва да бъде проследявана, особено когато пациентите имат допълнителни рискови фактори, които могат допълнително да увредят бъбречната функция.

Лабораторни изследвания и мониторинг

Бъбречна функция

Съобщава се за повишаване на серумния креатинин, обикновено слабо и протеинурия при пациенти, лекувани с Votubia (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, включително измерване на нивата на кръвна урея (BUN), наличието на белтък в урината или серумен креатинин, преди започване на лечение с Votubia и периодично в хода на лечението.

Кръвна захар

Съобщава се за случаи на хипергликемия при пациенти, лекувани с Votubia (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар на гладно преди започване на лечение с Votubia и периодично в хода на лечението. По-често проследяване се препоръчва, когато Votubia се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипергликемия. По възможност трябва да се постигне оптимален гликемичен контрол при пациентите преди започване на лечение с Votubia.

Липиди в кръвта

Съобщава се за случаи на дислипидемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия) при пациенти, приемащи Votubia. Препоръчва се също така проследяване на нивото на холестерола и триглицеридите преди започване на лечението с Votubia и периодично след това, като освен това е препоръчително и подходящо медикаментозно лечение.

Хематологични показатели

Понижаване на хемоглобина, лимфоцитите, неутрофилите и тромбоцитите се съобщава при пациенти, лекувани с Votubia (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на кръвните показатели при започване на лечение с Votubia и периодично в хода на лечението.

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства Р-гликопротеин (Pgp). Ако едновременното прилагане с **умерени** CYP3A4 и/или Pgp инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Може да се наложи проследяване на най-ниските концентрации на еверолимус и може да е необходимо коригиране на дозата на Votubia (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със **силни** CYP3A4/Pgp инхибитори води до драматично повишаване на плазмените концентрации на еверолимус (вж. точка 4.5). Понастоящем няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозиране в тази ситуация. Следователно, съпътстващо лечение с Votubia и **силни** инхибитори не се препоръчва.

Необходимо е повишено внимание в случаите, когато Votubia се приема в комбинация с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално, поради възможността за лекарствени взаимодействия. Ако Votubia се приема с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, производни на ерго алкалоиди или карбамазепин), пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани реакции, описани в продуктовата информация на прилагания перорално CYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Votubia не се препоръчва за приложение при пациенти:

- **на възраст ≥ 18 години** и съпътстваща тежка степен на чернодробно увреждане, освен ако потенциалната полза не превъзхожда риска (клас С по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 5.2).
- **на възраст < 18 години със СЕГА** и съпътстващо чернодробно увреждане (клас А, В или С по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ваксинации

Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечението с Votubia (вж. точка 4.5). При педиатрични пациенти със СЕГА, при които не е необходимо веднага да се започне лечение, се препоръчва да се приключат ваксинациите с всички препоръчителни за детската възраст живи противовирусни ваксини, преди започване на лечението, съгласно местните ръководства за лечение.

Усложнения при зарастване на рани

Нарушеното зарастване на рани е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително Votubia. Необходимо е повишено внимание при употребата на Votubia в периперативния период.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозогалактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Усложнения от лъчелечение

Съобщава се за сериозни и тежки радиационни реакции (като радиационен езофагит, радиационен пневмонит и радиационно увреждане на кожата), включително и летални случаи, когато еверолимус е приеман по време на или скоро след лъчелечение. Следователно, трябва да се внимава за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус в тясна времева връзка с лъчелечение.

В допълнение се съобщава за синдром на радиационна памет (radiation recall syndrome, RRS) при пациенти, приемащи еверолимус, които са били подложени на лъчелечение в миналото. В случай на RRS трябва да се обмисли прекъсване или спиране на лечението с еверолимус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еверолимус е субстрат на CYP3A4, а също така е субстрат и умерен инхибитор на Pgp. Поради тази причина абсорбцията и последващото елиминиране на еверолимус могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които повлияват CYP3A4 и/или Pgp. *In vitro* еверолимус е конкуритивен инхибитор на CYP3A4 и смесен инхибитор на CYP2D6.

Известни и теоретични взаимодействия с избрани инхибитори и индуктори на CYP3A4 и Pgp са изброени в Таблица 2 по-долу.

Инхибиторите на CYP3A4 и Pgp повишават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са инхибитори на CYP3A4 или Pgp, могат да повишат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез понижаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Индукторите на CYP3A4 и Pgp понижават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са индуктори на CYP3A4 или Pgp, могат да понижат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез повишаване на метаболизма, или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Таблица 2 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

| Активно вещество, с което взаимодейства | Взаимодействие – Промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон) | Препоръки, свързани с едновременното прилагане |
|---|---|--|
| Мощни инхибитори на CYP3A4/PgP | | |
| Кетоконазол | AUC ↑15,3 пъти (диапазон 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 пъти (диапазон 2,6-7,0) | Не се препоръчва съпътстващо лечение с Votubia и мощни инхибитори на PgP. |
| Итраконазол, позаконазол, вориконазол | Не е проучвано. Очаква се силно повишаване на концентрацията на еверолимус. | |
| Телитромицин, кларитромицин | | |
| Нефазодон | | |
| Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир | | |
| | | |
| Умерени инхибитори на CYP3A4/PgP | | |
| Еритромицин | AUC ↑4,4 пъти (диапазон 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 пъти (диапазон 0,9-3,5) | Необходимо е повишено внимание, ако прилагането в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 или PgP не може да се избегне. |
| Иматиниб | AUC ↑ 3,7 пъти C _{max} ↑ 2,2 пъти | |
| Верапамил | AUC ↑3,5 пъти (диапазон 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 пъти (диапазон 1,3-3,8) | <i>При пациенти с бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС:</i> Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на CYP3A4 или PgP, може да се обмисли намаляване на дозата до 5 mg или 2,5 mg на ден. Няма обаче клинични данни с такова коригиране на дозата. Поради интериндивидуална вариабилност препоръчаната корекция на дозата може да не бъде оптимална за всички, затова |
| Перорален циклоспорин | AUC ↑2,7 пъти (диапазон 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 пъти (диапазон 1,3-2,6) | |
| Канабидиол (инхибитор на PgP) | AUC ↑2,5 пъти C _{max} ↑2,5 пъти | |
| Флуконазол | Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция. | |
| Дилтиазем | | |
| Дронедарон | Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция. | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Ампренавир, фосампренавир</p> | <p>Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.</p> | <p>се препоръчва внимателно проследяване за поява на нежелани реакции. При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на очистиране от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на Votubia да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане (вж. също “Терапевтичен лекарствен мониторинг” в точка 4.2).</p> <p><i>При пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС:</i> Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на СУРЗА4 или РgР, дневната доза трябва да се намали приблизително с 50%. Може да се наложи и по-нататъшно намаляване на дозата, за овладяване на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). Поне 1 седмица след добавянето на умерен СУРЗА4 или РgР инхибитор трябва да се направи оценка на най-ниските плазмени нива на еверолимус. При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на очистиране от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на Votubia да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. Поне 1 седмица по-късно трябва отново да се направи оценка на най-ниските плазмени нива (вж. точки 4.2 и 4.4).</p> |
| <p>Сок от грейпфрут или други храни, повлияващи СУРЗА4/РgР</p> | <p>Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция (ефектът варира значително).</p> | <p>Комбинацията трябва да се избягва.</p> |

| Мощни и умерени индуктори на СУРЗА4 | | |
|--|--|---|
| Рифампицин | AUC ↓63% (диапазон 0-80%) C _{max} ↓58% (диапазон 10-70%) | Едновременната употреба с мощни индуктори на СУРЗА4 трябва да се избягва. |
| Дексаметазон | Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията. | <p><i>При пациенти с бъбречен ангиомиолипом, асоцииран с КТС:</i> Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с мощен на СУРЗА4 индуктор, трябва да се обмисли повишаване на дозата Votubia от 10 mg/ден на 20 mg/ден, като се увеличава с по 5 mg или по-малко, приложени на ден 4 и 8 от началното прилагане на индуктора. Смята се, че тази доза Votubia коригира AUC в диапазона, наблюдаван без прилагането на индуктор. Няма, обаче, клинични данни за прилагането на тази коригирана доза. Ако лечението с индуктора се прекъсне, трябва да се предвиди период на очистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на Votubia да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане (вж. също “Терапевтичен лекарствен мониторинг” в точка 4.2).</p> <p><i>При пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС:</i> При пациенти, които приемат по същото време мощни индуктори на СУРЗА4 е възможно да се наложи повишаване на дозата на Votubia, за да се постигне същата експозиция, както при пациентите, които не приемат мощни индуктори. Дозата трябва да се титрира до постигане на най-ниски плазмени нива от 5 до 15 ng/ml. Ако нивата са под 5 ng/ml дневната доза може да се повишава с 2,5 mg на всеки 2 седмици, като се проверява най-ниското плазмено ниво и се прави оценка на поносимостта преди повишаване на дозата.</p> |
| Антиепилептици (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) | Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията. | |
| Ефавиренц, невирапин | Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията. | |

| | | |
|--|---|--|
| | | <p>Добавянето на друг мощен индуктор на CYP3A4, който да се приема съпътстващо, може да не налага допълнително коригиране на дозата. Необходимо е да се оцени минималната плазмена концентрация на еверолимус 2 седмици след започване на допълнителния индуктор. Дозата се адаптира на стъпки от 2,5 mg, според нуждите, за да се поддържа прицелната плазмена концентрация.</p> <p>Спирането на един от многото мощни индуктори на CYP3A4 може да не налага допълнително коригиране на дозата. Необходимо е да се оцени минималната плазмена концентрация на еверолимус 2 седмици след спирането на единия от множеството мощни индуктори на CYP3A4. При спиране на всички мощни индуктори, трябва да се предвиди период на очистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на Votubia да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. Необходимо е да се направи оценка на минималната плазмена концентрация на еверолимус от 2 до 4 седмици по-късно, тъй като трябва да се вземе под внимание времето за естественото разграждане на индуцираните ензими (вж. Точки 4.2 и 4.4).</p> |
| Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) | Не е проучвано. Очаква се силно понижаване на експозицията. | Препарати, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се използват по време на лечението с еверолимус. |

Лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от еверолимус

Въз основа на получените *in vitro* резултати, системните концентрации, които се получават след перорален прием на дневни дози от 10 mg, правят инхибирането на PgP, CYP3A4 и CYP2D6 малко вероятно. Въпреки това, инхибиране на CYP3A4 и PgP не може да се изключи. Проучване за взаимодействия при здрави доброволци показва, че едновременното прилагане на перорална доза мидазолам (чувствителен на CYP3A субстрат) с еверолимус, води до 25% повишение на C_{max} на мидазолам и 30% повишение на $AUC_{(0-inf)}$ на мидазолам. Ефектът се дължи вероятно на потискане на чревните CYP3A4 от еверолимус. Следователно, еверолимус може да повлияе бионаличността на едновременно приложените перорално субстрати на CYP3A4. Въпреки това, не се очаква клинично значим ефект върху експозицията на прилаганите CYP3A4 субстрати със системно действие (вж. точка 4.4).

В EXIST-3 (проучване CRAD001M2304) еверолимус повишава минималните плазмени концентрации на антиепилептиците карбамазепин, клобазам и метаболитът на клобазам N-дезметилклобазам с около 10%. Повишаването на минималните плазмени концентрации на тези антиепилептици може да не е клинично значимо, но при антиепилептиците с тесен терапевтичен индекс, напр. карбамазепин, може да се има предвид коригиране на дозата. Еверолимус не повлиява минималните плазмени концентрации на антиепилептиците, които са субстрати на CYP3A4 (клоназепам, диазепам, фелбамат и зонисамид).

Едновременно приложение с АСЕ инхибитори

Пациентите, които по същото време приемат АСЕ инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Имунният отговорът към ваксините може да бъде повлиян и поради тази причина ваксините да бъдат по-малко ефективни по време на лечение с Votubia. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение с Votubia. Примери за живи ваксини са интраназална противогрипна ваксина, ваксина против морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin) ваксина, ваксина против жълта треска, варицела и TY21a тифоидна ваксина.

Лъчелечение

Съобщава се за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например, перорална, чрез инжекции или имплантационни несъдържащи естроген хормонални методи на контрацепция, прогестерон-базирана контрацепция, хистеректомия, лигиране на тръбите, пълно въздържание, бариерни методи за контрацепция, вътрематочни устройства (IUD) и/или женска/мъжка стерилизация) по време на лечението с еверолимус и в продължение на 8 седмици след приключване на лечението.

Пациентите от мъжки пол не трябва да бъдат възпирани да имат деца.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на еверолимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриотоксичност и фетотоксичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Еверолимус не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата. При плъхове еверолимус и/или неговите метаболити преминават свободно в млякото (вж. точка 5.3). Поради тази причина жени, които приемат еверолимус, не трябва да кърмят по време на лечението и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Фертилитет

Възможността еверолимус да предизвиква инфертилитет при мъже и при жени не е установена. При жени обаче са наблюдавани случаи на вторична аменорея, свързана с дисбаланс между лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) (вж. също точка 5.3 за предклинични наблюдения по отношение на мъжката и женската репродуктивна система). Въз основа на неклинични данни, мъжкият и женският фертилитет може да бъде компрометиран при лечение с еверолимус (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Votubia повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да внимават, докато шофират или работят с машини, ако почувстват умора по време на лечението с Votubia.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, основни фаза III проучвания, включително двойнослепи и открити периоди на лечение и едно нерандомизирано, открито фаза II проучване с едно рамо допринасят за изграждането на профила на безопасност на Votubia (n=612, включително 409 пациенти на възраст <18 години; медиана на продължителност на експозицията 36,8 месеца [интервал 0,5 до 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III клинично проучване, сравняващо адювантното лечение при ниска и висока експозиция на еверолимус (ниска минимална плазмена концентрация [LT] интервал 3-7 ng/ml [n=117] и висока минимална плазмена концентрация [HT] интервал 9-15 ng/ml [n=130]) спрямо плацебо (n=119), при пациенти с КТС и рефрактерни парциални гърчове, получаващи от 1 до 3 антиепилептика. Медианата на продължителността на двойнозаслепения период е 18 седмици. Кумулативната медиана на продължителността на експозицията на Votubia (361 пациенти, които са взели най-малко една доза еверолимус) е 30,4 месеца (интервал 0,5 до 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III клинично проучване на еверолимус (n=79) спрямо плацебо (n=39) при пациенти с КТС и бъбречен ангиомиолипом (n=113) или спорадична лимфангиолейомиоматоза (ЛЯМ) плюс бъбречен ангиомиолипом (n=5). Медианата на продължителността на заслепената фаза на лечение в проучването е 48,1 седмици (интервал 2 до 115) при пациентите, приемащи Votubia и 45,0 седмици (интервал 9 до 115) при приемащите плацебо. Кумулативната медиана на продължителността на експозиция на Votubia (112 пациенти, които са приели поне една доза еверолимус) е 46,9 месеца (интервал 0,5 до 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III клинично проучване на еверолимус (n=78) спрямо плацебо (n=39) при пациенти с КТС, които имат СЕГА, независимо от възрастта. Медианата на продължителността на заслепената фаза на лечение е 52,2 седмици (интервал 24 до 89) при пациентите, приемащи Votubia и 46,6 седмици (интервал 14 до 88) при тези на лечение с плацебо. Кумулативната медиана на продължителността на експозиция на Votubia (111 пациенти, които са приели поне една доза еверолимус) е 47,1 месеца (интервал от 1,9 до 58,3).
- **CRAD001C2485:** проспективно, отворено фаза II проучване с едно рамо на еверолимус при пациенти със СЕГА (n=28). Медианата на продължителността на експозицията е 67,8 месеца (интервал 4,7 до 83,2).

Нежеланите събития, за които се счита, че са свързани с прием на Votubia (нежелани реакции), базирани на преглед и медицинска оценка на всички съобщени нежелани събития от горепосочените проучвания, са описани по-долу.

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 1/10$) от сборния анализ на данните за безопасност са (в низходящ ред): стоматит, пирексия, назофарингит, диария, инфекция на горните дихателни пътища, повръщане, кашлица, обрив, главоболие, аменорея, акне, пневмония, инфекция на пикочните пътища, синусит, нередовен менструален цикъл, фарингит, понижен апетит, умора, хиперхолестеролемия и хипертония.

Най-честите нежелани реакции степен 3-4 (с честота $\geq 1\%$) са пневмония, стоматит, аменорея, неутропения, пирексия, нередовен менструален цикъл, хипофосфатемия, диария и целулит. Степенуването е съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) версия 3.0 и 4.03.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва честотата на нежеланите реакции въз основа на сборните данни за пациентите, приемащи еверолимус в хода на трите проучвания при КТС (включително двете двойно-слепи и отвореното продължение). Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органи класове. Категориите честоти са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Нежелани реакции, докладвани по време на проучвания при КТС

| | |
|---|--|
| Инфекции и инфестации | |
| Много чести | Назофарингит, инфекция на горни дихателни пътища, пневмония ^a , инфекция на пикочните пътища, синусит, фарингит |
| Чести | Отитис медиа, целулит, стрептококов фарингит, вирусен гастроентерит, гингивит |
| Нечести | Херпес зостер, сепсис, вирусен бронхит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| Чести | Анемия, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, лимфопения |
| Нарушения на имунната система | |
| Чести | Свръхчувствителност |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| Много чести | Понижен апетит, хиперхолестеролемия |
| Чести | Хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия, хипергликемия |
| Психични нарушения | |
| Чести | Безсъние, агресия, раздразнителност |
| Нарушения на нервната система | |
| Много чести | Главоболие |
| Нечести | Дисгеузия |
| Съдови нарушения | |
| Много чести | Хипертония |
| Чести | Лимфедем |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Много чести | Кашлица |
| Чести | Епистаксис, пневмонит |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Много чести | Стоматит ^b , диария, повръщане |
| Чести | Запек, гадене, коремна болка, флатуленция, болка в устата, гастри |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Много чести | Обрив ^b , акне |
| Чести | Суха кожа, акнеиформен дерматит, пруритус, алопеция |
| Нечести | Ангиоедем |

| | |
|--|--|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | |
| Нечести | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | |
| Чести | Протеинурия |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | |
| Много чести | Аменорея ^г , нередовен менструален цикъл ^г |
| Чести | Менорагия, киста на яйчника, вагинална хеморагия |
| Нечести | Забавяне на менструалния цикъл ^г |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | |
| Много чести | Пирексия, умора |
| Изследвания | |
| Чести | Повишаване на лактатдеhidrogenазата в кръвта, повишаване на лутеинизиращия хормон в кръвта, намаляване на теглото |
| Нечести | Повишаване на фоликулостимулиращия хормон в кръвта |
| Травма, отравяне и процедурни усложнения | |
| С неизвестна честота ^д | Синдром на радиационна памет, потенциране на радиационна реакция |
| ^а | Включва пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP). |
| ^б | Включва (много чести) stomатит, улцерации в устата, афтозни улцерации (чести), улцерации по езика, улцерации по устните и (нечести) болка във венците, глосит. |
| ^в | Включва (много чести) обрив; (чести) еритематозен обрив, еритем и (нечести) генерализиран обрив, макулопапулозен обрив, макулозен обрив. |
| ^г | Честотата е определена въз основа на броя на жените на възраст от 10 до 55 години по време на лечението в сборните данни. |
| ^д | Нежелани реакции, установени в постмаркетинговите условия. |

Описание на избрани нежелани реакции

В хода на клиничните проучвания еверолимус е свързан със сериозни случаи на реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, включително с летален изход. Реактивирането на инфекции е очаквана реакция по време на имunosуpresия.

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е бил свързан със случаи на бъбречна недостатъчност (включително с летален изход), протеинурия и повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

В хода на клиничните проучвания еверолимус е бил свързан със случаи на хеморагия. В редки случаи е наблюдаван летален изход, при лечение на онкологични заболявания (вж. точка 4.4). Не се съобщава за сериозни случаи на бъбречни хеморагии в хода на лечението на КТС.

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Други значими нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания при онкологични пациенти и постмаркетинговите спонтанни съобщения са сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза, нарушено заздравяване на раните и хипергликемия.

В клиничните проучвания и в постмаркетинговите спонтанни съобщения ангиоедем се съобщава със и без едновременно приложение на ACE инхибитори (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

В основното фаза II проучване 22 от 28-те пациенти със СЕГА са били на възраст под 18 години, а в основното фаза III проучване, 101 от 117-те пациенти със СЕГА, взели участие в проучването, са били на възраст под 18 години. В основното фаза III проучване при пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, 299 от 366-те пациенти, взели участие в проучването са били на възраст под 18 години. Профилът, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са съответствали като цяло на тези, наблюдавани при възрастни, с изключение на инфекциите, които са били съобщавани с по-висока честота и тежест при децата на възраст под 6 години. Общо 49 от 137-те пациенти (36%) на възраст <6 години са имали инфекции степен 3/4 спрямо 53 от 272-те пациенти (19%) на възраст от 6 до <18 години и 27 от 203-та пациенти (13%) на възраст ≥18 години. Съобщават се два случая с летален изход поради инфекция при 409 пациенти на възраст <18 години, приемащи еверолимус.

Старческа възраст

В сборни данни за безопасност при възрастни с онкологични заболявания, 37% от пациентите, лекувани с еверолимус са били на възраст ≥65 години. Броят на онкологичните пациенти, получили нежелана реакция, която е довела до спирането на еверолимус е бил по-висок при пациентите на възраст ≥65 години (20% спрямо 13%). Най-честите нежелани реакции, водещи до спиране на лечението са били пневмонит (включително интерстициална белодробна болест), умора, диспнея и стоматит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Докладваният опит с предозиране при хора е силно ограничен. Единични дози до 70 mg са били прилагани с приемлива поносимост при проучвания за остра токсичност.

Най-важното е да се определят нивата на еверолимус в кръвта в случай на подозирано предозиране. При всички случаи на предозиране е необходимо да се предприемат общи поддържащи мерки. Еверолимус не се счита за диализируем в някаква клинично значима степен (по-малко от 10% се отстраняват в рамките на 6 часа при хемодиализа).

Педиатрична популация

Ограничен брой педиатрични пациенти са били изложени на дози по-високи от 10 mg/m²/дневно. При въпросните случаи няма съобщения за прояви на обща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EG02

Механизъм на действие

Еверолимус е селективен mTOR (ензим, таргетен за рапамицин при бозайници) инхибитор. mTOR е ключова серин-треонин киназа, чиято активност е повишена при голям брой от човешките неоплазми. Еверолимус се свързва с интрацелуларния протеин FKBP-12, формирайки комплекс, който инхибира активността на mTOR комплекс-1 (mTORC1). Инхибирането на mTORC1 сигналния път интерферира с трансляцията и синтеза на протеини, чрез понижаване на активността на S6 рибозомната протеин киназа (S6K1) и еукариотния елонгиращ фактор 4E-свързващ протеин (4EVP-1), които регулират протеините, участващи в клетъчния цикъл, ангиогенезата и гликолизата. Еверолимус може да понижи нивата на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF). При пациентите с КТС, лечението с еверолимус повишава нивата на VEGF-A и понижава тези на VEGF-D. Еверолимус е мощен инхибитор на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намалява гликолизата при солидни тумори *in vitro* и *in vivo*.

Двата първични регулатора на mTORC1 сигналния път са онкогенните супресори комплекс туберозна склероза 1 и 2 (KTC1, KTC2). Загубата на KTC1 или на KTC2 води до повишаване на нивата на Rheb-GTP, GTP-аза, принадлежаща към RAS фамилията, която взаимодейства с mTORC1 и води до неговото активиране. Активирането на mTORC1 води до по-нататъшното активиране на киназна сигнална каскада, включително активиране на S6 киназата. При синдромния КТС в резултата на мутация се инактивира KTC1 или KTC2 гена, което води до образуване на хамартоми по цялото тяло.

Клинична ефикасност и безопасност

Бъбречен ангиомиолипом асоцииран с КТС

EXIST-2 (проучване CRAD001M2302), рандомизирано, контролирано фаза III проучване е проведено да оцени ефикасността и безопасността на Votubia при пациенти с КТС и бъбречен ангиомиолипом. Необходимо за включване в проучването е било наличието на поне един ангиомиолипом с диаметър ≥ 3 cm в най-дългата си част съгласно КТ/ЯМР (въз основа на локалния радиологичен статус).

Първична крайна точка за ефикасност е степента на повлияване на ангиомиолипома въз основа на централен, независим радиологичен преглед. Анализът е стратифициран въз основа на използваните ензим-индуциращи антиепилептици при рандомизацията (да/не).

Ключови вторични крайни точки са време до прогресия на ангиомиолипома и степен на повлияване на кожните лезии.

Общо 118 пациенти са рандомизирани, 79 на Votubia 10 mg дневно и 39 на плацебо. Медианата на възрастта е 31 години (интервал: 18 до 61 години; 46,6% са <30 години при включване в проучването), 33,9% са мъже и 89,0% са бели. От включените в проучването пациенти 83,1% имат ангиомиолиполими ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78,0% имат билатерални ангиомиолиполими и 39,0% имат претърпели предходна бъбречна емболизация/нефректомия; 96,6% имат кожни лезии на изходно ниво и 44,1% имат SEGА (поне един SEGА ≥ 1 cm в най-дългия си диаметър).

Резултатите показват, че първичната цел по отношение на най-добро повлияване на ангиомиолипома е постигната, като процентът на най-добро повлияване е 41,8% (95% CI: 30,8, 53,4) в терапевтичното рамо на Votubia спрямо 0% (95% CI: 0,0, 9,0) в плацебо рамото ($p < 0,0001$) (Таблица 4).

На пациентите, лекувани първоначално с плацебо е било позволено да преминат на еверолимус в момента на прогресия на ангиомиолипома и след като се установява, че лечението с еверолимус превъзхожда лечението с плацебо. По време на крайния анализ (4 години след рандомизацията на последния пациент), медианата на продължителността на експозицията на еверолимус е била 204,1 седмици (интервал 2 до 278). Процентът на най-добро повлияване се повишава на 58,0% (95% CI: 48,3, 67,3), при стабилно заболяване 30,4% (Таблица 4).

Сред пациентите, лекувани с еверолимус по време на проучването, не се съобщава за случаи на нефректомия, свързана с ангиомиолипома и се съобщава само за един случай на бъбречна емболизация.

Таблица 4 EXIST-2 - Повлияване на ангиомиолипома

| | Първоначален анализ ³ | | | Краен анализ ⁴ |
|---|--|-----------------|------------|---------------------------|
| | Votubia n=79 | Плацебо n=39 | p-стойност | Votubia n=112 |
| Първичен анализ | | | | |
| Степен на повлияване на ангиомиолипома^{1,2} – % | 41,8 | 0 | <0,0001 | 58,0 |
| 95% CI | 30,8, 53,4 | 0,0, 9,0 | | 48,3, 67,3 |
| Най-добро цялостно повлияване на ангиомиолипома – % | | | | |
| Повлияване | 41,8 | 0 | | 58,0 |
| Стабилно заболяване | 40,5 | 79,5 | | 30,4 |
| Прогресия | 1,3 | 5,1 | | 0,9 |
| Не може да бъде направена оценка | 16,5 | 15,4 | | 10,7 |
| <hr/> | | | | |
| ¹ | Съгласно независим, централен радиологичен преглед | | | |
| ² | Повлияването на ангиомиолипома е потвърдено при повторен скенер. Наличието на повлияване се дефинира като: $\geq 50\%$ намаляване на общия обем на ангиомиолипома спрямо изходния плюс липса на нов ангиомиолипос с дължина $\geq 1,0$ cm в най-дългия диаметър, плюс липса на увеличение на бъбречния обем $>20\%$ от надир, плюс липса на свързано с ангиомиолипома кървене от степен ≥ 2 . | | | |
| ³ | Първоначален анализ на двойнослепия период | | | |
| ⁴ | Краен анализ, включващ пациентите, преминали от групата на плацебо; средна продължителност на експозицията на еверолимус 204,1 седмици | | | |

Последователни ефекти от лечението по отношение на степента на повлияване на ангиомиолипома е наблюдавана при всички терапевтични групи (напр. употреба на ензим-индуциращи антиепилептици и без употреба на ензим-индуциращи антиепилептици, пол, възраст и раса) при първоначалния анализ на ефикасността.

В крайния анализ, намаляването на обема на ангиомиолипома е по-изразено при по-продължително лечение с Votubia. На седмици 12, 96 и 192, $\geq 30\%$ намаляване на обема се наблюдава съответно при 75,0%, 80,6%, и 85,2% от лекуваните пациенти. Подобно, в същите времеви точки, $\geq 50\%$ намаляване на обема се наблюдава съответно при 44,2%, 63,3%, и 68,9% от лекуваните пациенти.

Медианата на времето до прогресия на ангиомиолипома е 11,4 месеца в плацебо рамото и не е достигната в рамото на еверолимус (HR 0,08; 95% CI: 0,02, 0,37; p<0,0001). Прогресия е наблюдавана при 3,8% от пациентите в рамото на еверолимус спрямо 20,5% от пациентите в рамото на плацебо. Изчислената преживяемост без прогресия на 6-ия месец е 98,4% в рамото на еверолимус и 83,4% в рамото на плацебо. В крайния анализ медианата на времето до прогресия на ангиомиолипома не е достигната. Прогресия на ангиомиолипома се наблюдава при 14,3% от пациентите. Изчислената преживяемост без прогресия на 24-ия и 48-ия месец е съответно 91,6% и 83,1%.

В първоначалния анализ наблюдаваната степен на повлияване на кожните лезии е 26,0% (95% CI: 16,6, 37,2) в рамото на Votubia и 0% (95% CI: 0,0, 9,5) в плацебо рамото (p=0,0002). В крайния анализ наблюдаваната степен на повлияване на кожните лезии се повишава на 68,2% (95% CI: 58,5, 76,9), с един пациент съобщаващ за потвърдено пълно повлияване на кожните лезии и нито един пациент с прогресия на заболяването, като най-добър отговор.

В експлораторен анализ на пациенти с КТС с ангиомиолипома и СЕГА, степента на повлияване на СЕГА (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаляване на обема на прицелните лезии при липса на прогресия) е 10,3% в рамото на еверолимус в първоначалния анализ (спрямо липса на повлияване, съобщена при 13 пациенти, рандомизирани на плацебо със СЕГА лезия на изходно ниво) и се повишава на 48,0% в крайния анализ.

“Post-hoc” субгрупов анализ на EXIST-2 (проучване CRAD001M2302), проведен по времето на първоначалния анализ, демонстрира, че честотата на терапевтично повлияване на ангиомиолипома е по-ниска под прага от 5 ng/ml (Таблица 5).

Таблица 5 EXIST-2 - Честота на повлияване на ангиомиолипома при осреднена по време C_{min} категория, при първоначалния анализ

| Осреднена по време C_{min} категория | Брой пациенти | Степен на повлияване | 95% доверителен интервал |
|--|---------------|----------------------|--------------------------|
| ≤ 5 ng/ml | 20 | 0,300 | 0,099, 0,501 |
| > 5 ng/ml | 42 | 0,524 | 0,373, 0,675 |
| Разлика ¹ | | -0,224 | -0,475, 0,027 |

¹ Разликата е равна на “ ≤ 5 ng/ml” минус “ > 5 ng/ml”

СЕГА, асоциирани с КТС

Фаза III проучване при пациенти със СЕГА

EXIST-1 (Проучване CRAD001M2301) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово фаза III проучване на Votubia спрямо плацебо, проведено при пациенти със СЕГА, независимо от възрастта. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или Votubia, или плацебо. За включване в проучването е било необходимо наличието поне на една лезия на СЕГА с диаметър $\geq 1,0$ cm в най-дългата си част, доказана с помощта на ЯМР (въз основа на местната радиологична оценка). Освен това, за включване в проучването са били необходими радиологични данни за нараснали СЕГА, наличие на нова лезия на СЕГА с диаметър ≥ 1 cm в най-дългата си част, новопоявила се или влошаваща се хидроцефалия.

Първична крайна точка за ефикасност е била степента на повлияване на СЕГА въз основа на независим централен радиологичен преглед. Анализът е стратифициран въз основа на използваните ензим-индуциращи антиепилептици при рандомизацията (да/не).

Ключови вторични крайни точки, степенувани по важност, са били абсолютната промяна в честотата на общия брой на пристъпите, документирани чрез 24-часово ЕЕГ на 24^{-та} седмица спрямо изходната стойност, времето до прогресия на СЕГА и степента на повлияване на кожните лезии.

Общо 117 пациенти са рандомизирани, 78 на Votubia и 39 на плацебо. Двете терапевтични рамена като цяло са добре балансирани по отношение на демографските и изходните характеристики на заболяването, и анамнезата за предшестващи терапии на СЕГА. В общата популация 57,3% от пациентите са били мъже и 93,2% са били от бялата раса. Медианата на възрастта за общата популация е била 9,5 години (възрастов интервал за рамото на Votubia: 1,0 до 23,9; възрастов интервал за плацебо рамото: 0,8 до 26,6), 69,2% от пациентите са били на възраст 3 до <18 години и 17,1% са били на възраст <3 години при включване в проучването.

От включените пациенти 79,5% имат двустранни СЕГА, 42,7% имат ≥ 2 прицелни СЕГА лезии, 25,6% имат по-слаб растеж, при 9,4% има данни за дълбока паренхимна инвазия, 6,8% имат радиологични данни за хидроцефалия, а при 6,8% е проведено предхождащо оперативно лечение на СЕГА. 94,0% имат кожни лезии на изходно ниво и 37,6% имат прицелни бъбречни ангиомиолипوماتозни лезии (поне един ангиомиолипом ≥ 1 cm в най-дългия диаметър).

Средната продължителност на заслепеното проучване е била 9,6 месеца (интервал: 5,5 до 18,1) при пациентите, получаващи Votubia и 8,3 месеца (интервал: 3,2 до 18,3) при тези, получаващи плацебо.

Резултатите показват, че Votubia превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна точка за най-добро цялостно повлияване на СЕГА ($p < 0,0001$). Процентът на повлияване е 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) в рамото на Votubia спрямо 0% (95% CI: 0,0, 9,0) в плацебо рамото (Таблица 6). Освен това всичките 8 пациенти във Votubia рамото, при които е имало радиологични данни за хидроцефалия на изходно ниво, имат намаляване на обема на вентрикулите.

На пациентите, лекувани първоначално с плацебо, е било позволено да преминат на еверолимус в момента на прогресия на СЕГА и когато става ясно, че лечението с еверолимус превъзхожда лечението с плацебо. Всички пациенти, получили поне една доза еверолимус, са били проследени до спирането на приема на лекарствения продукт или до края на проучването. Към момента на крайния анализ медианата на продължителността на експозицията при всички пациенти е 204,9 седмици (граница: 8,1 до 253,7). При крайния анализ най-добрата степен на повлияване на СЕГА нараства на 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0).

При нито един пациент не е била необходима хирургична интервенция, свързана със СЕГА, през цялата продължителност на проучването.

Таблица 6 EXIST-1 - Повлияване на СЕГА

| | Първичен анализ ³ | | | Краен анализ ⁴ |
|--|------------------------------|-----------------|------------|---------------------------|
| | Votubia N=78 | Плацебо N=39 | p-стойност | Votubia N=111 |
| Степен на повлияване на СЕГА ^{1,2} - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95% CI | 24,2, 46,2 | 0,0, 9,0 | | 47,9; 67,0 |
| Най-добро цялостно повлияване на СЕГА - (%) | | | | |
| Повлияване | 34,6 | 0 | | 57,7 |
| Стабилно заболяване | 62,8 | 92,3 | | 39,6 |
| Прогресия | 0 | 7,7 | | 0 |
| Не може да бъде направена оценка | 2,6 | 0 | | 2,7 |

¹ Съгласно независим, централен радиологичен преглед

² Повлияването на СЕГА е потвърдено при повторен скенер. Наличието на повлияване се дефинира като: $\geq 50\%$ намаляване на общия обем на СЕГА спрямо изходния плюс липса на изразено влошаване на СЕГА лезиите, които не са били прицелни, плюс липса на нови СЕГА лезии с дължина ≥ 1 cm в най-дългия диаметър, плюс липса на новопоявила се или влошаваща се хидроцефалия

³ Първичен анализ на двойнослепия период

⁴ Крайният анализ включва пациентите, преминали от плацебо групата; медианата на продължителност на експозицията на еверолимус е 204,9 седмици

Последователни ефекти от лечението са наблюдавани във всички оценявани подгрупи (напр. употреба на ензим-индуциращи антиепилептици спрямо без употреба на ензим-индуциращи антиепилептици, пол и възраст) при първичния анализ.

По време на двойнослепия период намаляването на обема на СЕГА е било видимо в рамките на първите 12 седмици от лечението с *Votubia*: 29,7% (22/74) от пациентите са имали $\geq 50\%$ намаляване на обема, а 73,0% (54/74) от пациентите са имали $\geq 30\%$ намаляване на обема. Трайното повлияване е доказано на 24-та седмица, 41,9% (31/74) от пациентите са имали $\geq 50\%$ намаляване, а 78,4% (58/74) от пациентите са имали $\geq 30\%$ намаляване в обема на СЕГА.

В популацията, лекувана с еверолимус в рамките на проучването (N=111), включително пациентите преминали от плацебо групата, повлияването на тумора, започващо най-рано след 12 седмици лечение с еверолимус, се наблюдава и в по-късните времеви точки. Процентът на пациентите, постигнали поне 50% намаляване в обема на СЕГА, е бил 45,9% (45/98) и 62,1% (41/66) на седмица 96 и 192 след започване на лечението с еверолимус. Също така, процентът на пациентите, постигнали поне 30% намаляване в обема на СЕГА, е бил 71,4% (70/98) и 77,3% (51/66) на седмица 96 и 192 след започване на лечението с еверолимус.

Анализът на първата ключова вторична крайна точка – промяна в честотата на гърчове, е неубедителен; поради тази причина, въпреки факта, че резултатите, наблюдавани по отношение на останалите вторични крайни точки (време до прогресията на СЕГА и повлияване на кожните лезии) са положителни, те не могат да се докладват официално като статистически значими.

Медианата на времето до прогресия на СЕГА, въз основа на централен радиологичен преглед, не е достигната в нито едно от терапевтичните рамена. Прогресии са наблюдавани само в плацебо рамото (15,4%; $p=0,0002$). Изчисленият процент без прогресия на 6-ия месец е бил 100% в рамото на *Votubia* и 85,7% в плацебо рамото. Дългосрочното проследяване на пациентите, рандомизирани на еверолимус, и пациентите, рандомизирани на плацебо и след това преминали на еверолимус, демонстрира траен отговор.

Към момента на първичния анализ Votubia демонстрира клинично значимо подобрене на кожните лезии ($p=0,0004$), като процентът на повлияване е 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) в рамото на Votubia и 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) в плацебо рамото. При крайния анализ степента на повлияване на кожните лезии нараства на 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

Фаза II проучване при пациенти със СЕГА

Проведено е проспективно, отворено, фаза II проучване с едно рамо (Проучване CRAD001C2485), за оценяване на безопасността и ефикасността на Votubia при пациенти със СЕГА. За включване в проучването е било необходимо предоставянето на радиологични доказателства за нарастване на СЕГА в течение на времето.

Промените в обема на СЕГА по време на основната 6-месечна фаза на проучването са оценени чрез независимо централно радиологично изследване и са били първична крайна точка за ефикасност. След приключване на основната фаза, пациентите е можело да бъдат включени в продължение на проучването, при което на всеки 6 месеца е била правена оценка на обема на СЕГА.

Общо 28 пациенти са били подложени на лечение с Votubia; медианата на възрастта е била 11 години (граница 3 до 34), 61% мъже, 86% от бялата раса. Тринадесет пациенти (46%) са имали вторичен по-малък СЕГА, включително при 12 от тях в контралатералния вентрикул.

Обемът на първичния СЕГА е бил намален на 6-ия месец спрямо изходната стойност ($p<0,001$ [вж. Таблица 7]). При нито един от пациентите не е наблюдавано развитие на нови лезии, влошаване на хидроцефалията или повишаване на вътречерепното налягане, и при нито един не е била необходимо провеждането на оперативна резекция, или друг вид лечение на СЕГА.

Таблица 7 Промяна в обема на първичния СЕГА в течение на времето

| Обем на СЕГА (cm ³) | Независим централен преглед | | | | | | |
|---|-----------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Изходна стойност n=28 | 6-ти месец n=27 | 12-ти месец n=26 | 24-ти месец n=24 | 36-ти месец n=23 | 48-ми месец n=24 | 60-ти месец n=23 |
| Първоначален обем на тумора | | | | | | | |
| Средно (стандартно отклонение) | 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) |
| Медиана | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Интервал | 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 |
| Намаляване спрямо изходните стойности | | | | | | | |
| Средно (стандартно отклонение) | | 1,19 (1,433) | 1,07 (1,276) | 1,25 (1,994) | 1,41 (1,814) | 1,43 (2,267) | 1,44 (2,230) |
| Медиана | | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,50 |
| Интервал | | 0,06 - 6,25 | 0,02 - 6,05 | -0,55 - 9,60 | 0,15 - 7,71 | 0,00 - 10,96 | -0,74 - 9,84 |
| Процентна промяна спрямо изходната стойност, 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) |
| Без промяна | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 |
| Нарастване | | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) |

Пълнотата и последователността на първичния анализ се подкрепят от:

- промяната в обема на първичния СЕГА, според оценката на местния изследовател ($p < 0,001$), със 75,0% и 39,3% от пациентите с редукция, съответно $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$
- промяната в общия обем на СЕГА, според независимия централен преглед ($p < 0,001$) или оценката на местния изследовател ($p < 0,001$).

Един от пациентите е отговорил на предварително зададените критерии за успех на лечението ($>75\%$ намаляване на обема на СЕГА) и временно е снет от лечение, обаче, поради наличието на данни за повторно нарастване на обема на СЕГА при следващото оценяване на 4,5 месеца, лечението е възобновено.

Дългосрочното проследяване със средна продължителност от 67,8 месеца (интервал: 4,7 до 83,2) показва трайна ефикасност.

Други проучвания

Стоматитът е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациентите на лечение с Votubia (вж. точки 4.4 и 4.8). В постмаркетингово проучване с едно рамо при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата ($N=92$), локално лечение с дексаметазон 0,5 mg/5 ml перорален разтвор без алкохол е прилаган при пациентките като вода за уста (4 пъти дневно през първите 8 седмици от лечението), от момента на започване на лечението с Afinitor (еверолимус, 10 mg/дневно) плюс екземестан (25 mg/ден), за да намали честотата и тежестта на случаите на стоматит. Честотата на случаите на стоматит от Степен ≥ 2 на 8-ма седмица е 2,4% ($n=2/85$ изследвани пациенти), което е по-ниско от исторически съобщаваната. Честотата на случаите на стоматит от Степен 1 е 18,8% ($n=16/85$) и няма съобщения за случаи на стоматит от Степен 3 или 4. Общият профил на безопасност в това проучване съответства на установения за еверолимус при приложение в онкологията или при КТС, с изключение на леко повишената честота на орална кандидоза, която се съобщава при 2,2% ($n=2/92$) от пациентите.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votubia във всички подгрупи на педиатричната популация при ангиомиолипом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votubia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при рефрактерна епилепсия, свързана с КТС (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При пациенти с авансирани солидни тумори пикова концентрация на еверолимус (C_{max}) се достига при медиана 1 час след ежедневно приложение на 5 и 10 mg еверолимус на гладно или с лека закуска без мазнини. C_{max} е пропорционална на дозите между 5 и 10 mg. Еверолимус е субстрат и умерен инхибитор на Pgp.

Ефект на храната

При здрави доброволци богатите на мазнини храни намаляват системната експозиция на Votubia 10 mg таблетки (измерена чрез AUC) с 22% и пиковата концентрация в кръвта C_{max} с 54%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 32% и C_{max} с 42%.

При здрави доброволци, приели единична доза от 9 mg (3 x 3 mg) Votubia диспергиращи се таблетки, под формата на суспензия, приемът на богати на мазнини храни е довел до намаляване на AUC с 11,7%, а на пиковата концентрация в кръвта C_{max} с 59,8%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 29,5%, а C_{max} с 50,2%.

Независимо от това, храната няма видим ефект върху профила концентрация-време на постабсорбционната фаза 24 часа след приема на всяка една от отделните дози.

Относителна бионаличност/биоеквивалентност

В проучване за относителна бионаличност AUC_{0-inf} на 5 x 1 mg еверолимус таблетки, приложени като суспензия във вода са еквивалентни на 5 x 1 mg еверолимус таблетки, приложени като цели таблетки, а C_{max} на 5 x 1 mg еверолимус таблетки като суспензия е 72% от тази на 5 x 1 mg цели таблетки еверолимус.

В проучване за биоеквивалентност AUC_{0-inf} на 5 mg диспергиращи се таблетки, приложени като суспензия във вода е еквивалентна на 5 x 1 mg цели таблетки еверолимус, а C_{max} на 5 mg диспергиращи се таблетки, като суспензия е 64% от тази на 5 x 1 mg цели таблетки еверолимус.

Разпределение

Съотношението кръв-плазма на еверолимус, което е дозозависимо в диапазона от 5 до 5 000 ng/ml, варира от 17% до 73%. Приблизително 20% от концентрацията на еверолимус в цяла кръв е съсредоточена в плазмата на болните от рак пациенти, приемащи Votubia 10 mg/ден. Свързването с плазмените протеини е приблизително 74% както при здрави доброволци, така и при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. При пациенти с авансирани солидни тумори V_d е 191 l за апарентния централен компартимент и 517 l за апарентния периферен компартимент.

Неклинични проучвания при плъхове показват:

- Бърз ъптейк на еверолимус в мозъка, последван от бавен ефлукс
- Радиоактивните метаболити на [³H]еверолимус не преминават в значима степен кръвно-мозъчната бариера
- Дозозависимо преминаване на еверолимус в мозъка, което е в съответствие с хипотезата за насищане на ефлукната помпа, намираща се в ендотелните клетки на мозъчните капиляри
- Едновременното прилагане на Pgp инхибитора циклоспорин повишава експозицията на еверолимус в мозъчната кора, което е свързано с инхибирането на Pgp на кръвно-мозъчната бариера.

Няма клинични данни относно разпределението на еверолимус в мозъка. Неклиничните проучвания при плъхове демонстрират разпределение в мозъка и при двата пътя на въвеждане – интравенозен и перорален.

Биотрансформация

Еверолимус е субстрат на CYP3A4 и Pgp. След перорален прием еверолимус е основният циркулиращ компонент в човешката кръв. Шест основни метаболита на еверолимус са били идентифицирани в човешка кръв, включващи три монохидроксилирани метаболита, два хидроксилирани продукта с отворен пръстен и фосфатидилхолинов конюгат на еверолимус. Тези метаболити са били идентифицирани и при животни по време на проучвания за токсичност и показват приблизително 100 пъти по-слаба активност от самия еверолимус. Следователно се счита, че на еверолимус се дължи по-голямата част от общата фармакологична активност.

Елиминиране

Средният CL/F на еверолимус при 10 mg дневна доза при пациенти с авансирани солидни тумори е 24,5 l/h. Средният елиминационен полуживот е приблизително 30 часа.

Не са провеждани конкретни проучвания за екскреция при пациенти болни от рак, но има данни от проучвания при трансплантирани пациенти. След прилагане на еднократна доза радиоактивно белязан еверолимус заедно с циклоспорин, 80% от радиоактивността се открива във фецеса, а 5% се екскретира в урината. Изходното лекарствено вещество не се установява в урината или фецеса.

Фармакокинетика в стационарно състояние

След прилагане на еверолимус при пациенти с авансирани солидни тумори, AUC_{0-t} в стационарно състояние е пропорционална на дозата в диапазона 5 до 10 mg дневна доза. Стационарно състояние се достига в рамките на 2 седмици. C_{max} е пропорционална на дозата между 5 и 10 mg. t_{max} настъпва 1 до 2 часа след прилагане на дозата. Има сигнификантна корелация между AUC_{0-t} и най-ниската концентрация преди прилагане на дозата в стационарно състояние.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на Votubia са оценени по време на две проучвания, в които Votubia таблетки се прилагат като единична перорална доза при 8 и 34 индивиди с нарушена чернодробна функция спрямо индивиди с нормална чернодробна функция.

В първото проучване средната AUC на еверолимус при 8-те индивида с умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) е била два пъти по-висока от тази при 8-те индивида с нормална чернодробна функция.

Във второто проучване при 34 индивида с различна степен на увреждане на чернодробната функция, при сравнение с индивидите с нормална чернодробна функция се наблюдава 1,6 пъти, 3,3 пъти и 3,6 пъти повишение на експозицията (т.е. AUC_{0-inf}) съответно при индивидите с лека степен (клас A по Child-Pugh), умерена степен (клас B по Child-Pugh) и тежка степен (клас C по Child-Pugh) на чернодробно увреждане.

Симулиране на фармакокинетиката при многократно прилагане подкрепя препоръките относно дозата при индивиди с чернодробно увреждане в зависимост от техния статус по Child-Pugh.

На базата на резултатите от двете проучвания се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

При популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациенти с авансирани солидни тумори не е установено значимо влияние на креатининовия клирънс (25-178 ml/min) върху CL/F на еверолимус. Посттрансплантационните бъбречни увреждания (креатининов клирънс в диапазона 11-107 ml/min) не оказват влияние върху фармакокинетиката на еверолимус при трансплантирани пациенти.

Педиатрична популация

При пациенти със СЕГА, C_{\min} на еверолимус е приблизително пропорционална на дозата, в рамките на дозовия интервал от 1,35 mg/m² до 14,4 mg/m².

При пациенти със СЕГА, геометричните средни стойности на C_{\min} , в зависимост от приложената mg/m² доза, при пациенти на възраст <10 години и 10-18 години, са били по-ниски съответно с 54% и 40%, отколкото тези, наблюдавани при възрастни (на възраст >18 години), което предполага, че клирънсът на еверолимус е по-силно изразен при по-младите пациенти. Ограничените данни при пациенти на възраст <3 години (n=13) показват, че клирънсът, коригиран за телесна повърхност е около два пъти по-висок при пациентите с малка телесна повърхност (телесна повърхност от 0,556 m²) отколкото при възрастни. Поради тази причина се счита, че при пациентите на възраст <3 години може по-рано да се достигне стационарно състояние (вж. точка 4.2 за препоръки при дозиране).

Фармакокинетиката на еверолимус не е проучена при пациенти на възраст под 1 година. Съобщава се, че активността на СУР3А4 е понижена при раждането и се повишава през първата година от живота, което би могло да повлияе клирънса в тази пациентска популация.

Популационен фармакокинетичен анализ, включващ 111 пациенти със СЕГА на възраст от 1,0 до 27,4 години (включително 18 пациенти на възраст от 1 до под 3 години, с телесна повърхност от 0,42 m² до 0,74 m²) показва, че коригираният спрямо телесната повърхност клирънс като цяло е по-висок при по-младите пациенти. Симулации чрез популационни фармакокинетични модели показват, че ще е необходима начална доза от 7 mg/m², за да се постигне C_{\min} в интервала от 5 до 15 ng/ml при пациенти на възраст под 3 години. Поради тази причина се препоръчва по-висока начална доза от 7 mg/m² при пациентите на възраст от 1 до под 3 години със СЕГА (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

При популационна фармакокинетична оценка при болни от рак пациенти, не се установява значимо влияние на възрастта (27-85 години) върху пероралния клирънс на еверолимус.

Етнически произход

Пероралният клирънс (CL/F) е сравним при болни от рак пациенти, японци и бели, със сравнима чернодробна функция. Въз основа на анализ на популационната фармакокинетика пероралният клирънс (CL/F) е средно 20% по-висок при чернокожи трансплантирани пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничният профил на безопасност на еверолимус е оценен при мишки, плъхове, минипрасета, маймуни и зайци. Главните таргетни органи са били мъжка и женска репродуктивна система (дегенерация на тестикуларните тубули, намалено количество сперма в епидидимите и атрофия на матката) при някои от видовете; бели дробове (повишен брой алвеоларни макрофаги) при плъхове и мишки; панкреас (дегрануация и вакуолизация на екзокринните клетки, съответно при маймуни и минипрасета и дегенерация на островните клетки при маймуни); и очи (лентикуларно помътняване в областта на предния шев) само при плъхове. Незначителни промени в бъбреците са били наблюдавани при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубулния епител, по-чести хидронефрози) и мишки (екзацербация на съществуващи лезии). Няма прояви на бъбречна токсичност при маймуни и минипрасета.

Еверолимус води до спонтанно обостряне на подлежащите заболявания (хроничен миокардит при плъхове, коксаки вирусна инфекция на плазмата и сърцето при маймуни, кокцидиална инфестация на гастроинтестиналния тракт при минипрасета, кожни лезии при мишки и маймуни). Тези находки като цяло се наблюдават при нива на системна експозиция в рамките на терапевтичната експозиция или по-високи, с изключение на находките при плъхове, които възникват при нива по-ниски от терапевтичната експозиция поради високата степен на разпределение в тъканите.

В проучване по отношение на мъжкия фертилитет при плъхове увреждане на тестикуларната морфология се наблюдава при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броят на сперматозоидите и плазмените нива на тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което е в диапазона на терапевтичната експозиция и води до понижаване на мъжкия фертилитет. Има данни за обратимост.

В репродуктивни проучвания при животни не се наблюдава засягане на женския фертилитет. Независимо от това, пероралното приложение на еверолимус при женски плъхове в доза $\geq 0,1$ mg/kg (приблизително 4% от AUC_{0-24h} на пациенти, приемащи дневна доза от 10 mg) води до повишаване на предимплантационните загуби.

Еверолимус преминава през плацентата и е токсичен за плода. При плъхове еверолимус причинява ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтично ниво. Тя се проявява като смъртност или намалено тегло на плода. Честотата на скелетни вариации и малформации (напр. разцепване на стернума) се повишава при 0,3 и 0,9 mg/kg. При зайци ембриотоксичността се проявява като увеличен брой късни резорбции.

Резултатите от проучвания за ювенилна токсичност при плъхове показват системна токсичност, която включва забавено наддаване на тегло, намален прием на храна и забавена поява на някои характерни белези на развитието, с пълно или частично възстановяване след спиране на приема на лекарството. С изключение на специфичните за плъховете находки по отношение на лещата (при които изглежда, че младите животни са по-чувствителни), изглежда, че няма значима разлика в чувствителността на младите животни към нежелани реакции на еверолимус спрямо възрастните животни. Проучванията за ювенилна токсичност при маймуни, не показват никаква клинично значима токсичност.

Проучванията за генотоксичност, покриващи съответни крайни точки за генотоксичност, не дават доказателства за кластогенна или мутагенна активност. Прилагането на еверолимус за период до 2 години не показва никакъв онкогенен потенциал при мишки и плъхове до най-високите дози, отговарящи съответно на 4,3 и 0,2 пъти очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутилхидрокситолуен (E321)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Кросповидон тип А
Безводна лактоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/полиамид/алуминий/PVC перфориран блистер с единични дози, съдържащ 10 x 1 таблетки.

Votubia 2,5 mg таблетки

Опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 100 x 1 таблетки.

Votubia 5 mg таблетки

Опаковки, съдържащи 30 x 1 или 100 x 1 таблетки.

Votubia 10 mg таблетки

Опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Степента на абсорбция на еверолимус при локална експозиция е неизвестна. Поради тази причина се препоръчва медицинският персонал да избягва контакт със суспензията. Ръцете трябва да се мият внимателно преди и след приготвянето на суспензията.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Votubia 2,5 mg таблетки

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg таблетки

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg таблетки

EU/1/11/710/006-008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 септември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 23 юли 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки
Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки
Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки
Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 0,98 mg лактоза.

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 2 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1,96 mg лактоза.

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 3 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 2,94 mg лактоза.

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 5 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 4,90 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки

Бяла до бледожълтеникава, кръгла, плоска таблетка с диаметър приблизително 7,1 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи “D1” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки

Бяла до бледожълтеникава, кръгла, плоска таблетка с диаметър приблизително 9,1 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи “D2” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки

Бяла до бледожълтеникава, кръгла, плоска таблетка с диаметър приблизително 10,1 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи “D3” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

Бяла до бледожълтеникава, кръгла, плоска таблетка с диаметър приблизително 12,1 mm, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи “D5” от едната страна и “NVR” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рефрактерни гърчове, асоциирани с комплекса туберозна склероза (КТС)

Votubia е показана като адювантно лечение при пациенти на възраст 2 години и по-големи, чиито рефрактерни парциални гърчове със или без вторична генерализация се асоциират с КТС.

Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА), асоциирани с КТС

Votubia е показана за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със СЕГА, асоциирани с КТС, които налагат терапевтична интервенция, но не са подходящи за оперативно лечение.

Данните се базират на анализ на промяната в обема на СЕГА. По-нататъшни клинични ползи, като подобрене по отношение на симптомите, свързани със заболяването не са демонстрирани.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с *Votubia* трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с КТС и провеждането на терапевтичен лекарствен мониторинг.

Дозировка

Възможно е да се наложи внимателно титриране на дозата, за да се постигне оптимален терапевтичен ефект. Дозите, които се понасят добре и са ефективни, се различават при отделните пациенти. Съпътстващото антиепилептично лечение може да повлияе метаболизма на еверолимус и да допринесе за това вариране (вж. точка 4.5).

Определянето на дозата е индивидуално, въз основа на телесната повърхност (BSA), като се използва формулата на Дюбоа, в която теглото (W) е в килограми, а височината (H) е в сантиметри:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0,007184$$

Начална доза и прицелни минимални плазмени концентрации при СЕГА, асоциирани с КТС

Препоръчителната начална доза на *Votubia* при лечение на пациенти със СЕГА е 4,5 mg/m². По-висока начална доза от 7 mg/m² се препоръчва при пациенти на възраст от 1 до под 3 години въз основа на фармакокинетични симулации (вж. точка 5.2). Таблетките *Votubia* с различно количество на активното вещество могат да бъдат комбинирани, за да се постигне желаната доза.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти със СЕГА съответстват на тези при възрастната популация със СЕГА, с изключение на тези при пациенти на възраст от 1 до под 3 години и тези при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2).

Начална доза и прицелни минимални плазмени концентрации при КТС с рефрактерни гърчове

Препоръчителната начална доза на Votubia при лечение на пациенти с гърчове е показана в Таблица 1. Диспергиращите се таблетки Votubia с различно количество на активното вещество могат да бъдат комбинирани, за да се постигне желаната доза.

Таблица 1 Начална доза на Votubia при пациенти с КТС и рефрактерни гърчове

| Възраст | Начална доза без едновременно приложение на СУРЗА4/PgP индуктор | Начална доза при едновременно приложение на СУРЗА4/PgP индуктор |
|-----------|---|---|
| <6 години | 6 mg/m ² | 9 mg/m ² |
| ≥6 години | 5 mg/m ² | 8 mg/m ² |

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти с гърчове съответстват на тези при възрастната популация, с изключение на тези при пациенти на възраст от 2 години до под 6 години (вж. Таблица 1 по-горе) и тези при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2).

Проследяване

Минималната концентрация на еверолимус в цяла кръв трябва да се определи поне 1 седмица след започване на лечението. Дозата трябва да се титрира, за да се постигне минимална плазмена концентрация от 5 до 15 ng/ml. Дозата може да се повиши, за да се постигне по-висока стойност на минималната плазмена концентрация в рамките на прицелния интервал с оглед постигането на оптимална ефикасност, имайки предвид индивидуалната поносимост.

Титриране

Индивидуалната доза трябва да се титрира на стъпки, чрез повишаване на дозата от 1 до 4 mg, за да се постигне съответната прицелна минимална плазмена концентрация с оптимален терапевтичен ефект. Ефикасността, безопасността, съпътстващото лечение и настоящата минимална плазмена концентрация трябва да се имат предвид при планиране на титрирането на дозата. Индивидуалното титриране на дозата може да се базира на съотношението:

Нова доза на еверолимус = настояща доза x (прицелна концентрация/ настояща концентрация)

Например, настоящата доза на пациента въз основа на BSA е 4 mg с концентрация в стационарно състояние 4 ng/ml. За да се постигне прицелна концентрация над долната граница C_{min} от 5 ng/ml, напр. 8 ng/ml, новата доза на еверолимус трябва да бъде 8 mg (повишаване с 4 mg на настоящата дневна доза).

Дългосрочно проследяване

При пациенти с КТС и СЕГА, оценка на обема на СЕГА трябва да се направи приблизително 3 месеца след започване на лечението с Votubia, с последващо коригиране на дозата с оглед повлияване на обема на СЕГА в зависимост от плазмените нива и поносимостта.

При пациенти с КТС и СЕГА и пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, след като веднъж се постигне стабилна доза, най-ниските концентрации трябва да се проследяват на всеки 3 до 6 месеца при пациентите с променяща се BSA или на всеки 6 до 12 месеца при пациентите с постоянна BSA в хода на лечението.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до настъпване на неприемлива токсичност.

В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме обичайната следваща доза, както е предписано.

Коригиране на дозата, поради нежелани реакции

Овластяването на тежките нежелани реакции или реакциите на непоносимост, за които се подозира, че са свързани с приема на лекарствения продукт, може да наложи временно намаляване на дозата и/или прекъсване на лечението с Votubia. При нежелана реакция Степен 1 не е необходимо коригиране на дозата. Ако е необходимо намаляване на дозата, препоръчителната доза е с приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. При намаляване на дозата под тази на най-малката налична опаковка, може да се обмисли приложение през ден.

Таблица 2 обобщава препоръките за намаляване на дозата при определени нежелани реакции (вж. също точка 4.4)

Таблица 2 Препоръки за намаляване на дозата Votubia

| Нежелана реакция | Тежест¹ | Коригиране на дозата Votubia |
|-------------------------|---------------------------|---|
| Неинфекциозен пневмонит | Степен 2 | Да се обмисли прекъсване на лечението до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. Спиране на лечението при липса на възстановяване в рамките на 4 седмици. |
| | Степен 3 | Прекъсване на Votubia до подобрение на симптомите до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. При възникване на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| Стоматит | Степен 2 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |

| | | |
|---|--|---|
| Друга нехематологична токсичност (без метаболитни нарушения) | Степен 2 | Ако токсичността се понася, не е необходимо коригиране на дозата. Ако токсичността е непоносима, лечението временно се прекъсва до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на лечението с Votubia до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. При повторна поява на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| Метаболитни нарушения (напр. хипергликемия, дислипидемия) | Степен 2 | Не е необходимо коригиране на дозата. |
| | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението. Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| Тромбоцитопения | Степен 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. |
| | Степен 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза |
| Неутропения | Степен 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) | Не е необходимо коригиране на дозата. |
| | Степен 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението с Votubia в същата доза. |
| | Степен 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| Фебрилна неутропения | Степен 3 | Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) и липса на фебрилитет. Подновяване на Votubia в доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това дневна доза. |
| | Степен 4 | Спиране на Votubia. |
| ¹ Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) | | |

Терапевтичен лекарствен мониторинг

Изисква се терапевтичен лекарствен мониторинг на плазмените нива на еверолимус с помощта на валидиран метод за изследване. Оценка на плазмените нива трябва да се направи поне 1 седмица след приема на първоначалната доза, след всяка промяна на дозата или лекарствената форма, след започване, или промяна на едновременното приложение на СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5), или след промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh) (вж. “Чернодробно увреждане” по-долу и точка 5.2). Оценка на минималните плазмени нива трябва да се направи 2 до 4 седмици след започване или промяна на едновременното приложение на СУРЗА4 индуктори (вж. точки 4.4 и 4.5), тъй като трябва да се вземе под внимание времето за естественото разграждане на индуцираните ензими. Когато е възможно, оценката и лабораторните изследвания за терапевтичен лекарствен мониторинг трябва да се провеждат в хода на цялото лечение.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Votubia се предлага в две лекарствени форми: таблетки и диспергиращи се таблетки. Таблетките *Votubia* и диспергиращите се таблетки *Votubia* **не са** взаимнозаменяеми. Двете лекарствени форми не трябва да се комбинират, за да се постигне желаната доза. През цялото време трябва да се използва една и съща лекарствена форма, както е подходящо при показанието за лечение.

При преминаване от едната лекарствена форма на другата, дозата трябва да се адаптира към най-близките милиграми количество на активното вещество на новата лекарствена форма, а най-ниската концентрация на еверолимус трябва да се оцени поне 1 седмица по-късно (вж. “Терапевтичен лекарствен мониторинг” по-горе).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Пациенти на възраст <18 години:

Votubia не се препоръчва при пациенти на възраст <18 години със СЕГА или рефрактерни гърчове и чернодробно увреждане.

Пациенти на възраст ≥18 години:

- лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh): 75% от препоръчителната начална доза, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглена до най-близката по количество на активното вещество таблетка)
- умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh): 50% от препоръчителната начална доза, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглена до най-близката по количество на активното вещество таблетка)
- тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh): *Votubia* се препоръчва само ако очакваната полза превишава риска. В този случай не трябва да се надвишава 25% от дозата, изчислена въз основа на телесната повърхност (закръглено към най-близката по количество на активното вещество таблетка).

Най-ниската концентрация на еверолимус в цяла кръв трябва да се изследва поне 1 седмица след всяка промяна в чернодробния статус (по Child-Pugh).

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и фармакокинетичният профил на *Votubia* при деца на възраст под 1 година с КТС, които имат СЕГА, не са установени. Липсват данни (вж. точки 5.1 и 5.2).

Безопасността, ефикасността и фармакокинетичният профил на Votubia не са установени при деца на възраст под 2 години с КТС и рефрактерни гърчове. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Резултатите от клиничните проучвания не показват влияние на Votubia върху растежа и пубертетното развитие.

Начин на приложение

Votubia трябва да се приема перорално, веднъж дневно, по едно и също време, със или без храна (вж. точка 5.2).

Диспергиращите се таблетки Votubia трябва да се приемат само под формата на суспензия, не трябва да се поглъщат цели, да се дъвчат или да се чупят. Суспензията може да се приготви или в спринцовка за перорално приложение, или в малка чашка. Трябва да се внимава да се приеме цялата доза.

Суспензията трябва да се приеме веднага след като се приготви. Ако не се приеме в рамките на 30 минути след приготвянето, когато се използва спринцовка за перорални форми, или 60 минути, когато се използва малка стъклена чашка, суспензията трябва да се изхвърли и да се приготви нова суспензия (вж. точка 6.3). Като разтворител трябва да се използва само вода.

За повече информация относно работата с продукта, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други рапамицинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неинфекциозен пневмонит

Неинфекциозният пневмонит е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) се описва много често при пациенти, приемащи еверолимус за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином (БКК) (вж. точка 4.8). Някои от случаите са били тежки, а в редки случаи е бил наблюдаван и летален изход. Диагнозата неинфекциозен пневмонит трябва да се има предвид при пациенти с неспецифични признаци и симптоми от страна на дихателната система, като хипоксия, плеврален излив, кашлица или диспнея, при които посредством подходящи изследвания, са били изключени други инфекциозни, неопластични или немедицински причини. При диференциалната диагноза на неинфекциозен пневмонит трябва да бъдат изключени някои опортюнистични инфекции, като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) (вж. точка “Инфекции” по-долу). Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на нови симптоми или влошаване на симптомите от страна на дихателната система.

Пациентите, които развият рентгенологични промени, предполагащи наличие на неинфекциозен пневмонит, и които имат малко или никакви симптоми, могат да продължат лечението с Votubia без коригиране на дозата. Ако симптомите са умерено изразени, е необходимо да се обмисли прекъсване на лечението, до повлияване на симптомите. Възможно е да е показана употребата на кортикостероиди. Лечението с Votubia може да се възобнови при дневна доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това доза.

В случаите, в които симптомите на неинфекциозен пневмонит са тежки, лечението с Votubia трябва да се преустанови и ако се налага да бъдат прилагани кортикостероиди до отзвучаване на клиничните симптоми. Лечението с Votubia може да се възобнови при дневна доза приблизително 50% по-ниска от прилаганата преди това доза в зависимост от индивидуалните клинични условия.

При пациентите, при които е необходима употребата на кортикостероиди за лечение на неинфекциозен пневмонит, може да се обмисли провеждането на профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).

Инфекции

Еверолимус притежава имуносупресивни свойства и може да предразположи пациентите към развитие на бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, включително инфекции с опортюнистични патогени (вж. точка 4.8). Има описани случаи на локализирани и системни инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза, кандидоза или пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) и вирусни инфекции, включително реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, при пациенти, приемащи еверолимус. Някои от инфекциите при възрастни и педиатрични пациенти са били тежки (напр. водещи до сепсис [включително септичен шок], дихателна или чернодробна недостатъчност), а понякога летални (вж. точка 4.8).

Лекарите и пациентите трябва да бъдат запознати с повишения риск от развитие на инфекции при лечение с Votubia. Предшестващите инфекции трябва да бъдат лекувани по подходящ начин и напълно ликвидирани преди започване на лечение с Votubia. По време на приема на Votubia е необходима бдителност за появата на симптоми и признаци на инфекция, а ако се диагностицира такава, бързо да се назначи подходящо лечение и да се обмисли необходимостта от прекъсване или спиране на лечението с Votubia.

Ако се диагностицира инвазивна системна гъбична инфекция, лечението с Votubia трябва да се спре незабавно и окончателно, а пациентът да се лекува с подходящо противогъбично лечение.

Има съобщения за случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), някои от които с летален изход, при пациенти, приемащи еверолимус. PJP/PCP може да бъде свързана със съпътстваща употреба на кортикостероиди или други имуносупресивни средства. Трябва да се обмисли провеждането на профилактика на PJP/PCP, когато е необходимо едновременно прилагане на кортикостероиди или други имуносупресивни средства.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, проявяващи се със симптоми на анафилаксия, диспнея, зачервяване, болки в гърдите или ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика със или без дихателни нарушения), и не само, са били наблюдавани при лечение с еверолимус (вж. точка 4.3).

Едновременно приложение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE)

Пациентите, които по същото време приемат ACE инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателни нарушения) (вж. точка 4.5).

Стоматит

Стоматитът, включващ разязвявания в устата и орален мукозит, е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти на лечение с Votubia (вж. точка 4.8). Стоматитът възниква най-често в рамките на първите 8 седмици от лечението. Проучване с едно рамо при постменопаузални пациенти с рак на гърдата, лекувани с Afinitor (еверолимус) плюс екземестан показва, че кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста през първите 8 седмици от лечението, може да намали честотата и тежестта на стоматита (вж. точка 5.1). Следователно, лечението на стоматита може да включва профилактично (при възрастни) и/или терапевтично приложение на локално лечение, като кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста. Продукти, съдържащи алкохол, водороден пероксид, йодни производни или мащерка, трябва да се избягват, тъй като могат да доведат до влошаване на състоянието. Препоръчва се проследяване за възникване на гъбични инфекции и лечението им, особено при пациенти, лекувани със стероидни лекарствени продукти. Не трябва да се прилагат противогъбични средства, ако не е диагностицирана гъбична инфекция (вж. точка 4.5).

Хеморагия

Съобщават се сериозни случаи на хеморагия, някои от които с летален изход, при пациенти, лекувани с еверолимус в хода на онкологично заболяване. Не се съобщава за сериозни случаи на бъбречни хеморагии в хода на лечението на КТС.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, приемащи Votubia, особено при съпътстваща употреба с активни вещества, за които се знае, че оказват влияние върху функцията на тромбоцитите или могат да повишат риска от поява на кръвоизливи, както и при пациентите с анамнеза за кървене. Медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на кървене в хода на лечението, особено при съчетаване на рискови фактори за възникване на кръвоизлив.

Бъбречна недостатъчност

Наблюдавани са случаи на бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност), някои от които с летален изход, при пациенти на лечение с Votubia (вж. точка 4.8). Бъбречната функция на пациентите трябва да бъде проследявана, особено когато пациентите имат допълнителни рискови фактори, които могат допълнително да увредят бъбречната функция.

Лабораторни изследвания и мониторинг

Бъбречна функция

Съобщава се за повишаване на серумния креатинин, обикновено слабо и протеинурия при пациенти, лекувани с Votubia (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, включително измерване на нивата на кръвна урея (BUN), наличието на белтък в урината или серумен креатинин, преди започване на лечение с Votubia и периодично в хода на лечението.

Кръвна захар

Съобщава се за случаи на хипергликемия при пациенти, лекувани с Votubia (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар на гладно преди започване на лечение с Votubia и периодично в хода на лечението. По-често проследяване се препоръчва, когато Votubia се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипергликемия. По възможност трябва да се постигне оптимален гликемичен контрол при пациентите преди започване на лечение с Votubia.

Липиди в кръвта

Съобщава се за случаи на дислипидемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия) при пациенти, приемащи Votubia. Препоръчва се също така проследяване на нивото на холестерола и триглицеридите преди започване на лечението с Votubia и периодично след това, като освен това е препоръчително и подходящо медикаментозно лечение.

Хематологични показатели

Понижаване на хемоглобина, лимфоцитите, неутрофилите и тромбоцитите се съобщава при пациенти, лекувани с Votubia (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на кръвните показатели при започване на лечение с Votubia и периодично в хода на лечението.

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на СYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства Р-гликопротеин (Pgp). Ако едновременното прилагане с **умерени** СYP3A4 и/или Pgp инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Може да се наложи проследяване на най-ниските концентрации на еверолимус и може да е необходимо коригиране на дозата на Votubia (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със **силни** СYP3A4/Pgp инхибитори води до драматично повишаване на плазмените концентрации на еверолимус (вж. точка 4.5). Понастоящем няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозиране в тази ситуация. Следователно, съпътстващо лечение с Votubia и **силни** инхибитори не се препоръчва.

Необходимо е повишено внимание в случаите, когато Votubia се приема в комбинация с СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално, поради възможността за лекарствени взаимодействия. Ако Votubia се приема с СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, производни на ерго алкалоиди или карбамазепин), пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани реакции, описани в продуктовата информация на прилагания перорално СYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Votubia не се препоръчва за приложение при пациенти:

- **на възраст ≥ 18 години със СЕГА или рефрактерни гърчове** и съпътстваща тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) освен ако потенциалната полза не превишава риска (вж. точки 4.2 и 5.2).
- **на възраст < 18 години със СЕГА или рефрактерни гърчове** и съпътстващо чернодробно увреждане (клас А, В или С по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ваксинации

Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечението с Votubia (вж. точка 4.5). При педиатрични пациенти със СЕГА, при които не е необходимо веднага да се започне лечение, се препоръчва да се приключат ваксинациите с всички препоръчителни за детската възраст живи противовирусни ваксини, преди започване на лечението, съгласно местните ръководства за лечение.

Усложнения при зарастване на рани

Нарушеното зарастване на рани е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително Votubia. Необходимо е повишено внимание при употребата на Votubia в периперативния период.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Усложнения от лъчелечение

Съобщава се за сериозни и тежки радиационни реакции (като радиационен езофагит, радиационен пневмонит и радиационно увреждане на кожата), включително и летални случаи, когато еверолимус е приеман по време на или скоро след лъчелечение. Следователно, трябва да се внимава за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус в тясна времева връзка с лъчелечение.

В допълнение се съобщава за синдром на радиационна памет (radiation recall syndrome, RRS) при пациенти, приемащи еверолимус, които са били подложени на лъчелечение в миналото. В случай на RRS трябва да се обмисли прекъсване или спиране на лечението с еверолимус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еверолимус е субстрат на CYP3A4, а също така е субстрат и умерен инхибитор на Pgp. Поради тази причина абсорбцията и последващото елиминиране на еверолимус могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които повлияват CYP3A4 и/или Pgp. *In vitro* еверолимус е конкурентивен инхибитор на CYP3A4 и смесен инхибитор на CYP2D6.

Известни и теоретични взаимодействия с избрани инхибитори и индуктори на CYP3A4 и Pgp са изброени в Таблица 3 по-долу.

Инхибиторите на CYP3A4 и Pgp повишават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са инхибитори на CYP3A4 или Pgp, могат да повишат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез понижаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Индукторите на CYP3A4 и Pgp понижават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са индуктори на CYP3A4 или Pgp, могат да понижат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез повишаване на метаболизма, или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Таблица 3 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

| Активно вещество, с което взаимодейства | Взаимодействие – Промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон) | Препоръки, свързани с едновременното прилагане |
|---|---|--|
| Мощни инхибитори на CYP3A4/PgP | | |
| Кетоконазол | AUC ↑15,3 пъти (диапазон 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 пъти (диапазон 2,6-7,0) | Не се препоръчва съпътстващо лечение с Votubia и мощни инхибитори на PgP. |
| Итраконазол, позаконазол, вориконазол | Не е проучвано. Очаква се силно повишаване на концентрацията на еверолимус. | |
| Телитромицин, klarитромицин | | |
| Нефазодон | | |
| Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир | | |
| | | |
| Умерени инхибитори на CYP3A4/PgP | | |
| Еритромицин | AUC ↑4,4 пъти (диапазон 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 пъти (диапазон 0,9-3,5) | Необходимо е повишено внимание, ако прилагането в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 или PgP не може да се избегне. Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на CYP3A4 или PgP, дневната доза трябва да се намали приблизително с 50%. Може да се наложи и по-нататъшно намаляване на дозата, за овладяване на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). Поне 1 седмица след добавянето на умерен CYP3A4 или PgP инхибитор трябва да се направи оценка на най-ниските плазмени нива на еверолимус. При спиране |
| Иматиниб | AUC ↑ 3,7 пъти C _{max} ↑ 2,2 пъти | |
| Верапамил | AUC ↑3,5 пъти (диапазон 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 пъти (диапазон 1,3-3,8) | |
| Перорален циклоспорин | AUC ↑2,7 пъти (диапазон 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 пъти (диапазон 1,3-2,6) | |
| Канабидиол (инхибитор на PgP) | AUC ↑2,5 пъти C _{max} ↑2,5 пъти | |
| Флуконазол | Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция. | |
| Дилтиазем | | |
| Дронедарон | | |

| | | |
|--|--|---|
| Ампренавир, фосампренавир | Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция. | на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на почистване от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на Votubia да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. Поне 1 седмица по-късно трябва отново да се направи оценка на най-ниските плазмени нива (вж. точки 4.2 и 4.4). |
| Сок от грейпфрут или други храни, повлияващи CYP3A4/PgP | Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция (ефектът варира значително). | Комбинацията трябва да се избягва. |
| Мощни и умерени индуктори на CYP3A4 | | |
| Рифампицин | AUC ↓63% (диапазон 0-80%) C _{max} ↓58% (диапазон 10-70%) | Едновременната употреба с мощни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. |
| Дексаметазон | Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията. | При пациенти със СЕГА, които приемат по същото време мощни индуктори на CYP3A4 е възможно да се наложи повишаване на дозата на Votubia, за да се постигне същата експозиция, както при пациентите, които не приемат мощни индуктори. Дозата трябва да се титрира до постигане на най-ниски плазмени нива от 5 до 15 ng/ml, както е описано по-долу. При пациенти с гърчове, които съпътстващо приемат мощни индуктори на CYP3A4 (напр. ензим индуциращите антиепилептици карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) при започване на лечение с еверолимус се налага повишаване на началната доза, за да се постигне минимална плазмена концентрация от 5 до 15 ng/ml (вж. Таблица 1). При пациенти, които не приемат съпътстващо лечение с мощни индуктори при започване на лечение с еверолимус, едновременното приложение може да наложи повишаване на дозата на Votubia. Ако концентрацията е под 5 ng/ml, |
| Антиепилептици (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) | Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията. | |
| Ефавиренц, невирапин | Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията. | |
| | | |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>дневната доза може да се повиши на стъпки от 1 до 4 mg, като се проверяват минималните нива и се прави оценка на поносимостта преди повишаване на дозата.</p> <p>Добавянето на друг мощен индуктор на СУРЗА4, който да се приема съпътстващо, може да не налага допълнително коригиране на дозата. Необходимо е да се оцени минималната плазмена концентрация на еверолимус 2 седмици след започване на допълнителния индуктор. Дозата се адаптира на стъпки от 1 до 4 mg, според нуждите, за да се поддържа прицелната плазмена концентрация.</p> <p>Спирането на един от многото мощни индуктори на СУРЗА4 може да не налага допълнително коригиране на дозата. Необходимо е да се оцени минималната плазмена концентрация на еверолимус 2 седмици след спирането на единия от множеството мощни индуктори на СУРЗА4. При спиране на всички мощни индуктори, трябва да се предвиди период на очистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на Votubia да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане. Необходимо е да се направи оценка на минималната плазмена концентрация на еверолимус от 2 до 4 седмици по-късно, тъй като трябва да се вземе под внимание времето за естественото разграждане на индуцираните ензими (вж. точки 4.2 и 4.4).</p> |
| <p>Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> | <p>Не е проучвано. Очаква се силно понижаване на експозицията.</p> | <p>Препарати, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се използват по време на лечението с еверолимус.</p> |

Лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от еверолимус

Въз основа на получените *in vitro* резултати, системните концентрации, които се получават след перорален прием на дневни дози от 10 mg, правят инхибирането на Pgp, CYP3A4 и CYP2D6 малко вероятно. Въпреки това, инхибиране на CYP3A4 и Pgp не може да се изключи.

Проучване за взаимодействия при здрави доброволци показва, че едновременното прилагане на перорална доза мидазолам (чувствителен на CYP3A субстрат) с еверолимус, води до 25% повишение на C_{max} на мидазолам и 30% повишение на $AUC_{(0-inf)}$ на мидазолам. Ефектът се дължи вероятно на потискане на чревните CYP3A4 от еверолимус. Следователно еверолимус може да повлияе бионаличността на едновременно приложените перорално субстрати на CYP3A4. Въпреки това, не се очаква клинично значим ефект върху експозицията на прилаганите CYP3A4 субстрати със системно действие (вж. точка 4.4).

В EXIST-3 (проучване CRAD001M2304) еверолимус повишава минималните плазмени концентрации на антиепилептиците карбамазепин, клобазам и метаболитът на клобазам N-дезметилклобазам с около 10%. Повишаването на минималните плазмени концентрации на тези антиепилептици може да не е клинично значимо, но при антиепилептиците с тесен терапевтичен индекс, напр. карбамазепин, може да се има предвид коригиране на дозата. Еверолимус не повлиява минималните плазмени концентрации на антиепилептиците, които са субстрати на CYP3A4 (клоназепам, диазепам, фелбамат и зонисамид).

Едновременно приложение с ACE инхибитори

Пациентите, които по същото време приемат ACE инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.4).

Съпътстваща кетогенна диета

Ефектът на кетогенната диета може да бъде постигнат чрез инхибиране на mTOR. Поради липса на клинични данни, не може да се изключи вероятността от адитивен ефект при нежеланите събития, когато се приема еверолимус в съчетание с кетогенна диета.

Ваксинации

Имунният отговорът към ваксините може да бъде повлиян и поради тази причина ваксините да бъдат по-малко ефективни по време на лечение с Votubia. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение с Votubia. Примери за живи ваксини са интраназална противогрипна ваксина, ваксина против морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin) ваксина, ваксина против жълта треска, варицела и TY21a тифоидна ваксина.

Лъчелечение

Съобщава се за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например, перорална, чрез инжекции или имплантационни несъдържащи естроген хормонални методи на контрацепция, прогестерон-базирана контрацепция, хистеректомия, лигиране на тръбите, пълно въздържание, бариерни методи за контрацепция, вътрематочни устройства (IUD) и/или женска/мъжка стерилизация) по време на лечението с еверолимус и в продължение на 8 седмици след приключване на лечението.

Пациентите от мъжки пол не трябва да бъдат възпирани да имат деца.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на еверолимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриотоксичност и фетотоксичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Еверолимус не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата. При плъхове еверолимус и/или неговите метаболити преминават свободно в млякото (вж. точка 5.3). Поради тази причина жени, които приемат еверолимус, не трябва да кърмят по време на лечението и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Фертилитет

Възможността еверолимус да предизвиква инфертилитет при мъже и при жени не е установена. При жени обаче са наблюдавани случаи на вторична аменорея, свързана с дисбаланс между лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) (вж. също точка 5.3 за предклинични наблюдения по отношение на мъжката и женската репродуктивна система). Въз основа на неклинични данни, мъжкият и женският фертилитет може да бъде компрометиран при лечение с еверолимус (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Votubia повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да внимават, докато шофират или работят с машини, ако почувстват умора по време на лечението с *Votubia*.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, основни фаза III проучвания, включително двойнослепи и открити периоди на лечение и едно нерандомизирано, открито фаза II проучване с едно рамо допринасят за изграждането на профила на безопасност на Votubia (n=612, включително 409 пациенти на възраст <18 години; медиана на продължителност на експозицията 36,8 месеца [интервал 0,5 до 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III клинично проучване, сравняващо адювантното лечение при ниска и висока експозиция на еверолимус (ниска минимална плазмена концентрация [LT] интервал 3-7 ng/ml [n=117] и висока минимална плазмена концентрация [HT] интервал 9-15 ng/ml [n=130]) спрямо плацебо (n=119), при пациенти с КТС и рефрактерни парциални гърчове, получаващи от 1 до 3 антиепилептика. Медианата на продължителността на двойнозаслепения период е 18 седмици. Кумулативната медиана на продължителност на експозицията на Votubia (361 пациенти, които са взели най-малко една доза еверолимус) е 30,4 месеца (интервал 0,5 до 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III клинично проучване на еверолимус (n=79) спрямо плацебо (n=39) при пациенти с КТС и бъбречен ангиомиолипом (n=113) или спорадична лимфангиолеиомиоматоза (ЛЯМ) плюс бъбречен ангиомиолипом (n=5). Медианата на продължителността на заслепената фаза на лечение в проучването е 48,1 седмици (интервал 2 до 115) при пациентите, приемащи Votubia и 45,0 седмици (интервал 9 до 115) при приемащите плацебо. Кумулативната медиана на продължителността на експозиция на Votubia (112 пациенти, които са приели поне една доза еверолимус) е 46,9 месеца (интервал 0,5 до 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): рандомизирано, двойносляпо, контролирано, фаза III клинично проучване на еверолимус (n=78) спрямо плацебо (n=39) при пациенти с КТС, които имат СЕГА, независимо от възрастта. Медианата на продължителността на заслепената фаза на лечение е 52,2 седмици (интервал 24 до 89) при пациентите, приемащи Votubia и 46,6 седмици (интервал 14 до 88) при тези на лечение с плацебо. Кумулативната медиана на продължителността на експозиция на Votubia (111 пациенти, които са приели поне една доза еверолимус) е 47,1 месеца (интервал от 1,9 до 58,3).
- CRAD001C2485: проспективно, отворено фаза II проучване с едно рамо на еверолимус при пациенти със СЕГА (n=28). Медианата на продължителността на експозицията е 67,8 месеца (интервал 4,7 до 83,2).

Нежеланите събития, за които се счита, че са свързани с прием на Votubia (нежелани реакции), базирани на преглед и медицинска оценка на всички съобщени нежелани събития от горепосочените проучвания, са описани по-долу.

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 1/10$) от сборния анализ на данните за безопасност са (в низходящ ред): стоматит, пирексия, назофарингит, диария, инфекция на горните дихателни пътища, повръщане, кашлица, обрив, главоболие, аменорея, акне, пневмония, инфекция на пикочните пътища, синусит, нередовен менструален цикъл, фарингит, понижен апетит, умора, хиперхолестеролемия и хипертония.

Най-честите нежелани реакции степен 3-4 (с честота $\geq 1\%$) са пневмония, стоматит, аменорея, неутропения, пирексия, нередовен менструален цикъл, хипофосфатемия, диария и целулит. Степенуването е съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ) версия 3.0 и 4.03.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 показва честотата на нежеланите реакции въз основа на сборните данни за пациентите, приемащи еверолимус в хода на трите проучвания при КТС (включително двете двойно-слепи и отвореното продължение). Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органи класове. Категориите честоти са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции, докладвани по време на проучвания при КТС

| | |
|--|--|
| Инфекции и инфестации | |
| Много чести | Назофарингит, инфекция на горни дихателни пътища, пневмония ^a , инфекция на пикочните пътища, синусит, фарингит |
| Чести | Отитис медия, целулит, стрептококов фарингит, вирусен гастроентерит, гингивит |
| Нечести | Херпес зостер, сепсис, вирусен бронхит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| Чести | Анемия, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, лимфопения |
| Нарушения на имунната система | |
| Чести | Свръхчувствителност |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| Много чести | Понижен апетит, хиперхолестеролемия |
| Чести | Хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия, хипергликемия |
| Психични нарушения | |
| Чести | Безсъние, агресия, раздразнителност |
| Нарушения на нервната система | |
| Много чести | Главоболие |
| Нечести | Дисгеузия |
| Съдови нарушения | |
| Много чести | Хипертония |
| Чести | Лимфедем |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Много чести | Кашлица |
| Чести | Епистаксис, пневмонит |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Много чести | Стоматит ^b , диария, повръщане |
| Чести | Запек, гадене, коремна болка, флатуленция, болка в устата, гастри |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Много чести | Обрив ^b , акне |
| Чести | Суха кожа, акнеиформен дерматит, пруритус, алоpecia |
| Нечести | Ангиоедем |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | |
| Нечести | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | |
| Чести | Протеинурия |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | |
| Много чести | Аменорея ^f , нередовен менструален цикъл ^f |
| Чести | Менорагия, киста на яйчника, вагинална хеморагия |
| Нечести | Забавяне на менструалния цикъл ^f |

| | |
|---|--|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | |
| Много чести | Пирексия, умора |
| Изследвания | |
| Чести | Повишаване на лактатдеhidрогеназата в кръвта, повишаване на лутеинизиращия хормон в кръвта, намаляване на теглото |
| Нечести | Повишаване на фоликулостимулиращия хормон в кръвта |
| Травма, отравяне и процедурни усложнения | |
| С неизвестна честота ^д | Синдром на радиационна памет, потенциране на радиационна реакция |
| ^а | Включва пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) (PJP, PCP). |
| ^б | Включва (много чести) stomатит, улцерации в устата, афтозни улцерации (чести), улцерации по езика, улцерации по устните и (нечести) болка във венците, глосит. |
| ^в | Включва (много чести) обрив; (чести) еритематозен обрив, еритем и (нечести) генерализиран обрив, макулопапулозен обрив, макулозен обрив. |
| ^г | Честотата е определена въз основа на броя на жените на възраст от 10 до 55 години по време на лечението в сборните данни. |
| ^д | Нежелани реакции, установени в постмаркетинговите условия. |

Описание на избрани нежелани реакции

В хода на клиничните проучвания еверолимус е свързан със сериозни случаи на реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, включително с летален изход. Реактивирането на инфекции е очаквана реакция по време на имunosупресия.

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е бил свързан със случаи на бъбречна недостатъчност (включително с летален изход), протеинурия и повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

В хода на клиничните проучвания еверолимус е бил свързан със случаи на хеморагия. В редки случаи е наблюдаван летален изход, при лечение на онкологични заболявания (вж. точка 4.4). Не се съобщава за сериозни случаи на бъбречни хеморагии в хода на лечението на КТС.

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Други значими нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания при онкологични пациенти и постмаркетинговите спонтанни съобщения са сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза, нарушено заздравяване на раните и хипергликемия.

В клиничните проучвания и в постмаркетинговите спонтанни съобщения ангиоедем се съобщава със и без едновременно приложение на ACE инхибитори (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

В основното фаза II проучване 22 от 28-те пациенти със СЕГА са били на възраст под 18 години, а в основното фаза III проучване, 101 от 117-те пациенти със СЕГА, взели участие в проучването, са били на възраст под 18 години. В основното фаза III проучване при пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, 299 от 366-те пациенти, взели участие в проучването са били на възраст под 18 години. Профилът, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са съответствали като цяло на тези, наблюдавани при възрастни, с изключение на инфекциите, които са били съобщавани с по-висока честота и тежест при децата на възраст под 6 години. Общо 49 от 137-те пациенти (36%) на възраст <6 години са имали инфекции степен 3/4 спрямо 53 от 272-те пациенти (19%) на възраст от 6 до <18 години и 27 от 203-та пациенти (13%) на възраст ≥18 години. Съобщават се два случая с летален изход поради инфекция при 409 пациенти на възраст <18 години, приемащи еверолимус.

Старческа възраст

В сборни данни за безопасност при възрастни с онкологични заболявания, 37% от пациентите, лекувани с еверолимус са били на възраст ≥65 години. Броят на онкологичните пациенти, получили нежелана реакция, която е довела до спирането на еверолимус е бил по-висок при пациентите на възраст ≥65 години (20% спрямо 13%). Най-честите нежелани реакции, водещи до спиране на лечението са били пневмонит (включително интерстициална белодробна болест), умора, диспнея и стоматит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Докладваният опит с предозиране при хора е силно ограничен. Единични дози до 70 mg са били прилагани с приемлива поносимост при проучвания за остра токсичност.

Най-важното е да се определят нивата на еверолимус в кръвта в случай на подозирано предозиране. При всички случаи на предозиране е необходимо да се предприемат общи поддържащи мерки. Еверолимус не се счита за диализируем в някаква клинично значима степен (по-малко от 10% се отстраняват в рамките на 6 часа при хемодиализа).

Педиатрична популация

Ограничен брой педиатрични пациенти са били изложени на дози по-високи от 10 mg/m²/дневно. При въпросните случаи няма съобщения за прояви на обща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EG02

Механизъм на действие

Еверолимус е селективен mTOR (ензим, таргетен за рапамицин при бозайници) инхибитор. mTOR е ключова серин-треонин киназа, чиято активност е повишена при голям брой от човешките неоплазми. Еверолимус се свързва с интрацелуларния протеин FKBP-12, формирайки комплекс, който инхибира активността на mTOR комплекс-1 (mTORC1). Инхибирането на mTORC1 сигналния път интерферира с транслацията и синтеза на протеини, чрез понижаване на активността на S6 рибозомната протеин киназа (S6K1) и еукариотния елонгиращ фактор 4E-свързващ протеин (4EVP-1), които регулират протеините, участващи в клетъчния цикъл, ангиогенезата и гликолизата. Еверолимус може да понижи нивата на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF). При пациентите с КТС, лечението с еверолимус повишава нивата на VEGF-A и понижава тези на VEGF-D. Еверолимус е мощен инхибитор на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намалява гликолизата при солидни тумори *in vitro* и *in vivo*.

Двата първични регулатора на mTORC1 сигналния път са онкогенните супресори комплекс туберозна склероза 1 и 2 (KTC1, KTC2). Загубата на KTC1 или на KTC2 води до повишаване на нивата на rheb-ГТФ, ГТФ-аза, принадлежаща към RAS фамилията, която взаимодейства с mTORC1 и води до неговото активиране. Активирането на mTORC1 води до по-нататъшното активиране на киназна сигнална каскада, включително активиране на S6 киназата. При синдромния КТС в резултата на мутация се инактивира KTC1 или KTC2 гена, което води до образуване на хамартоми по цялото тяло. Освен патологични промени в мозъчната тъкан (като кортикални тубери), които могат да предизвикат припадъци, mTOR сигналният път е въввлечен също така в патогенезата на епилепсия при КТС. mTOR регулира протеиновия синтез и множество, контролирани от тях клетъчни функции, които могат да повлияят възбудимостта на невроните и епилептогенезата. Свърхактивирането на mTOR води до невронална дисплазия, аберантна аксоногенеза и образуване на дендрити, засилени възбудни импулси в синапсите, намалена миелинизация и разрушаване на кортикалната ламинарна структура, което предизвиква нарушения в развитието и функцията на невроните. Предклинични проучвания на mTOR модели на дисрегулация в мозъка показват, че лечението с mTOR инхибитор като еверолимус може да удължи преживяемостта, да потисне гърчовете, да предотврати възникването на нови гърчове и да предпази от преждевременна смърт. В резюме, еверолимус е високоактивен в този невронален модел на КТС, с благоприятни ефекти, които очевидно се дължат на ефектите на mTORC1 инхибирането. Въпреки това, точният механизъм на действие за намаляване на гърчовете, свързани с КТС, не е напълно изяснен.

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза III проучване при пациенти с КТС и рефрактени гърчове

EXIST-3 (Проучване CRAD001M2304) рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово, фаза III проучване с три рамена на Votubia спрямо плацебо като адювантно лечение е проведено при пациенти с КТС и рефрактерни парциални гърчове. В проучването парциалните гърчове са определени като всички, потвърдени чрез електроенцефалограма (ЕЕГ) сензорни гърчове или моторни гърчове, при които генерализирано начало не е доказано на миналото ЕЕГ. Пациентите са лекувани съпътстващо с от 1 до 3 антиепилептика, с установена доза, преди да бъдат включени в проучването. Проучването се състои от три фази: 8-седмична наблюдателна фаза на изходното ниво; 18-седмична двойносляпа, плацебо-контролирана основна фаза на лечение (състояща се от периоди на титриране и поддържане), фаза на продължение ≥ 48 седмици, в която всички пациенти получават Votubia и фаза след продължението ≤ 48 седмици, в която всички пациенти получават Votubia.

Проучването изследва независимо две различни първични крайни точки: 1) степен на повлияване, дефинирана като намаляване поне с 50% на честотата на парциалните гърчове спрямо изходното ниво по време на поддържащия период на основната фаза; и 2) процентно намаление на честотата на парциалните гърчове спрямо изходното ниво по време на поддържащия период на основната фаза.

Вторичните крайни точки включват липса на гърчове, процент пациенти с намаление на честотата на гърчовете $\geq 25\%$ спрямо изходното ниво, разпределение на намалението на честотата на гърчовете спрямо изходното ниво ($\leq -25\%$, $> -25\%$ до $< 25\%$; $\geq 25\%$ до $< 50\%$; $\geq 50\%$ до $< 75\%$; $\geq 75\%$ до $< 100\%$; 100%), дългосрочна оценка на честотата на гърчовете и общо качество на живот.

Общо 366 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1,09:1 на Votubia (n=117) ниска минимална плазмена концентрация [LT] интервал (3 до 7 ng/ml), Votubia (n=130) висока минимална плазмена концентрация (HT) интервал (9 до 15 ng/ml) или плацебо (n=119). Медианата на възрастта в общата популация е 10,1 години (интервал: 2,2-56,3; 28,4% < 6 години, 30,9% 6 до < 12 години, 22,4% 12 до < 18 години и 18,3% > 18 години). Медианата на продължителността на лечението е 18 седмици и в трите рамена в основната фаза и 90 седмици (21 месеца), като се имат предвид основната фаза и фазата на продължение.

На изходно ниво, 19,4% от пациентите имат фокални гърчове със запазено съзнание (сензорни, потвърдени преди това чрез ЕЕГ или моторни), 45,1% имат фокални гърчове с нарушено съзнание (предимно немоторни), 69,1% имат фокални моторни гърчове (т.е. фокални моторни гърчове с нарушено съзнание и/или вторични генерализирани гърчове) и 1,6% имат генерализирани гърчове (потвърдени преди това чрез ЕЕГ). Медианата на честотата на гърчовете на изходно ниво в терапевтичните рамена е 35, 38, и 42 гърча на 28 дни съответно във Votubia LT, Votubia HT и плацебо групите. Повечето пациенти (67%) имат неуспех при лечение с 5 или повече антиепилептика преди да бъдат включени в проучването, а 41,0% и 47,8% от пациентите приемат съответно 2 и ≥ 3 антиепилептика по време на проучването. Изходните данни показват леко до умерено умствено изоставане при пациентите на възраст 6-18 години (скор от 60-70 по скалата за Сложно адаптивно поведение и комуникация, ежедневни умения и социализация - Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization Domain Scores).

Резултатите за ефикасност за първичната крайна точка са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5 EXIST-3 – Степен на повлияване на честотата на гърчовете (първична крайна точка)

| Статистика | Votubia | | Плацебо N=119 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Прицелна LT от 3-7 ng/ml N=117 | Прицелна HT от 9-15 ng/ml N=130 | |
| Повлияли се – n (%) | 33 (28,2) | 52 (40,0) | 18 (15,1) |
| Степен на повлияване 95% CI ^a | 20,3, 37,3 | 31,5, 49,0 | 9,2, 22,8 |
| Съотношение на шансовете (спрямо плацебо)^b | 2,21 | 3,93 | |
| 95% CI | 1,16, 4,20 | 2,10, 7,32 | |
| p-стойност (спрямо плацебо) ^b | 0,008 | <0,001 | |
| Статистическа значимост по метода на Bonferroni-Holm ^c | Да | Да | |
| Неповлияли се – n (%) | 84 (71,8) | 78 (60,0) | 101 (84,9) |

^a Точен 95% CI, получен по метода на Clopper-Pearson

^b Съотношение на шансовете и неговият 95% CI, получен с помощта на логистична регресия, стратифицирана според възрастова подгрупа. Съотношение на шансовете >1 е в полза на рамото на еверолимус.

^c p-стойности, получени от Cochran-Mantel-Haenszel теста, стратифицирани според възрастова подгрупа

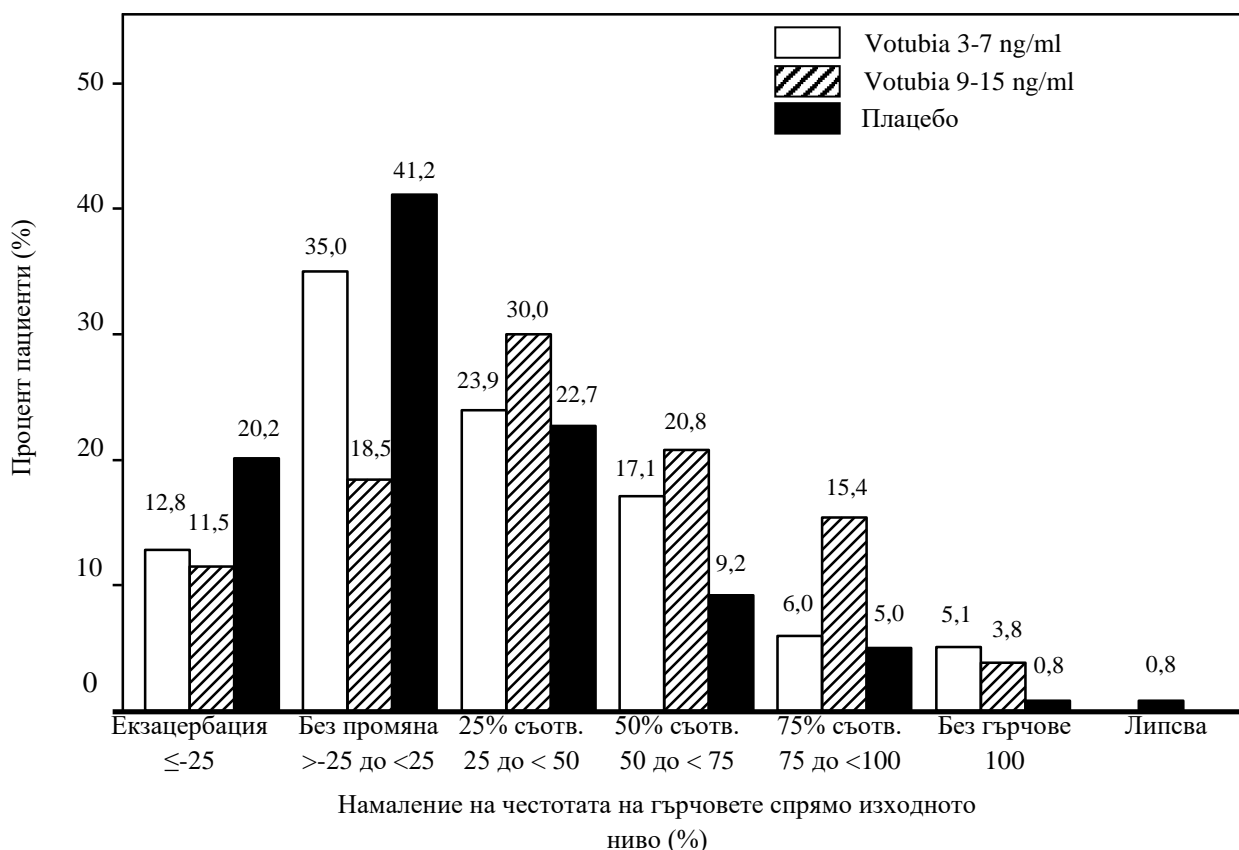
^d Вероятност за грешка при множествени сравнения 2,5%, едностранна

Подобни резултати са намерени при анализ на средния процент на намаление от изходното ниво на честотата на гърчовете (друга първична крайна точка): 29,3% (95% CI: 18,8, 41,9) в рамото на Votubia LT, 39,6% (95% CI: 35,0, 48,7) в рамото на Votubia HT и 14,9% (95% CI: 0,1, 21,7) в рамото на плацебо. P-стойностите за превъзходство спрямо плацебо са 0,003 (LT) и <0,001 (HT).

Процентът на пациентите без гърч (процентът на пациентите, които са без гърчове по време на поддържащия период на основната фаза) е 5,1% (95% CI: 1,9, 10,8) и 3,8% (95% CI: 1,3, 8,7) съответно в рамената на Votubia LT и HT спрямо 0,8% (95% CI: 0,0, 4,6) при пациентите в рамото на плацебо.

По-високият процент на благоприятно повлияване по отношение на всички изследвани категории е убедителен в рамената на Votubia LT и HT отнесени към плацебо (Фигура 1). Освен това, почти два пъти повече пациенти в рамото на плацебо имат екзацербация на гърчовете при сравнение с Votubia LT и HT рамената.

Фигура 1 EXIST-3 – Разпределение на намалението на честотата на гърчовете спрямо изходното ниво



Наблюдава се хомогенен и траен ефект на еверолимус във всички, оценени по отношение на първичните крайни точки за ефикасност подгрупи според: възрастта (Таблица 6), пола, расата и етническият произход, вида на гърчовете, честота на гърчовете на изходно ниво, броя и името на съпътстващите антиепилептици и характеристиките на КТС (ангиомиолипом, СЕГА, състояние на кортикалните тубери). Ефектът на еверолимус при инфантилни/епилептични спазми или при гърчове, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, не е проучван и не е доказан при генерализирани пристъпи и индивиди без кортикални тубери.

Таблица 6 EXIST-3 – Степен на повлияване на честотата на гърчовете според възрастта

| Възраст | Votubia | | Плацебо N=119 |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| | Прицелна LT от 3-7 ng/ml N=117 | Прицелна HT от 9-15 ng/ml N=130 | |
| <6 години | n=33 | n=37 | n=34 |
| Степен на повлияване (95% CI) ^a | 30,3 (15,6, 48,7) | 59,5 (42,1, 75,2) | 17,6 (6,8, 34,5) |
| 6 до <12 години | n=37 | n=39 | n=37 |
| Степен на повлияване (95% CI) ^a | 29,7 (15,9, 47,0) | 28,2 (15,0, 44,9) | 10,8 (3,0, 25,4) |
| 12 до <18 години | n=26 | n=31 | n=25 |
| Степен на повлияване (95% CI) ^a | 23,1 (9,0, 43,6) | 32,3 (16,7, 51,4) | 16,0 (4,5, 36,1) |
| ≥18 години^b | n=21 | n=23 | n=23 |
| Степен на повлияване (95% CI) ^a | 28,6 (11,3, 52,2) | 39,1 (19,7, 61,5) | 17,4 (5,0, 38,8) |

^a Точен 95% CI, получен по метода на Clopper-Pearson

^b Липсват данни за ефикасност при пациенти в старческа възраст

В края на основната фазата, общото качество на живот на пациентите на възраст от 2 до <11 години (измерено чрез скората на средната промяна от изходно ниво в общото качество на живот [общ скор] във Въпросник за епилепсия при деца Childhood Epilepsy Questionnaire [QOLCE]) се запазва във всяко рамо на лечение с Votubia, както и в рамото на плацебо.

Намалението на честотата на гърчове се запазва в рамките на период на оценяване от приблизително 2 години. Въз основа на анализ на чувствителността, предвид пациентите, които преждевременно са преустановили приема на еверолимус поради липса на отговор, се наблюдава честота на отговор 38,4% (95% CI: 33,4; 43,7) и 44,4% (95% CI: 38,2; 50,7) съответно 1 и 2 години след експозицията на еверолимус.

Фаза III проучване при пациенти със СЕГА

EXIST-1 (Проучване CRAD001M2301) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово фаза III проучване на Votubia спрямо плацебо, проведено при пациенти със СЕГА, независимо от възрастта. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или Votubia, или плацебо. За включване в проучването е било необходимо наличието поне на една лезия на СЕГА с диаметър $\geq 1,0$ cm в най-дългата си част, доказана с помощта на ЯМР (въз основа на местната радиологична оценка). Освен това, за включване в проучването са били необходими радиологични данни за нараснали СЕГА, наличие на нова лезия на СЕГА с диаметър ≥ 1 cm в най-дългата си част, новопоявила се или влошаваща се хидроцефалия.

Първична крайна точка за ефикасност е била степента на повлияване на СЕГА въз основа на независим централен радиологичен преглед. Анализът е стратифициран въз основа на използваните ензим-индуциращи антиепилептици при рандомизацията (да/не).

Ключови вторични крайни точки, степенувани по важност, са били абсолютната промяна в честотата на общия брой на пристъпите, документирани чрез 24-часово ЕЕГ на 24-та седмица спрямо изходната стойност, времето до прогресия на СЕГА и степента на повлияване на кожните лезии.

Общо 117 пациенти са рандомизирани, 78 на Votubia и 39 на плацебо. Двете терапевтични рамена като цяло са добре балансирани по отношение на демографските и изходните характеристики на заболяването, и анамнезата за предшествващи терапии на СЕГА. В общата популация 57,3% от пациентите са били мъже и 93,2% са били от бялата раса. Медианата на възрастта за общата популация е била 9,5 години (възрастов интервал за рамото на Votubia: 1,0 до 23,9; възрастов интервал за плацебо рамото: 0,8 до 26,6), 69,2% от пациентите са били на възраст 3 до <18 години и 17,1% са били на възраст <3 години при включване в проучването.

От включените пациенти 79,5% имат двустранни СЕГА, 42,7% имат ≥ 2 прицелни СЕГА лезии, 25,6% имат по-слаб растеж, при 9,4% има данни за дълбока паренхимна инвазия, 6,8% имат радиологични данни за хидроцефалия, а при 6,8% е проведено предхождащо оперативно лечение на СЕГА. 94,0% имат кожни лезии на изходно ниво и 37,6% имат прицелни бъбречни ангиомиолипوماتозни лезии (поне един ангиомиолипом ≥ 1 cm в най-дългия диаметър).

Средната продължителност на заслепеното проучване е била 9,6 месеца (интервал: 5,5 до 18,1) при пациентите, получаващи Votubia и 8,3 месеца (интервал: 3,2 до 18,3) при тези, получаващи плацебо.

Резултатите показват, че Votubia превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна точка за най-добро цялостно повлияване на СЕГА ($p < 0,0001$). Процентът на повлияване е 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) в рамото на Votubia спрямо 0% (95% CI: 0,0, 9,0) в плацебо рамото (Таблица 7). Освен това всичките 8 пациенти във Votubia рамото, при които е имало радиологични данни за хидроцефалия на изходно ниво, имат намаляване на обема на вентрикулите.

На пациентите, лекувани първоначално с плацебо, е било позволено да преминат на еверолимус в момента на прогресия на СЕГА и когато става ясно, че лечението с еверолимус превъзхожда лечението с плацебо. Всички пациенти, получили поне една доза еверолимус, са били проследени до спирането на приема на лекарствения продукт или до края на проучването. Към момента на крайния анализ медианата на продължителността на експозицията при всички пациенти е 204,9 седмици (граница: 8,1 до 253,7). При крайния анализ най-добрата степен на повлияване на СЕГА нараства на 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0).

При нито един пациент не е била необходима хирургична интервенция, свързана със СЕГА, през цялата продължителност на проучването.

Таблица 7 EXIST-1 – Повлияване на СЕГА

| | Първичен анализ ³ | | | Краен анализ ⁴ |
|---|------------------------------|-----------------|------------|---------------------------|
| | Votubia N=78 | Плацебо N=39 | р-стойност | Votubia N=111 |
| Степен на повлияване на СЕГА ^{1,2} - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95% CI | 24,2, 46,2 | 0,0, 9,0 | | 47,9; 67,0 |
| Най-добро цялостно повлияване на СЕГА- (%) | | | | |
| Повлияване | 34,6 | 0 | | 57,7 |
| Стабилно заболяване | 62,8 | 92,3 | | 39,6 |
| Прогресия | 0 | 7,7 | | 0 |
| Не може да бъде направена оценка | 2,6 | 0 | | 2,7 |

¹ Съгласно независим, централен радиологичен преглед

² Повлияването на СЕГА е потвърдено при повторен скенер. Наличието на повлияване се дефинира като: $\geq 50\%$ намаляване на общия обем на СЕГА спрямо изходния плюс липса на изразено влошаване на СЕГА лезиите, които не са били прицелни, плюс липса на нови СЕГА лезии с дължина ≥ 1 cm в най-дългия диаметър, плюс липса на новопоявила се или влошаваща се хидроцефалия

³ Първичен анализ на двойнослепия период

⁴ Крайният анализ включва пациентите, преминали от плацебо групата; медианата на продължителност на експозицията на еверолимус е 204,9 седмици

Последователни ефекти от лечението са наблюдавани във всички оценявани подгрупи (напр. употреба на ензим-индуциращи антиепилептици спрямо без употреба на спрямо ензим-индуциращи антиепилептици, пол и възраст) при първичния анализ.

По време на двойнослепия период намаляването на обема на СЕГА е било видимо в рамките на първите 12 седмици от лечението с *Votubia*: 29,7% (22/74) от пациентите са имали $\geq 50\%$ намаляване на обема, а 73,0% (54/74) от пациентите са имали $\geq 30\%$ намаляване на обема. Трайното повлияване е доказано на 24-та седмица, 41,9% (31/74) от пациентите са имали $\geq 50\%$ намаляване, а 78,4% (58/74) от пациентите са имали $\geq 30\%$ намаляване в обема на СЕГА.

В популацията, лекувана с еверолимус в рамките на проучването (N=111), включително пациентите преминали от плацебо групата, повлияването на тумора, започващо най-рано след 12 седмици лечение с еверолимус, се наблюдава и в по-късните времеви точки. Процентът на пациентите, постигнали поне 50% намаляване в обема на СЕГА, е бил 45,9% (45/98) и 62,1% (41/66) на седмица 96 и 192 след започване на лечението с еверолимус. Също така, процентът на пациентите, постигнали поне 30% намаляване в обема на СЕГА, е бил 71,4% (70/98) и 77,3% (51/66) на седмица 96 и 192 след започване на лечението с еверолимус.

Анализът на първата ключова вторична крайна точка – промяна в честотата на гърчовете, е неубедителен; поради тази причина, въпреки факта, че резултатите, наблюдавани по отношение на останалите вторични крайни точки (време до прогресията на СЕГА и повлияване на кожните лезии) са положителни, те не могат да се докладват официално като статистически значими.

Медианата на времето до прогресия на СЕГА, въз основа на централен радиологичен преглед, не е достигната в нито едно от терапевтичните рамена. Прогресии са наблюдавани само в плацебо рамото (15,4%; $p=0,0002$). Изчисленият процент без прогресия на 6-ия месец е бил 100% в рамото на Votubia и 85,7% в плацебо рамото. Дългосрочното проследяване на пациентите, рандомизирани на еверолимус, и пациентите, рандомизирани на плацебо и след това преминали на еверолимус, демонстрира траен отговор.

Към момента на първичния анализ Votubia демонстрира клинично значимо подобрене на кожните лезии ($p=0,0004$), като процентът на повлияване е 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) в рамото на Votubia и 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) в плацебо рамото. При крайния анализ степента на повлияване на кожните лезии нараства на 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

Фаза II проучване при пациенти със СЕГА

Проведено е проспективно, отворено, фаза II проучване с едно рамо (Проучване CRAD001C2485), за оценяване на безопасността и ефикасността на Votubia при пациенти със СЕГА. За включване в проучването е било необходимо предоставянето на радиологични доказателства за нарастване на СЕГА в течение на времето.

Промените в обема на СЕГА по време на основната 6-месечна фаза на проучването са оценени чрез независимо централно радиологично изследване и са били първична крайна точка за ефикасност. След приключване на основната фаза, пациентите е можело да бъдат включени в продължение на проучването, при което на всеки 6 месеца е била правена оценка на обема на СЕГА.

Общо 28 пациенти са били подложени на лечение с Votubia; медианата на възрастта е била 11 години (граница 3 до 34), 61% мъже, 86% от бялата раса. Тринадесет пациенти (46%) са имали вторичен по-малък СЕГА, включително при 12 от тях в контралатералния вентрикул.

Обемът на първичния СЕГА е бил намален на 6-ия месец спрямо изходната стойност ($p<0,001$ [вж. Таблица 8]). При нито един от пациентите не е наблюдавано развитие на нови лезии, влошаване на хидроцефалията или повишаване на вътречерепното налягане, и при нито един не е била необходимо провеждането на оперативна резекция, или друг вид лечение на СЕГА.

Таблица 8 Промяна в обема на първичния СЕГА в течение на времето

| Обем на СЕГА (cm ³) | Независим централен преглед | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Изходна стойност n=28 | 6-ти месец n=27 | 12-ти месец n=26 | 24-ти месец n=24 | 36-ти месец n=23 | 48-ми месец n=24 | 60-ти месец n=23 |
| Първоначален обем на тумора | | | | | | | |
| Средно (стандартно отклонение) | 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) |
| Медиана | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Интервал | 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 |
| Намаляване спрямо изходните стойности | | | | | | | |
| Средно (стандартно отклонение) | | 1,19 (1,433) | 1,07 (1,276) | 1,25 (1,994) | 1,41 (1,814) | 1,43 (2,267) | 1,44 (2,230) |
| Медиана | | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,50 |
| Интервал | | 0,06 - 6,25 | 0,02 - 6,05 | -0,55 - 9,60 | 0,15 - 7,71 | 0,00 - 10,96 | -0,74 - 9,84 |
| Процентна промяна спрямо изходната стойност, 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) |
| Без промяна | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 |
| Нарастване | | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) |

Пълнотата и последователността на първичния анализ се подкрепят от:

- промяната в обема на първичния СЕГА, според оценката на местния изследовател ($p < 0,001$), със 75,0% и 39,3% от пациентите с редукция, съответно $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$
- промяната в общия обем на СЕГА, според независимия централен преглед ($p < 0,001$) или оценката на местния изследовател ($p < 0,001$).

Един от пациентите е отговорил на предварително зададените критерии за успех на лечението ($>75\%$ намаляване на обема на СЕГА) и временно е снет от лечение, обаче, поради наличието на данни за повторно нарастване на обема на СЕГА при следващото оценяване на 4,5 месеца, лечението е възобновено.

Дългосрочното проследяване със средна продължителност от 67,8 месеца (интервал: 4,7 до 83,2) показва трайна ефикасност.

Други проучвания

Стоматитът е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациентите на лечение с Votubia (вж. точки 4.4 и 4.8). В постмаркетингово проучване с едно рамо при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата (N=92), локално лечение с дексаметазон 0,5 mg/5 ml перорален разтвор без алкохол е прилаган при пациентките като вода за уста (4 пъти дневно през първите 8 седмици от лечението), от момента на започване на лечението с Afinitor (еверолимус, 10 mg/дневно) плюс екземестан (25 mg/ден), за да намали честотата и тежестта на случаите на стоматит. Честотата на случаите на стоматит от Степен ≥ 2 на 8-ма седмица е 2,4% (n=2/85 изследвани пациенти), което е по-ниско от исторически съобщаваната. Честотата на случаите на стоматит от Степен 1 е 18,8% (n=16/85) и няма съобщения за случаи на стоматит от Степен 3 или 4. Общият профил на безопасност в това проучване съответства на установения за еверолимус при приложение в онкологията или при КТС, с изключение на леко повишената честота на орална кандидоза, която се съобщава при 2,2% (n=2/92) от пациентите.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votubia във всички подгрупи на педиатричната популация при ангиомиолипом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Притежателят на разрешението за употреба е изпълнил плановете за педиатрични изследвания с Votubia при рефрактерна епилепсия, свързана с КТС. Тази кратка характеристика на продукта е актуализирана, за да включи резултатите от проучванията с Votubia при педиатричната популация (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При пациенти с авансирани солидни тумори пикова концентрация на еверолимус (C_{max}) се достига при медиана 1 час след ежедневно приложение на 5 и 10 mg еверолимус на гладно или с лека закуска без мазнини. C_{max} е пропорционална на дозите между 5 и 10 mg. Еверолимус е субстрат и умерен инхибитор на Pgp.

Ефект на храната

При здрави доброволци богатите на мазнини храни намаляват системната експозиция на Votubia 10 mg таблетки (измерена чрез AUC) с 22% и пиковата концентрация в кръвта C_{max} с 54%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 32% и C_{max} с 42%.

При здрави доброволци, приели единична доза от 9 mg (3 x 3 mg) Votubia диспергиращи се таблетки, под формата на суспензия, приемът на богати на мазнини храни е довел до намаляване на AUC с 11,7%, а на пиковата концентрация в кръвта C_{max} с 59,8%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 29,5%, а C_{max} с 50,2%.

Независимо от това, храната няма видим ефект върху профила концентрация-време на постабсорбционната фаза 24 часа след приема на всяка една от отделните дози.

Относителна бионаличност/биоеквивалентност

В проучване за относителна бионаличност AUC_{0-inf} на 5 x 1 mg еверолимус таблетки, приложени като суспензия във вода са еквивалентни на 5 x 1 mg еверолимус таблетки, приложени като цели таблетки, а C_{max} на 5 x 1 mg еверолимус таблетки като суспензия е 72% от тази на 5 x 1 mg цели таблетки еверолимус.

В проучване за биоеквивалентност AUC_{0-inf} на 5 mg диспергиращи се таблетки, приложени като суспензия във вода е еквивалентна на 5 x 1 mg цели таблетки еверолимус, а C_{max} на 5 mg диспергиращи се таблетки, като суспензия е 64% от тази на 5 x 1 mg цели таблетки еверолимус.

Разпределение

Съотношението кръв-плазма на еверолимус, което е дозозависимо в диапазона от 5 до 5 000 ng/ml, варира от 17% до 73%. Приблизително 20% от концентрацията на еверолимус в цяла кръв е съсредоточена в плазмата на болните от рак пациенти, приемащи Votubia 10 mg/ден. Свързването с плазмените протеини е приблизително 74% както при здрави доброволци, така и при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. При пациенти с авансирани солидни тумори V_d е 191 l за апарентния централен компартимент и 517 l за апарентния периферен компартимент.

Неклинични проучвания при плъхове показват:

- Бърз ъптейк на еверолимус в мозъка, последван от бавен ефлукс
- Радиоактивните метаболити на [3H]еверолимус не преминават в значима степен кръвно-мозъчната бариера
- Дозозависимо преминаване на еверолимус в мозъка, което е в съответствие с хипотезата за насищане на ефлукната помпа, намираща се в ендотелните клетки на мозъчните капиляри
- Едновременното прилагане на Pgp инхибитора циклоспорин повишава експозицията на еверолимус в мозъчната кора, което е свързано с инхибирането на Pgp на кръвно-мозъчната бариера.

Няма клинични данни относно разпределението на еверолимус в мозъка. Неклиничните проучвания при плъхове демонстрират разпределение в мозъка и при двата пътя на въвеждане – интравенозен и перорален.

Биотрансформация

Еверолимус е субстрат на CYP3A4 и Pgp. След перорален прием еверолимус е основният циркулиращ компонент в човешката кръв. Шест основни метаболита на еверолимус са били идентифицирани в човешка кръв, включващи три монохидроксилирани метаболита, два хидроксилирани продукта с отворен пръстен и фосфатидилхолинов конюгат на еверолимус. Тези метаболити са били идентифицирани и при животни по време на проучвания за токсичност и показват приблизително 100 пъти по-слаба активност от самия еверолимус. Следователно се счита, че на еверолимус се дължи по-голямата част от общата фармакологична активност.

Елиминиране

Средният CL/F на еверолимус при 10 mg дневна доза при пациенти с авансирани солидни тумори е 24,5 l/h. Средният елиминационен полуживот е приблизително 30 часа.

Не са провеждани конкретни проучвания за екскреция при пациенти болни от рак, но има данни от проучвания при трансплантирани пациенти. След прилагане на еднократна доза радиоактивно белязан еверолимус заедно с циклоспорин, 80% от радиоактивността се открива във фецеса, а 5% се екскретира в урината. Изходното лекарство не се установява в урината или фецеса.

Фармакокинетика в стационарно състояние

След прилагане на еверолимус при пациенти с авансирани солидни тумори, AUC_{0-t} в стационарно състояние е пропорционална на дозата в диапазона 5 до 10 mg дневна доза. Стационарно състояние се достига в рамките на 2 седмици. C_{max} е пропорционална на дозата между 5 и 10 mg. t_{max} настъпва 1 до 2 часа след прилагане на дозата. Има сигнификантна корелация между AUC_{0-t} и най-ниската концентрация преди прилагане на дозата в стационарно състояние.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на Votubia са оценени по време на две проучвания, в които Votubia таблетки се прилагат като единична перорална доза при 8 и 34 индивиди с нарушена чернодробна функция спрямо индивиди с нормална чернодробна функция.

В първото проучване средната AUC на еверолимус при 8-те индивиди с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) е била два пъти по-висока от тази при 8-те индивиди с нормална чернодробна функция.

Във второто проучване при 34 индивиди с различна степен на увреждане на чернодробната функция, при сравнение с индивидите с нормална чернодробна функция се наблюдава 1,6 пъти, 3,3 пъти и 3,6 пъти повишение на експозицията (т.е. AUC_{0-inf}) съответно при индивидите с лека степен (клас А по Child-Pugh), умерена степен (клас В по Child-Pugh) и тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане.

Симулиране на фармакокинетиката при многократно прилагане подкрепя препоръките относно дозата при индивиди с чернодробно увреждане в зависимост от техния статус по Child-Pugh.

На базата на резултатите от двете проучвания се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

При популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациенти с авансирани солидни тумори не е установено значимо влияние на креатининовия клирънс (25-178 ml/min) върху CL/F на еверолимус. Посттрансплантационните бъбречни увреждания (креатининов клирънс в диапазона 11-107 ml/min) не оказват влияние върху фармакокинетиката на еверолимус при трансплантирани пациенти.

Педиатрична популация

При пациенти със СЕГА, C_{min} на еверолимус е приблизително пропорционална на дозата, в рамките на дозовия интервал от 1,35 mg/m² до 14,4 mg/m².

При пациенти със СЕГА, геометричните средни стойности на C_{min} , в зависимост от приложената mg/m² доза, при пациенти на възраст <10 години и 10-18 години, са били по-ниски съответно с 54% и 40%, отколкото тези, наблюдавани при възрастни (на възраст >18 години), което предполага, че клирънсът на еверолимус е по-силно изразен при по-младите пациенти. Ограничените данни при пациенти на възраст <3 години (n=13) показват, че клирънсът, коригиран за телесна повърхност е около два пъти по-висок при пациентите с малка телесна повърхност (телесна повърхност от 0,556 m²) отколкото при възрастни. Поради тази причина се счита, че при пациентите на възраст <3 години може по-рано да се достигне стационарно състояние (вж. точка 4.2 за препоръки при дозиране).

Фармакокинетиката на еверолимус не е проучена при пациенти на възраст под 1 година. Съобщава се, че активността на СYP3A4 е понижена при раждането и се повишава през първата година от живота, което би могло да повлияе клирънса в тази пациентска популация.

Популационен фармакокинетичен анализ, включващ 111 пациенти със СЕГА на възраст от 1,0 до 27,4 години (включително 18 пациенти на възраст от 1 до под 3 години, с телесна повърхност от 0,42 m² до 0,74 m²) показва, че коригираният спрямо телесната повърхност клирънс като цяло е по-висок при по-младите пациенти. Симулации чрез популационни фармакокинетични модели показват, че ще е необходима начална доза от 7 mg/m², за да се постигне C_{min} в интервала от 5 до 15 ng/ml при пациенти на възраст под 3 години. Поради тази причина се препоръчва по-висока начална доза от 7 mg/m² при пациентите на възраст от 1 до под 3 години със СЕГА (вж. точка 4.2).

При пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, приемащи Votubia диспергиращи се таблетки, се наблюдава тенденция за по-ниска C_{min} , нормализирана спрямо дозата (според mg/m^2) при по-младите пациенти. Медианата на C_{min} , нормализирана спрямо дозата според mg/m^2 е по-ниска при по-младите възрастови групи, което показва, че клирънсът на еверолимус (нормализиран според телесната повърхност) е по-висок при по-младите пациенти.

При пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, концентрациите на Votubia са изследвани при 9 пациенти на възраст между 1 и <2 години. Приложени са дози $6 mg/m^2$ (абсолютен дозов диапазон 1-5 mg), които водят до минимални концентрации между 2 и 10 ng/ml (медиана 5 ng/ml; общо >50 измервания). Липсват данни за пациенти с КТС-гърчове на възраст под 1 година.

Старческа възраст

При популационна фармакокинетична оценка при болни от рак пациенти, не се установява значимо влияние на възрастта (27-85 години) върху пероралния клирънс на еверолимус.

Етнически произход

Пероралният клирънс (CL/F) е сравним при болни от рак пациенти, японци и бели, със сравнима чернодробна функция. Въз основа на анализ на популационната фармакокинетика пероралният клирънс (CL/F) е средно 20% по-висок при чернокожи трансплантирани пациенти.

Фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия

При пациенти с КТС и рефрактерни гърчове, условен логистичен регресионен анализ, основаващ се основната фаза на проучване CRAD001M2304 за оценка на вероятността за повлияване на гърчовете спрямо нормализирана за време (TN)- C_{min} , стратифицирана по възрастови подгрупи, показва, че 2-кратното повишение на TN- C_{min} е свързано с 2,172 пъти повишение (95% CI: 1,339, 3,524) на шансовете за повлияване на гърчовете в рамките на наблюдавания интервал на TN- C_{min} от 0,97 ng/ml до 16,40 ng/ml. Честотата на гърчовете на изходното ниво е значим фактор по отношение на повлияването на гърчовете (със съотношение на шансовете 0,978 [95% CI: 0,959, 0,998]). Този краен резултат е в съответствие с резултатите от линейния регресионен модел, прогнозиращ log на абсолютната честота на гърчовете по време на поддържащия период на основната фаза, който показва, че при 2 пъти повишаване на TN- C_{min} има статистически значимо 28% намаление (95% CI: 12%, 42%) на абсолютната честота на гърчовете. Честотата на гърчовете на изходното ниво и TN- C_{min} са значими фактори ($\alpha=0,05$) в прогнозирането на абсолютната честота на гърчовете в линейния регресионен модел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничният профил на безопасност на еверолимус е оценен при мишки, плъхове, минипрасета, маймуни и зайци. Главните таргетни органи са били мъжка и женска репродуктивна система (дегенерация на тестикуларните тубули, намалено количество сперма в епидидимите и атрофия на матката) при някои от видовете; бели дробове (повишен брой алвеоларни макрофаги) при плъхове и мишки; панкреас (дегранулация и вакуолизация на екзокринните клетки, съответно при маймуни и минипрасета и дегенерация на островните клетки при маймуни); и очи (лентикуларно помътняване в областта на предния шев) само при плъхове. Незначителни промени в бъбреците са били наблюдавани при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубулния епител, по-чести хидронефрози) и мишки (екзацербация на съществуващи лезии). Няма прояви на бъбречна токсичност при маймуни и минипрасета.

Еверолимус води до спонтанно обостряне на подлежащите заболявания (хроничен миокардит при плъхове, коксаки вирусна инфекция на плазмата и сърцето при маймуни, кокцидиална инфестация на гастроинтестиналния тракт при минипрасета, кожни лезии при мишки и маймуни). Тези находки като цяло се наблюдават при нива на системна експозиция в рамките на терапевтичната експозиция или по-високи, с изключение на находките при плъхове, които възникват при нива по-ниски от терапевтичната експозиция поради високата степен на разпределение в тъканите.

В проучване по отношение на мъжкия фертилитет при плъхове увреждане на тестикуларната морфология се наблюдава при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броят на сперматозоидите и плазмените нива на тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което е в диапазона на терапевтичната експозиция и води до понижаване на мъжкия фертилитет. Има данни за обратимост.

В репродуктивни проучвания при животни не се наблюдава засягане на женския фертилитет. Независимо от това, пероралното приложение на еверолимус при женски плъхове в доза $\geq 0,1$ mg/kg (приблизително 4% от AUC_{0-24h} на пациенти, приемащи дневна доза от 10 mg) води до повишаване на предимплантационните загуби.

Еверолимус преминава през плацентата и е токсичен за плода. При плъхове еверолимус причинява ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтично ниво. Тя се проявява като смъртност или намалено тегло на плода. Честотата на скелетни вариации и малформации (напр. разцепване на стернума) се повишава при 0,3 и 0,9 mg/kg. При зайци ембриотоксичността се проявява като увеличен брой късни резорбции.

Резултатите от проучвания за ювенилна токсичност при плъхове показват системна токсичност, която включва забавено наддаване на тегло, намален прием на храна и забавена поява на някои характерни белези на развитието, с пълно или частично възстановяване след спиране на приема на лекарството. С изключение на специфичните за плъховете находки по отношение на лещата (при които изглежда, че младите животни са по-чувствителни), изглежда, че няма значима разлика в чувствителността на младите животни към нежелани реакции на еверолимус спрямо възрастните животни. Проучванията за ювенилна токсичност при маймуни, не показват някаква клинично значима токсичност.

Проучванията за генотоксичност, покриващи съответни крайни точки за генотоксичност, не дават доказателства за кластогенна или мутагенна активност. Прилагането на еверолимус за период до 2 години не показва никакъв онкогенен потенциал при мишки и плъхове до най-високите дози, отговарящи съответно на 4,3 и 0,2 пъти очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутилхидрокситолуен (E321)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Кросповидон тип А
Манитол
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден, безводен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки

2 години

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки

3 години

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки

3 години

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

3 години

Доказано е, че готовата за употреба суспензия е стабилна в течение на 30 минути, когато се използва спринцовка за перорални форми или 60 минути, когато се използва малка стъклена чашка. Суспензията трябва да се приложи незабавно след като бъде приготвена. Ако не се приложи в рамките на 30 минути от приготвянето, когато се използва спринцовка за перорални форми или 60 минути, когато се използва малка стъклена чашка, суспензията трябва да се изхвърли и да се приготви нова суспензия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/полиамид/алуминий/PVC перфориран блистер с единични дози, съдържащ 10 x 1 диспергиращи се таблетки.

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки

Опаковки, съдържащи 30 x 1 диспергиращи се таблетки.

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки

Опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 100 x 1 диспергиращи се таблетки.

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки

Опаковки, съдържащи 30 x 1 или 100 x 1 диспергиращи се таблетки.

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

Опаковки, съдържащи 30 x 1 или 100 x 1 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за употреба и работа

Употреба на спринцовката за перорално приложение

Предписаната доза Votubia диспергиращи се таблетки трябва да се постави в 10 ml спринцовка за перорално приложение, градуирана възходящо през 1 ml. Не трябва да се поставят повече от 10 mg Votubia в една спринцовка, като се използват максимум 5 диспергиращи се таблетки. Ако е необходима по-висока доза или по-голям брой таблетки, трябва да се приготви допълнителна спринцовка. Диспергиращите се таблетки не трябва да се чупят или трошат. Приблизително 5 ml вода и 4 ml въздух трябва да се изтеглят в спринцовката. Напълнената спринцовка трябва да се постави в контейнер (с върха нагоре) за 3 минути, докато диспергиращите се таблетки Votubia се превърнат в суспензия. Спринцовката трябва внимателно да се обърне 5 пъти нагоре-надолу, непосредствено преди употребата. След прилагане на приготвената суспензия, трябва да се изтеглят приблизително 5 ml вода и 4 ml въздух в същата спринцовка и полученото съдържание да се завърти в кръг, за да се разтворят останалите частици. Трябва да се приеме цялото съдържание на спринцовката.

Употреба на малка стъклена чашка

Предписаната доза Votubia диспергиращи се таблетки трябва да се постави в малка стъклена чашка (максимална големина 100 ml), съдържаща приблизително 25 ml вода. Не трябва да се поставя повече от 10 mg Votubia диспергиращи се таблетки в една чашка, като се използват максимум 5 диспергиращи се таблетки. Ако е необходима по-висока доза или по-голям брой таблетки, трябва да се приготви допълнителна чашка. Диспергиращите се таблетки не трябва да се чупят или трошат. Трябва да се изчака 3 минути, за да се получи суспензия. Съдържанието трябва внимателно да се разбърка с лъжица, непосредствено преди да се изпие. След прилагане на приготвената суспензия, трябва да се добавят 25 ml вода и да се разбърка отново със същата лъжица, за да се разтворят останалите частици. Трябва да се изпие цялото съдържание на чашката.

Пълен и илюстриран набор с инструкции за употреба е приложен в края на тази листовка в “Инструкции за употреба”.

Важна информация за медицинските специалисти и болногледачите

Степента на абсорбция на еверолимус при локална експозиция е неизвестна. Поради тази причина се препоръчва медицинският персонал да избягва контакт със суспензията. Ръцете трябва да се мият внимателно преди и след приготвянето на суспензията.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

EU/1/11/710/014-015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 септември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 23 юли 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 2,5 mg таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

10 x 1 таблетки
30 x 1 таблетки
100 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|------------------|
| EU/1/11/710/001 | 10 x 1 таблетки |
| EU/1/11/710/002 | 30 x 1 таблетки |
| EU/1/11/710/003 | 100 x 1 таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 2,5 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 2,5 mg таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 5 mg таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 5 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

30 x 1 таблетки
100 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/710/004 30 x 1 таблетки
EU/1/11/710/005 100 x 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 5 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 5 mg таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 10 mg таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 10 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

10 x 1 таблетки
30 x 1 таблетки
100 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|------------------|
| EU/1/11/710/006 | 30 x 1 таблетки |
| EU/1/11/710/007 | 100 x 1 таблетки |
| EU/1/11/710/008 | 10 x 1 таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 10 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 10 mg таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка

30 x 1 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Таблетките трябва да се разтворят във вода, преди да се приемат.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/710/016 30 x 1 диспергиращи се таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки, съкратената форма [дисп. табл.] се приема, ако е необходимо поради технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 2 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка

10 x 1 диспергиращи се таблетки
30 x 1 диспергиращи се таблетки
100 x 1 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Таблетките трябва да се разтворят във вода, преди да се приемат.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/11/710/009 | 10 x 1 диспергиращи се таблетки |
| EU/1/11/710/010 | 30 x 1 диспергиращи се таблетки |
| EU/1/11/710/011 | 100 x 1 диспергиращи се таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки, съкратената форма [дисп. табл.] се приема, ако е необходимо поради технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 3 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка

30 x 1 диспергиращи се таблетки
100 x 1 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Таблетките трябва да се разтворят във вода, преди да се приемат.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/11/710/012 | 30 x 1 диспергиращи се таблетки |
| EU/1/11/710/013 | 100 x 1 диспергиращи се таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки, съкратената форма [дисп. табл.] се приема, ако е необходимо поради технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 5 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка

30 x 1 диспергиращи се таблетки
100 x 1 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Таблетките трябва да се разтворят във вода, преди да се приемат.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| EU/1/11/710/014 | 30 x 1 диспергиращи се таблетки |
| EU/1/11/710/015 | 100 x 1 диспергиращи се таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки, съкратената форма [дисп. табл.] се приема, ако е необходимо поради технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Votubia 2,5 mg таблетки
Votubia 5 mg таблетки
Votubia 10 mg таблетки
еверолимус (everolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява **Votubia** и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете **Votubia**
3. Как да приемате **Votubia**
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате **Votubia**
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява **Votubia** и за какво се използва

Votubia е противотуморно лекарство, което може да потисне растежа на определени клетки в организма. Съдържа активно вещество, наречено еверолимус, което може да намали обема на определени бъбречни тумори, наречени ангиомиолиптоми и определени мозъчни тумори, наречени субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА). Тези тумори се причиняват от генетично нарушение, наречено комплекс туберозна склероза (КТС).

Votubia таблетки се използват за лечение:

- на КТС с ангиомиолипом на бъбрека при възрастни пациенти, при които не се налага спешно хирургично лечение.
- на СЕГА, свързани с КТС при възрастни и деца, които не са подходящи за оперативно лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете **Votubia**

Ако се лекувате за КТС с ангиомиолипом на бъбрека, **Votubia** ще Ви бъде предписана само от лекар с опит в лечението на пациенти с КТС.

Ако се лекувате за СЕГА, асоциирани с КТС, **Votubia** ще Ви бъде предписана само от лекар, който има опит в лечението на пациенти със СЕГА и има достъп до кръвни тестове, които ще определят нивата на **Votubia** в кръвта Ви.

Следвайте внимателно всички указания на Вашия лекар. Те могат да се различават от общата информация, която се съдържа в тази листовка. Ако имате някакви въпроси относно **Votubia** или защо Ви е била предписана, попитайте Вашия лекар.

Не приемайте Votubia

- ако сте алергични към еверолимус, към химически подобни вещества като сиролимус или темсиролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако преди сте имали алергични реакции, помолете Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Votubia:

- ако имате проблеми с черния дроб или някога сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб. В такъв случай може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише различна доза Votubia или да спре лечението за кратко, или окончателно;
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар). Votubia може да повиши нивата на кръвната захар и да влоши захарния диабет. Това може да доведе до необходимост от инсулиново лечение и/или лечение с перорални антидиабетни средства. Информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като прекомерна жажда или често уриниране;
- ако трябва да се ваксинирате, докато приемате Votubia, тъй като ваксината може да бъде по-малко ефективна; При децата със СЕГА е важно да се обсъди с лекар поведението по отношение на плановите ваксинации, преди да се започне лечението с Votubia;
- ако имате високи нива на холестерол. Votubia може да повиши холестерола и/или другите мазнини в кръвта;
- ако наскоро сте претърпели голяма операция, или ако все още имате незарастнала рана след операция. Votubia може да повиши риска от възникване на проблеми, свързани със зарастването на раните;
- ако имате инфекция. Може да се наложи да лекувате инфекцията преди да започнете лечението с Votubia;
- ако сте имали хепатит В, тъй като по време на лечението с Votubia е възможно да се появи отново (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”);
- ако сте преминали лъчелечение или Ви предстои лъчелечение.

Votubia може също така:

- да предизвика разязвяване на устната лигавица (орални улцерации).
- да отслаби Вашата имунна система. Поради тази причина е възможно да сте изложени на риск от развитие на инфекция, докато приемате Votubia. Ако имате висока температура или други признаци на инфекция, консултирайте се с Вашия лекар. Някои инфекции могат да бъдат тежки и да доведат до смърт както при възрастни, така и при деца.
- да повлияе на Вашата бъбречна функция. По тази причина, докато приемате Votubia, Вашият лекар ще проследява Вашата бъбречна функция.
- да причини задух, кашлица и температура (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- да причини усложнения от лъчелечение. Тежки усложнения от лъчелечението (като задух, гадене, диария, кожни обриви и разязвявания на устата, венците и гърлото), включително и фатални случаи, се наблюдават при някои пациенти, които приемат еверолимус едновременно с лъчелечение или които са приемали еверолимус скоро след като са преминали лъчелечение. В допълнение, съобщава се за т.нар. синдром на радиационна памет (включващ зачервяване на кожата или възпаление на белите дробове в областта, която преди е била подложена на лъчелечение) при пациенти, които са преминали лъчелечение в миналото.
Уведомете Вашия лекар, ако планирате да се подложите на лъчелечение в близко бъдеще или ако преди сте били подложени на лъчелечение.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате тези симптоми.

Преди и по време на лечението ще Ви се правят кръвни тестове. С тях ще се проверява броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) в организма Ви, за да се види дали Votubia няма някакъв нежелан ефект върху тези клетки. Кръвните тестове ще се използват също така за проверка на Вашата бъбречна функция (нива на креатинин, на уреята в кръвта и на белтъка в урината), чернодробна функция (нива на трансминази) и за нивата на кръвната Ви захар и липидите, тъй като те също могат да бъдат засегнати от Votubia.

Ако приемате Votubia за лечение на СЕГА, асоциирани с КТС, редовните кръвни изследвания са необходими също така, за да се определят нивата на Votubia в кръвта, което ще помогне на Вашия лекар да прецени колко Votubia е необходимо да приемате.

Деца и юноши

Votubia може да се прилага при деца и юноши със СЕГА, асоциирани с КТС.

Votubia също така не трябва да се прилага при деца и юноши с КТС, които имат ангиомиолипом на бъбрека и нямат СЕГА, тъй като не е проучвана при такива пациенти.

Други лекарства и Votubia

Votubia може да повлияе начина на действие на някои лекарства. Ако приемате и други лекарства по същото време като Votubia, може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на Votubia или на другите лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Изброените вещества могат да повишат риска от нежелани реакции, свързани с Votubia:

- кетоконазол, итраконазол, вориконазол или флуконазол и други антимикотици, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- кларитромицин, телитромицин или еритромицин, антибиотици използвани за лечение на бактериални инфекции;
- ритонавир и други лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- верапамил или дилтиазем, използвани за лечение на сърдечни нарушения или високо кръвно налягане;
- дронедарон - лекарство, използвано за регулиране на сърдечната честота;
- циклоспорин - лекарство, използвано за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирани органи от организма;
- иматиниб, използва се за потискане на растежа на ракови клетки;
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) (като рамиприл), използвани за лечение на високо кръвно налягане и други сърдечносъдови проблеми;
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Изброените вещества могат да понижат ефективността на Votubia:

- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза (ТВ);
- ефавиренц или невирапин - използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - билков продукт, използван за лечение на депресия и други състояния;
- дексаметазон, кортикостероид използван за лечение на много различни заболявания, включително възпалителни или имунни проблеми;
- фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал и други антиепилептици, използвани за лечение на гърчове или пристъпи.

Всички изброени по-горе лекарства трябва да се избягват по време на лечението с Votubia. Ако приемате някое от тях е възможно Вашият лекар да Ви насочи към друго лекарство или да промени дозата на Votubia.

Ако приемате никакви противогърчови лекарства, промените в дозата на противогърчовите лекарства (повишаване или намаляване) могат да доведат до промени в дозата на Votubia. Вашият лекар ще прецени това. При промяна на дозата на Вашите противогърчови лекарства, информирайте Вашия лекар.

Votubia с храна и напитки

Избягвайте да консумирате грейпфрут и сок от грейпфрут, докато сте на лечение с Votubia. Това може да увеличи количеството Votubia в кръвта, възможно до вредно ниво.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Votubia може да увреди нероденото дете и не се препоръчва по време на бременност. Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или ако мислите, че може да сте бременна.

Жени, които могат евентуално да забременеят, трябва да използват високоефективни методи на контрацепция по време на лечението и в продължение на 8 седмици след спиране на лечението. Ако въпреки взетите мерки, мислите, че е възможно да сте забременяла, попитайте Вашия лекар за съвет **преди** да продължите приема на Votubia.

Кърмене

Votubia може да увреди кърмачето. Не трябва да кърмите по време на лечението и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза Votubia. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.

Фертилитет

Votubia може да засегне мъжкия и женския фертилитет. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате да имате деца.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате необичайно изморени (умората е честа нежелана реакция), бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини.

Votubia съдържа лактоза

Votubia съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Votubia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Votubia съществува под формата на таблетки и диспергиращи се таблетки. През цялото време приемайте или само таблетките, или само диспергиращите се таблетки и никога не ги комбинирайте. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Votubia да приемете

Ако приемате Votubia за лечение на КТС с ангиомиолипом на бъбрека, обичайната доза е 10 mg, приети веднъж дневно.

Вашият лекар може да препоръча по-висока или по-ниска доза въз основа на Вашите индивидуални терапевтични нужди, например ако имате проблеми с черния дроб или ако приемате други лекарства освен Votubia.

Ако приемате Votubia за лечение на КТС със СЕГА, Вашият лекар ще определи дозата на Votubia, която трябва да приемате в зависимост от:

- Вашата възраст;
- Вашата телесна маса;
- състоянието на Вашия черен дроб;
- другите лекарства, които приемате.

По време на лечението с Votubia ще Ви се правят кръвни изследвания. Целта е да се определя количеството на Votubia в кръвта и да се намери най-подходящата за Вас дневна доза.

Ако получите някакви нежелани реакции (вж. точка 4) докато приемате Votubia, е възможно Вашият лекар да намали дозата Ви или да спре лечението, за кратък период от време или окончателно.

Как да приемате това лекарство

- Приемайте Votubia таблетки веднъж дневно.
- Приемайте ги по едно и също време всеки ден.
- Приемайте ги винаги със или винаги без храна, но трябва винаги да го правите по един и същ начин.

Гълтайте таблетките цели с чаша вода. Не дъвчете и не чупете таблетките. Ако приемате Votubia таблетки за лечение на КТС със СЕГА и ако не сте в състояние да гълтате таблетките, може да ги разтворите в чаша вода:

- Поставете необходимия брой таблетки в чаша вода (приблизително 30 ml).
- Внимателно разбъркайте съдържанието докато таблетките се разтворят (приблизително 7 минути), след което незабавно го изпийте.
- Напълнете чашата със същото количество вода (приблизително 30 ml), внимателно разбъркайте останалото съдържание и изпийте цялото количество, за да сте сигурни, че сте приели цялата доза Votubia таблетки.
- Ако е необходимо, пийнете допълнително вода, за да изплакнете останали в устата Ви неразтворени части.

Важна информация за медицинския персонал и болногледачите

Препоръчва се медицинският персонал и болногледачите да избягват контакт със суспензията. Мийте ръцете си внимателно преди и след приготвянето на суспензията.

Ако сте приели повече от необходимата доза Votubia

- Ако сте приели прекалено много Votubia или някой друг случайно е взел от Вашите таблетки, консултирайте се с лекар или отидете незабавно в болница. Може да се нуждаете от спешно лечение.
- Вземете опаковката и тази листовка, за да е наясно лекаря, какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Votubia

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете следващата доза както е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на Votubia

Не спирайте приема на Votubia таблетки, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Votubia и потърсете медицинска помощ незабавно, ако Вие или Вашето дете получите някой от следните признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане
- оток на лицето, устните, езика или гърлото (признаци на ангиоедем)
- силен сърбеж по кожата, с червен обрив или пъпки

Сериозните нежелани реакции на Votubia включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Висока температура, кашлица, затруднено дишане, хрипове (признаци на възпаление на белите дробове поради инфекция, известна също като пневмония)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Оток, усещане за тежест или напрежение, болка, ограничена подвижност в отделни части на тялото (може да възникне във всяка част на тялото и е потенциален признак на неправилно натрупване на течност в меките тъкани поради блокиране на лимфната система, известно също като лимфедем)
- Обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (признаци на сериозна алергична реакция, известна също като свръхчувствителност)
- Висока температура, кашлица, затруднено дишане, хрипове (признаци на възпаление на белите дробове, известно също като пневмонит)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Обрив, състоящ се от малки, изпълнени с течност мехурчета, явяващ се върху зачервена кожа (признаци на вирусна инфекция, която може да бъде потенциално сериозна, известна също като херпес зостер)
- Висока температура, втрисане, ускорено дишане и сърдечна честота, обрив и възможна обърканост и дезориентация (признаци на сериозна инфекция, известна също като сепсис)

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, информирайте Вашия лекар незабавно, тъй като това може да има животозастрашаващи последствия.

Други възможни нежелани реакции на Votubia включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция на горните дихателни пътища
- Възпалено гърло и хрема (назофарингит)
- Главоболие, тежест в областта на очите, носа или бузите (признаци на възпаление на синусите и носните ходове, известно също като синусит)
- Инфекция на пикочните пътища
- Високо ниво на липидите (мазнините) в кръвта (хиперхолестеролемия)
- Намален апетит
- Главоболие
- Кашлица
- Язви в устата
- Диария
- Повръщане
- Акне
- Кожен обрив
- Чувство на умора
- Висока температура
- Нарушения в менструалния цикъл, като липса на цикъл (аменорея) и нередовен цикъл
- Възпалено гърло (фарингит)
- Главоболие, замаяност, признаци на високо кръвно налягане (хипертония)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекция на средното ухо
- Оточни, кървящи венци (признаци на възпаление на венците, известно също като гингивит)
- Възпаление на кожата (целулит)
- Високи нива на липидите (мазнините) в кръвта (хиперлипидемия, повишени триглицериди)
- Ниско ниво на фосфатите в кръвта (хипофосфатемия)
- Високи нива на захарта в кръвта (хипергликемия)
- Умора, задух, замаяност, бледа кожа (признаци на понижаване на червените кръвни клетки, известно също като анемия)
- Треска, възпалено гърло или язви в устата вследствие на инфекция (признаци на понижаване на белите кръвни клетки, известно също като левкопения, лимфопения, неутропения)
- Спонтанно кървене или образуване на синини (признаци на понижаване на тромбоцитите, известно също като тромбоцитопения)
- Болка в областта на устата
- Кървене от носа (епистаксис)
- Стомашен дискомфорт като позиви за повръщане (гадене)
- Коремна болка
- Силна болка в долната част на корема и в областта на таза, която може да бъде остра, свързана с менструални нарушения (киста на яйчника)
- Прекомерно натрупване на газове в червата (флатуленция)
- Запек
- Коремна болка, гадене, повръщане, диария, подуване и балониране на корема (признаци на възпаление на стомашната лигавица, известно също като гастрит или вирусен гастроентерит)
- Суха кожа, сърбеж (пруритус)
- Възпаление на кожата, характеризиращо се със зачервяване, сърбеж и сълзене от напълнени с течност мехури, които превръщат в люспи, образуват коричка или се втвърдяват (акнеiformен дерматит)
- Косопад (алопеция)
- Белтък в урината
- Нарушения в менструалния цикъл като тежко протичащ цикъл (менорагия) или вагинално кървене
- Нарушения на съня (безсъние)
- Раздразнителност
- Агресия
- Повишаване на ензим наречен лактатдеhidрогеназа в кръвта, който дава информация за здравословното състояние на определени органи
- Повишаване на нивото на хормона, който стимулира овулацията (повишаване на лутеинизиращия хормон в кръвта)
- Загуба на тегло

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Мускулни спазми, висока температура, червено-кафяво оцветяване на урината, което може да е симптом на мускулно заболяване (рабдомиолиза)
- Кашлица с храчки, болка в гърдите, висока температура (признаци на възпаление на дихателните пътища, известно също като вирусен бронхит)
- Промяна на вкуса (дисгеузия)
- Нарушения в менструалния цикъл, като закъсняващ цикъл
- По-високо ниво на женския репродуктивен хормон (повишаване на фоликулостимулиращия хормон в кръвта)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Реакция в областта на предходно извършено лъчелечение, напр., зачервяване на кожата или възпаление на белите дробове (т. нар. синдром на радиационна памет)
- Влошаване на нежеланите реакции от лъчелечението

Ако тези нежелани реакции преминават в по-тежка фаза, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт. Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерено изразени и като цяло изчезват при прекъсване на лечението за няколко дни.

Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с еверолимус за състояния различни от КТС:

- Бъбречни нарушения: нарушената честота или липсата на урина могат да бъдат симптоми на бъбречна недостатъчност и се наблюдават при някои пациенти, лекувани с еверолимус. Другите симптоми могат да включват нарушения в бъбречните функционални тестове (повишаване на креатинина).
- Симптоми на сърдечна недостатъчност като задух, затруднено дишане в легнало положение, оток на ходилата и краката.
- Блокиране или запушване на кръвоносните съдове (вените) на краката (дълбока венозна тромбоза). Симптомите могат да включват оток и/или болка в единия от двата крака, обикновено в прасеца, зачервяване или затопляне на кожата на засегнатата област.
- Проблеми при зарастването на рани.
- Високи нива на кръвната захар (хипергликемия).

Наблюдавано е реактивиране на хепатит В вирусна инфекция при някои от пациентите, приемащи еверолимус. Информирайте Вашия лекар, ако почувствате симптоми на хепатит В вирусна инфекция по време на лечението с еверолимус. Началните симптоми могат да включват повишаване на температурата, кожен обрив, болки по ставите и възпаление. Другите симптоми могат да включват умора, загуба на апетит, гадене, жълтеница (пожълтяване на кожата) и болка в горната част на корема вдясно. Светлите изпражнения и тъмната урина също могат да бъдат признаци на хепатит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Votubia

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистерите. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
- Отворете блистера непосредствено преди приема на Votubia таблетки.
- Не използвайте лекарството, ако опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Votubia таблетки

- Активно вещество: еверолимус.
Всяка таблетка Votubia 2,5 mg съдържа 2,5 mg еверолимус.
Всяка таблетка Votubia 5 mg съдържа 5 mg еверолимус.
Всяка таблетка Votubia 10 mg съдържа 10 mg еверолимус.
- Други съставки: бутилхидрокситолуен (E321), магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, кросповидон тип А и безводна лактоза (вижте точка 2 “Votubia съдържа лактоза”).

Как изглежда Votubia таблетки и какво съдържа опаковката

Votubia 2,5 mg таблетки са бели до бледо жълтеникави, продълговати таблетки, гравирани с “LCL” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 5 mg таблетки са бели до бледо жълтеникави, продълговати таблетки, гравирани с “5” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 10 mg таблетки са бели до бледо жълтеникави, продълговати таблетки, гравирани с “UNE” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 2,5 mg таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 100 x1 таблетки, в перфорирани блистери с единични дози, по 10 x 1 таблетки всеки.

Votubia 5 mg таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 30 x 1 или 100 x1 таблетки, в перфорирани блистери с единични дози, по 10 x 1 таблетки всеки.

Votubia 10 mg таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 100 x 1 таблетки, в перфорирани блистери с единични дози, по 10 x 1 таблетки всеки.

Не всички видове опаковки или количества на активното вещество могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки

еверолимус (everolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява **Votubia** и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете **Votubia**
3. Как да приемате **Votubia**
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате **Votubia**
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява **Votubia** и за какво се използва

Votubia диспергиращи се таблетки съдържат активно вещество, наречено еверолимус. То се използва за лечение на деца на възраст 2 години и по-големи и възрастни с парциални гърчове със или без вторична генерализация (епилепсия), свързани с генетично нарушение, наречено комплекс туберозна склероза (КТС), които не се повлияват от други антиепилептични лекарства. Парциалните гърчове започват като се засяга само едната страна на мозъка, но може да се разпространят и да обхванат по-големи части от двете страни на мозъка (нарича се „вторична генерализация“). **Votubia** диспергиращи се таблетки се прилага заедно с другите лекарства за лечение на епилепсия.

Votubia също така е противотуморно лекарство, което може да потисне растежа на определени клетки в организма. Може да намали обема на определени мозъчни тумори, наречени субependимални гигантоклетъчни астроцитомы (СЕГА), които също се причиняват от КТС.

Votubia диспергиращи се таблетки се използват за лечение на СЕГА, свързани с КТС при възрастни и деца, които не са подходящи за оперативно лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете **Votubia**

Votubia ще Ви бъде предписана само от лекар, който има опит в лечението на пациенти със СЕГА или гърчове и има достъп до кръвни тестове, които ще определят нивата на **Votubia** в кръвта Ви.

Следвайте внимателно всички указания на Вашия лекар. Те могат да се различават от общата информация, която се съдържа в тази листовка. Ако имате някакви въпроси относно **Votubia** или защо Ви е била предписана, попитайте Вашия лекар.

Не приемайте Votubia

- ако сте алергични към еверолимуc, към химически подобни вещества като сиролимуc или темсиролимуc или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако преди сте имали алергични реакции, помолете Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Votubia:

- ако имате проблеми с черния дроб или някога сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб. В такъв случай може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише различна доза Votubia или да спре лечението за кратко, или окончателно;
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар). Votubia може да повиши нивата на кръвната захар и да влоши захарния диабет. Това може да доведе до необходимост от инсулиново лечение и/или лечение с перорални антидиабетни средства. Информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като прекомерна жажда или често уриниране;
- ако трябва да се ваксинирате докато приемате Votubia, тъй като ваксината може да бъде по-малко ефективна. При децата със СЕГА или гърчове е важно да се обсъди с лекар поведението по отношение на плановите ваксинации, преди да се започне лечението с Votubia;
- ако имате високи нива на холестерол. Votubia може да повиши холестерола и/или другите мазнини в кръвта;
- ако наскоро сте претърпели голяма операция, или ако все още имате незараствала рана след операция. Votubia може да повиши риска от възникване на проблеми, свързани със зарастването на раните;
- ако имате инфекция. Може да се наложи да лекувате инфекцията преди да започнете лечението с Votubia;
- ако сте имали хепатит В, тъй като по време на лечението с Votubia е възможно да се появи отново (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”);
- ако сте преминали лъчелечение или Ви предстои лъчелечение.

Votubia може също така:

- да предизвика разязвяване на устната лигавица (орални улцерации).
- да отслаби Вашата имунна система. Поради тази причина е възможно да сте изложени на риск от развитие на инфекция, докато приемате Votubia. Ако имате висока температура или други признаци на инфекция, консултирайте се с Вашия лекар. Някои инфекции могат да бъдат тежки и да доведат до смърт както при възрастни, така и при деца.
- да повлияе на Вашата бъбречна функция. По тази причина, докато приемате Votubia Вашият лекар ще проследява Вашата бъбречна функция.
- да причини задух, кашлица и температура (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- да причини усложнения от лъчелечение. Тежки усложнения от лъчелечението (като задух, гадене, диария, кожни обриви и разязвявания на устата, венците и гърлото), включително и фатални случаи, се наблюдават при някои пациенти, които приемат еверолимуc едновременно с лъчелечение или които са приемали еверолимуc скоро след като са преминали лъчелечение. В допълнение, съобщава се за т.нар. синдром на радиационна памет (включващ зачервяване на кожата или възпаление на белите дробове в областта, която преди е била подложена на лъчелечение) при пациенти, които са преминали лъчелечение в миналото.
Уведомете Вашия лекар, ако планирате да се подложите на лъчелечение в близко бъдеще или ако преди сте били подложени на лъчелечение.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате тези симптоми.

Преди и по време на лечението ще Ви се правят кръвни тестове. С тях ще се проверява броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) в организма Ви, за да се види дали Votubia няма някакъв нежелан ефект върху тези клетки. Кръвните тестове ще се използват също така за проверка на Вашата бъбречна функция (нива на креатинин, на уреята в кръвта и на белтъка в урината), чернодробна функция (нива на трансминази) и за нивата на кръвната Ви захар и липидите, тъй като те също могат да бъдат засегнати от Votubia.

Необходими са редовни кръвни изследвания, за да се определят нивата на Votubia в кръвта, което ще помогне на Вашия лекар да прецени колко Votubia е необходимо да приемате.

Деца и юноши

Votubia може да се прилага при деца и юноши със СЕГА, свързани с КТС.

Votubia не трябва да се прилага при деца на възраст под 2 години с КТС и гърчове.

Други лекарства и Votubia

Votubia може да повлияе начина на действие на някои лекарства. Ако приемате и други лекарства по същото време като Votubia, може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на Votubia или на другите лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Изброените вещества могат да повишат риска от нежелани реакции, свързани с Votubia:

- кетоконазол, итраконазол, вориконазол или флуконазол и други антимиотици, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- кларитромицин, телитромицин или еритромицин, антибиотици използвани за лечение на бактериални инфекции;
- ритонавир и други лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- верапамил или дилтиазем, използвани за лечение на сърдечни нарушения или високо кръвно налягане;
- дронедарон - лекарство, използвано за регулиране на сърдечната честота;
- циклоспорин - лекарство, използвано за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирани органи от организма;
- иматиниб, използва се за потискане на растежа на ракови клетки;
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) (като рамиприл), използвани за лечение на високо кръвно налягане и други сърдечносъдови проблеми;
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Изброените вещества могат да понижат ефективността на Votubia:

- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза (ТВ);
- ефавиренц или невирапин - използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - билков продукт, използван за лечение на депресия и други състояния;
- дексаметазон - кортикостероид използван за лечение на много различни заболявания, включително възпалителни или имунни проблеми;
- фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал и други антиепилептици, използвани за лечение на гърчове или пристъпи.

Всички изброени по-горе лекарства трябва да се избягват по време на лечението с Votubia. Ако приемате някое от тях е възможно Вашият лекар да Ви насочи към друго лекарство или да промени дозата на Votubia.

Ако приемате никакви противогърчови лекарства, промените в дозата на противогърчовите лекарства (повишаване или намаляване) могат да доведат до промени в дозата на Votubia. Вашият лекар ще прецени това. При промяна на дозата на Вашите противогърчови лекарства, информирайте Вашия лекар.

Ако спазвате специална диета за намаляване честотата на гърчовете, моля уведомете Вашия лекар преди да приемате Votubia.

Votubia с храна и напитки

Избягвайте да консумирате грейпфрут и сок от грейпфрут, докато сте на лечение с Votubia. Това може да увеличи количеството Votubia в кръвта, възможн до вредно ниво.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Votubia може да увреди нероденото дете и не се препоръчва по време на бременност. Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или ако мислите, че може да сте бременна.

Жени, които могат евентуално да забременеят, трябва да използват високоефективни методи на контрацепция по време на лечението и в продължение на 8 седмици след спиране на лечението. Ако въпреки взетите мерки, мислите, че е възможно да сте забременяла, попитайте Вашия лекар за съвет **преди** да продължите приема на Votubia.

Кърмене

Votubia може да увреди кърмачето. Не трябва да кърмите по време на лечението и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза Votubia. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.

Фертилитет

Votubia може да засегне мъжкия и женския фертилитет. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате да имате деца.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате необичайно изморени (умората е честа нежелана реакция), бъдете особено внимателни при шофирани или работа с машини.

Votubia съдържа лактоза

Votubia съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Votubia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Votubia съществува под формата на таблетки и диспергиращи се таблетки. През цялото време приемайте или само таблетките, или само диспергиращите се таблетки и никога не ги комбинирайте. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Votubia да приемете

Вашият лекар ще определи дозата на Votubia, която трябва да приемате в зависимост от:

- Вашата възраст;
- Вашата телесна маса;
- състоянието на Вашия черен дроб;
- другите лекарства, които приемате.

По време на лечението с Votubia ще Ви се правят кръвни изследвания. Целта е да се определя количеството на Votubia в кръвта и да се намери най-подходящата за Вас дневна доза.

Ако получите някакви нежелани реакции (вж. точка 4) докато приемате Votubia, е възможно Вашият лекар да намали дозата Ви или да спре лечението, за кратък период от време или окончателно.

Как да приемате това лекарство

- Приемайте Votubia диспергиращи се таблетки веднъж дневно.
- Приемайте ги по едно и също време всеки ден.
- Приемайте ги със или винаги без храна, но трябва винаги да го правите по един и същ начин.

Приемайте Votubia диспергиращи се таблетки само като перорална суспензия

Не дъвчете и не чупете диспергиращите се таблетки. Не ги гълтайте цели. Трябва да смесите диспергиращите се таблетки с вода, за да се получи мътна течност (позната като перорална суспензия).

Как да пригответе и приемете пероралната суспензия

Пригответе пероралната суспензия като смесите диспергиращите се таблетки с вода или в спринцовка за перорални форми или в малка стъклена чашка. Трябва да изпиете суспензията незабавно след приготвянето ѝ. Ако не я изпиете в рамките на 30 минути, когато се използва спринцовка за перорални форми, или в рамките на 60 минути, когато се използва малка стъклена чашка, изхвърлете я и пригответе нова суспензия. Моля, прочетете подробните инструкции в края на тази листовка, за да разберете, как да го направите. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни в нещо.

Важна информация за медицинския персонал и болногледачите

Препоръчва се медицинският персонал и болногледачите да избягват контакт със суспензията. Мийте ръцете си внимателно преди и след приготвянето на суспензията.

Ако сте приели повече от необходимата доза Votubia

- Ако сте приели прекалено много Votubia или някой друг случайно е взел от Вашите диспергиращи се таблетки, консултирайте се с лекар или отидете незабавно в болница. Може да се нуждаете от спешно лечение.
- Вземете опаковката и тази листовка, за да е наясно лекаря, какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Votubia

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете следващата доза както е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите диспергиращи се таблетки.

Ако сте спрели приема на Votubia

Не спирайте приема на Votubia диспергиращи се таблетки, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Votubia и потърсете медицинска помощ незабавно, ако Вие или Вашето дете получите някой от следните признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане
- оток на лицето, устните, езика или гърлото (признаци на ангиоедем)
- силен сърбеж по кожата, с червен обрив или пъпки

Сериозните нежелани реакции на Votubia включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Висока температура, кашлица, затруднено дишане, хрипове (признаци на възпаление на белите дробове поради инфекция, известна също като пневмония)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Оток, усещане за тежест или напрежение, болка, ограничена подвижност в отделни части на тялото (може да възникне във всяка част на тялото и е потенциален признак на неправилно натрупване на течност в меките тъкани поради блокиране на лимфната система, известно също като лимфедем)
- Обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (признаци на сериозна алергична реакция, известна също като свръхчувствителност)
- Висока температура, кашлица, затруднено дишане, хрипове (признаци на възпаление на белите дробове, известно също като пневмонит)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Обрив, състоящ се от малки, изпълнени с течност мехурчета, явяващ се върху зачервена кожа (признаци на вирусна инфекция, която може да бъде потенциално сериозна, известна също като херпес зостер)
- Висока температура, втрисане, ускорено дишане и сърдечна честота, обрив и възможна обърканост и дезориентация (признаци на сериозна инфекция, известна също като сепсис)

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, информирайте Вашия лекар незабавно, тъй като това може да има животозастрашаващи последици.

Други възможни нежелани реакции на Votubia включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция на горните дихателни пътища
- Възпалено гърло и хрема (назофарингит)
- Главоболие, тежест в областта на очите, носа или бузите (признаци на възпаление на синусите и носните ходове, известно също като синусит)
- Инфекция на пикочните пътища
- Високо ниво на липидите (мазнините) в кръвта (хиперхолестеролемия)
- Намален апетит
- Главоболие
- Кашлица
- Язви в устата
- Диария
- Повръщане
- Акне
- Кожен обрив
- Чувство на умора
- Висока температура
- Нарушения в менструалния цикъл, като липса на цикъл (аменорея) и нередовен цикъл
- Възпалено гърло (фарингит)
- Главоболие, замаяност, признаци на високо кръвно налягане (хипертония)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекция на средното ухо
- Оточни, кървящи венци (признаци на възпаление на венците, известно също като гингивит)
- Възпаление на кожата (целулит)
- Високи нива на липидите (мазнините) в кръвта (хиперлипидемия, повишени триглицериди)
- Ниско ниво на фосфатите в кръвта (хипофосфатемия)
- Високи нива на захарта в кръвта (хипергликемия)
- Умора, задух, замаяност, бледа кожа (признаци на понижаване на червените кръвни клетки, известно също като анемия)
- Треска, възпалено гърло или язви в устата вследствие на инфекция (признаци на понижаване на белите кръвни клетки, известно също като левкопения, лимфопения, неутропения)
- Спонтанно кървене или образуване на синини (признаци на понижаване на тромбоцитите, известно също като тромбоцитопения)
- Болка в областта на устата
- Кървене от носа (епистаксис)
- Стомашен дискомфорт като позиви за повръщане (гадене)
- Коремна болка
- Силна болка в долната част на корема и в областта на таза, която може да бъде остра, свързана с менструални нарушения (киста на яйчника)
- Прекомерно натрупване на газове в червата (флатуленция)
- Запек
- Коремна болка, гадене, повръщане, диария, подуване и балониране на корема (признаци на възпаление на стомашната лигавица, известно също като гастрит или вирусен гастроентерит)
- Суха кожа, сърбеж (пруритус)
- Възпаление на кожата, характеризиращо се със зачервяване, сърбеж и сълзене от напълнени с течност мехури, които превръщат в люспи, образуват коричка или се втвърдяват (акнеiformен дерматит)
- Косопад (алопеция)
- Белтък в урината
- Нарушения в менструалния цикъл като тежко протичащ цикъл (менорагия) или вагинално кървене
- Нарушения на съня (безсъние)
- Раздразнителност
- Агресия
- Повишаване на ензим наречен лактатдеhidрогеназа в кръвта, който дава информация за здравословното състояние на определени органи
- Повишаване на нивото на хормона, който стимулира овулацията (повишаване на лутеинизиращия хормон в кръвта)
- Загуба на тегло

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Мускулни спазми, висока температура, червено-кафяво оцветяване на урината, което може да е симптом на мускулно заболяване (рабдомиолиза)
- Кашлица с храчки, болка в гърдите, висока температура (признаци на възпаление на дихателните пътища, известно също като вирусен бронхит)
- Промяна на вкуса (дисгеузия)
- Нарушения в менструалния цикъл, като закъсняващ цикъл
- По-високо ниво на женския репродуктивен хормон (повишаване на фоликулостимулиращия хормон в кръвта)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Реакция в областта на предходно извършено лъчелечение, напр., зачервяване на кожата или възпаление на белите дробове (т. нар. синдром на радиационна памет)
- Влошаване на нежеланите реакции от лъчелечението

Ако тези нежелани реакции преминават в по-тежка фаза, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт. Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерено изразени и като цяло изчезват при прекъсване на лечението за няколко дни.

Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с еверолимус за състояния различни от КТС:

- Бъбречни нарушения: нарушената честота или липсата на урина могат да бъдат симптоми на бъбречна недостатъчност и се наблюдават при някои пациенти, лекувани с еверолимус. Другите симптоми могат да включват нарушения в бъбречните функционални тестове (повишаване на креатинина).
- Симптоми на сърдечна недостатъчност като задух, затруднено дишане в легнало положение, оток на ходилата и краката.
- Блокиране или запушване на кръвоносните съдове (вените) на краката (дълбока венозна тромбоза). Симптомите могат да включват оток и/или болка в единия от двата крака, обикновено в пресеца, зачервяване или затопляне на кожата на засегнатата област.
- Проблеми при зарастването на рани.
- Високи нива на кръвната захар (хипергликемия).

Наблюдавано е реактивиране на хепатит В вирусна инфекция при някои от пациентите, приемащи еверолимус. Информирайте Вашия лекар, ако почувствате симптоми на хепатит В вирусна инфекция по време на лечението с еверолимус. Началните симптоми могат да включват повишаване на температурата, кожен обрив, болки по ставите и възпаление. Другите симптоми могат да включват умора, загуба на апетит, гадене, жълтеница (пожълтяване на кожата) и болка в горната част на корема вдясно. Светлите изпражнения и тъмната урина също могат да бъдат признаци на хепатит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Votubia

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистерите. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
- Отворете блистера непосредствено преди приема на Votubia диспергиращи се таблетки.
- Доказано е, че готовата за употреба суспензия е стабилна в течение на 60 минути. След като бъде приготвена, суспензията трябва да се приеме незабавно. Ако не я използвате в рамките на 60 минути, изхвърлете я и пригответе нова суспензия.
- Не използвайте лекарството, ако опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Votubia диспергиращи се таблетки

- Активно вещество: еверолимус.
Всяка диспергираща се таблетка Votubia 1 mg съдържа 1 mg еверолимус.
Всяка диспергираща се таблетка Votubia 2 mg съдържа 2 mg еверолимус.
Всяка диспергираща се таблетка Votubia 3 mg съдържа 3 mg еверолимус.
Всяка диспергираща се таблетка Votubia 5 mg съдържа 5 mg еверолимус.
- Други съставки: бутилхидрокситолуен (Е321), магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, кросповидон тип А, манитол, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден, безводен (вижте точка 2 “Votubia съдържа лактоза”).

Как изглежда Votubia диспергиращи се таблетки и какво съдържа опаковката

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки са бели до бледожълтеникави, кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове и без делителна черта. Те са гравирани с “D1” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки са бели до бледожълтеникави, кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове и без делителна черта. Те са гравирани с “D2” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 3 mg диспергиращи се таблетки са бели до бледожълтеникави, кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове и без делителна черта. Те са гравирани с “D3” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки са бели до бледожълтеникави, кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове и без делителна черта. Те са гравирани с “D5” от едната страна и “NVR” от другата.

Votubia 1 mg диспергиращи се таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 30 диспергиращи се таблетки, в перфорирани блистери с единични дози, по 10 x 1 таблетки всеки.

Votubia 2 mg диспергиращи се таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1 или 100 x 1 диспергиращи се таблетки, в перфорирани блистери с единични дози, по 10 x 1 таблетки всеки.

Votubia 3 mg и Votubia 5 mg диспергиращи се таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 30 x 1 или 100 x 1 диспергиращи се таблетки, в перфорирани блистери с единични дози, по 10 x 1 таблетки всеки.

Не всички видове опаковки или количества на активното вещество могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Прочетете и следвайте тези инструкции внимателно, за да сте наясно, как правилно да приготвите лекарството. То ще изглежда като мътна течност (позната като перорална суспензия).

Използвайте спринцовката за перорално приложение или малката стъклена чашка само за приготвяне и прием на суспензията Votubia – не ги използвайте за нищо друго.

Важна информация:

Приемайте Votubia диспергиращи се таблетки само под формата на суспензия.

Тези инструкции са за прием на доза между 1 mg и 10 mg.

- Най-голямото количество, което можете да приемете на един път, използвайки спринцовката или малката стъклена чашка, е 10 mg, като използвате максимум 5 диспергиращи се таблетки.
- Ако трябва да приемете по-висока доза или трябва да използвате повече от 5 диспергиращи се таблетки, разделете дозата и повторете стъпките, като използвате същата спринцовка за перорално приложение или малка стъклена чашка.
- Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, как да разделите дозата, ако не сте сигурни.

Медицинският персонал трябва да избягва контакт на пероралната суспензия с кожата. Дръжте лекарството недостъпно за деца.

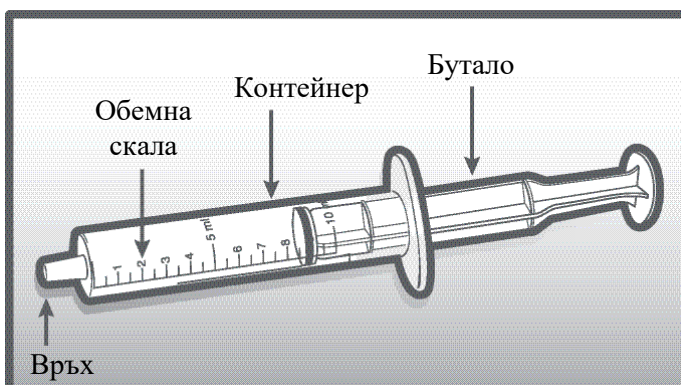
Използвайте само вода (годна за пиене течеща вода или негазирана бутилирана вода), за да приготвите суспензията. Не използвайте сок или други течности.

Пациентът трябва да изпие суспензията веднага след приготвянето ѝ. Ако пациентът не я изпие в рамките на 30 минути, ако се използва спринцовка за перорални форми, или в рамките на 60 минути, ако се използва малка стъклена чашка, изхвърлете я и пригответе нова суспензия.

Инструкции за медицинските специалисти, приготвящи суспензията с помощта на спринцовката за перорално приложение:

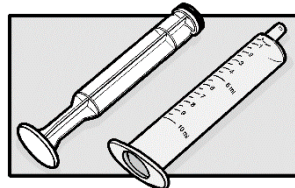
Ще са Ви необходими:

- Блистер с диспергиращите се таблетки Votubia
- Ножици, за да отворите блистера
- Спринцовка за перорално приложение от 10 ml, градуирана възходящо през 1 ml (за еднократна употреба): Вижте фигурата по-долу
- 2 чисти чаши
- Приблизително 30 ml вода



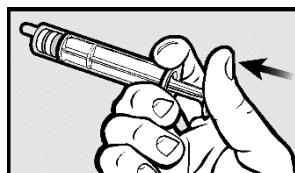
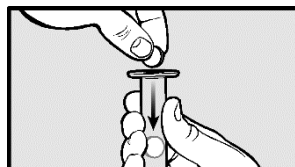
Подготовка

1. Измийте и подсушете ръцете си.
2. Вземете 10 ml спринцовка за перорално приложение, издърпайте буталото и го отделете изцяло от тялото на спринцовката.



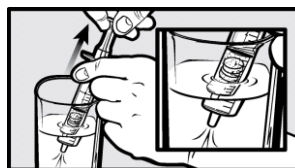
Добавете диспергиращите се таблетки

3. Използвайте ножици, за да отворите блистера по пунктираната линия. Отделете диспергиращите се таблетки от блистера. Поставете ги веднага в контейнера на спринцовката за перорално приложение.
4. Вкарайте отново буталото в контейнера на спринцовката за перорално приложение. Натиснете буталото докато достигне до диспергиращите се таблетки.



Добавяне на вода

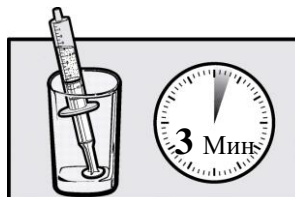
5. Напълнете малка стъклена чашка с вода (годна за пиене течаша вода или негазирана бутилирана вода). Поставете върха на спринцовката във водата. Изтеглете около 5 ml вода, като бавно изтегляте буталото, докато достигне чертичката на спринцовката, върху която е отбелязано 5 ml.



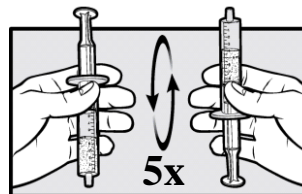
Забележка: Количеството на водата в спринцовката за перорално приложение не е нужно да бъде точно, но всички таблетки трябва да бъдат покрити. Ако таблетки се заклеят в горната суха част на спринцовката, внимателно почукайте спринцовката за перорално приложение, докато таблетките паднат долу във водата.

Смесване на лекарството

6. Задръжте спринцовката за перорално приложение с върха нагоре. Издърпайте буталото бавно надолу, теглейки въздух, докато достигне до чертичката на спринцовката, върху която е отбелязано 9 ml.
7. Поставете напълнената спринцовка за перорално приложение в чиста, празна чаша с върха нагоре. Изчакайте 3 минути, докато диспергиращите се таблетки се разпаднат изцяло.

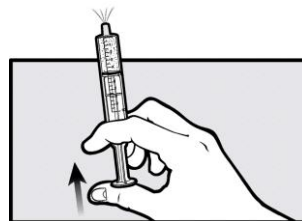


8. Смесете лекарството като бавно завъртите спринцовката надолу и обратно нагоре пет пъти, непосредствено преди да приемете дозата. Не я разклащайте. Приемете пероралната суспензия веднага. Ако не го направите в рамките на 30 минути, изхвърлете я и пригответе нова суспензия.



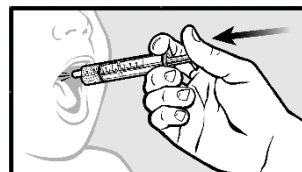
Отстраняване на въздуха

9. Задръжте спринцовката за перорално приложение с върха нагоре. Натиснете буталото бавно нагоре, за да отстраните по-голямата част от въздуха (няма проблем малко количество въздух да остане в спринцовката).



Прием на лекарството

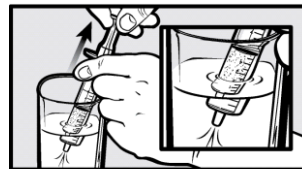
10. Поставете спринцовката за перорално приложение в устата на пациента. Натиснете буталото бавно, за да се освободи цялото съдържание на спринцовката за перорално приложение.



11. Внимателно отстранете спринцовката за перорално приложение от устата на пациента.

Уверете се, че е прието цялото лекарство

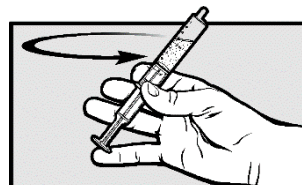
12. Поставете върха на спринцовката за перорално приложение в чаша, пълна с вода. Изтеглете 5 ml вода, като бавно издърпате буталото.



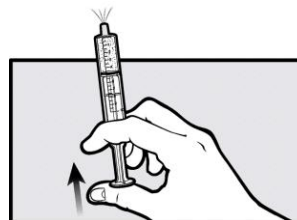
13. Задръжте спринцовката за перорално приложение с върха нагоре. Издърпайте буталото бавно надолу, теглейки въздух, докато достигне до чертичката на спринцовката, върху която е отбелязано 9 ml.



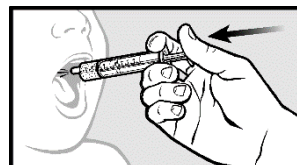
14. С насочен нагоре връх на спринцовката, завъртете водата в спринцовката в кръг, за да отмие останалото вътре лекарство.



15. Задръжете спринцовката за перорално приложение с върха нагоре. Натиснете буталото бавно нагоре, за да отстраните по-голямата част от въздуха.



16. Поставете спринцовката за перорално приложение в устата на пациента. Натиснете буталото бавно, за да се освободи цялото съдържание на спринцовката за перорално приложение.



17. Внимателно отстранете спринцовката за перорално приложение от устата на пациента.

Ако предписаната доза е над 10 mg или трябва да се приготви, като се използват повече от 5 диспергиращи се таблетки, трябва да повторите стъпки 2 до 17, за да се завърши приема на цялата доза.

Почистване

18. Попитайте Вашия фармацевт, как да изхвърлите пероралната спринцовка.
19. Измийте и подсушете ръцете си.

Инструкции за пациентите или медицинския персонал и болногледачите, приготвящи суспензията с помощта на малка стъклена чашка:

Ще са Ви необходими:

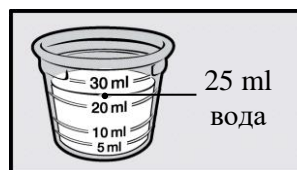
- Блистер с диспергиращите се таблетки Votubia
- Ножици, за да отворите блистера
- 1 малка стъклена чашка (максимална големина 100 ml)
- 30 ml дозираща чашка за отмерване на вода
- Приблизително 50 ml вода за приготвяне на суспензията
- Лъжица за разбъркване

Подготовка

1. Измийте и подсушете ръцете си.

Добавяне на вода

2. Налейте около 25 ml вода в 30 ml дозираща чаша. Количеството на налятата вода не е нужно да е точно.



3. Изсипете водата от дозиращата чаша в малка стъклена чашка.



Добавете диспергиращите се таблетки

4. Използвайте ножици, за да отворите блистера по пунктираната линия. Отделете диспергиращите се таблетки от блистера.
5. Поставете диспергиращите се таблетки във водата.

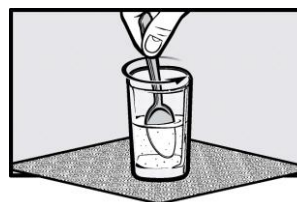


Смесване на лекарството

6. Изчакайте 3 минути, докато диспергиращите се таблетки се разпаднат изцяло.



7. Внимателно разбъркайте съдържанието на чашата с лъжица, след което преминете незабавно към стъпка 8.



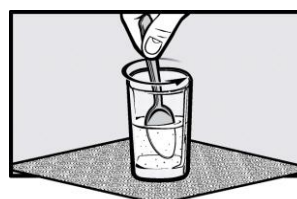
Прием на лекарството

8. Пациентът трябва да изпие незабавно цялото количество перорална суспензия от чашката. Ако суспензията не се използва в рамките на 60 минути, изхвърлете я и пригответе нова.

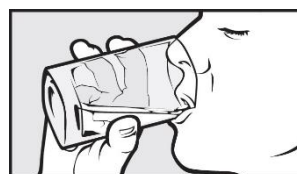


Уверете се, че е прието цялото лекарство

9. Напълнете чашата със същото количество вода (около 25 ml). Разбъркайте съдържанието с лъжицата, за да отстраните останалото по чашата и лъжицата лекарство.



10. Пациентът трябва да изпие цялото количество перорална суспензия от чашата.
Ако цялата предписана доза е над 10 mg или трябва да се приготви като се използват повече от 5 диспергиращи се таблетки, повторете стъпки 2 до 10, за да завършите приема на цялата доза.



Почистване

11. Измийте чашата и лъжицата внимателно с чиста вода. Подсушете чашата и лъжицата с чиста хартиена кърпичка. Съхранявайте ги на чисто и сухо място до следващия път.



12. Измийте и подсушете ръцете си.
-